

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA NOVEMBRE
2023

Nouveautés médicaments novembre 2023

Nouveautés en première ligne

- bibrocathol pommade ophtalmique (Bibrocathol-POS®) : blépharite chronique

Nouveautés en médecine spécialisée

- citrate de potassium + hydrogénocarbonate de potassium (Sibnayal®) : acidose tubulaire rénale distale
- deucravacitinib (Sotyktu®▼) : psoriasis en plaques
- ravulizumab (Ultomiris®▼) :
 - Hémoglobinurie paroxystique nocturne
 - Syndrome hémolytique et urémique atypique
 - Myasthénie acquise généralisée
 - Maladie du spectre de la neuromyélite optique

Nouveautés en oncologie

- rélugolix (Orgovyx®▼) : cancer de la prostate
- tafasitamab (Minjuvi®▼) : lymphome diffus à grandes cellules B
- tébentafusp (Kimmtrak®▼) : mélanome uvéal

Retours sur le marché

- érythromycine + benzoyle peroxyde gel (Benzadermine®) : acné

Remboursements

- nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid®▼)
- vaccin contre le zona (Shingrix®)

Arrêts de commercialisation

- acide borique (Vaseline Boriquée®)
- baloxavir (Xofluza®)
- efavirenz (Stocrin®)
- hydrocortisone inj. 500 mg (Solu-Cortef® 500 mg)
- Klean-Prep®
- mizolastine (Mizollen®)

▼: médicaments soumis à une surveillance particulière et pour lesquels la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée (entre autres médicaments contenant un nouveau principe actif, médicaments biologiques).

: médicaments pour lesquels des procédures additionnelles de minimisation des risques *Risk Minimization Activities* : RMA) ont été imposées par l'autorité qui délivre l'autorisation de mise sur le marché (voir Folia mars 2015), telles que du matériel éducatif ou des brochures.

contre-indication ou réduction de dose en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine entre 30 et 15 ml/min).

contre-indication ou réduction de dose déjà en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 60 ml/min), ou en cas d'insuffisance rénale sans précision du degré de sévérité.

Les actualités médicamenteuses de ce mois de novembre prennent en compte les changements portés à notre connaissance jusqu'au 27 octobre 2023. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois de décembre.

Les textes du Répertoire concernant ces actualités seront mis à jour à la date du 17 novembre.

Nouveautés en première ligne

bibrocathol pommade ophtalmique (Bibrocathol-POS®)

Le **bibrocathol pommade ophtalmique** (Bibrocathol-POS®, chapitre 16.1.1) est une pommade contenant du bismuth qui a pour indication le traitement de la **blépharite chronique** qui ne nécessite pas d'antibiotique (synthèse du RCP). Il avait déjà été commercialisé antérieurement sous un autre nom (Keraform®). Le RCP mentionne 2 études qui concluent à une efficacité du bibrocathol sur un critère composite de symptômes de blépharite (diminution de 2 à 3 points sur une échelle de 16 à 20 points versus placebo). Les effets indésirables sont rares et consistent principalement en des réactions locales de type irritation ou allergie.¹

Posologie

- Adulte : une application de 0,5 cm de pommade 3 à 5 fois par jour
- Adolescents et enfants à partir de l'âge de 6 ans : une application de 0,5 cm de pommade 3 fois par jour

Coût : 14,96€ pour un tube de 5 gr, non remboursé au 1^{er} novembre 2023.

Nouveautés en médecine spécialisée

citrate de potassium + hydrogénocarbonate de potassium (Sibnayal®)

L'association de **citrate de potassium et d'hydrogénocarbonate de potassium à libération prolongée** (Sibnayal®, chapitre 20.3, administration orale) a pour indication le **traitement de l'acidose tubulaire rénale distale** (néphropathie tubulaire rare, génétique ou acquise) chez l'adulte. Elle expose principalement aux risques d'une hyperkaliémie, et doit être utilisée avec précautions en cas d'affection gastro-intestinale ou d'insuffisance rénale avec DFG entre 45 et 59 mL/min/1,73m². Elle est contre-indiquée en cas d'hyperkaliémie ou de DFG ≤ 44 mL/min/1,73m².¹

Coût : 156,48€ (8 mEq) et 449,05€ (24 mEq) pour un mois de traitement, non remboursé au 1^{er} novembre 2023.

deucravacitinib (Sotyktu®▼)

Le **deucravacitinib** (Sotyktu®▼, chapitre 12.3.2.5.1, administration orale) est un inhibiteur de Janus kinases (TYK2) qui a pour indication le **psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte** (synthèse du RCP).

Selon le *NICE*¹ et une *Cochrane Review*² de 2023, le deucravacitinib semble plus efficace que certains autres traitements non-biologiques à administration orale (aprémilast, fumarate de diméthyle). Des comparaisons indirectes indiquent une efficacité inférieure ou similaire à certains médicaments biologiques à administration intraveineuse ou sous-cutanée (infliximab, anti-IL17 et anti-IL23).

Il expose principalement à un **risque d'infections et de manifestations cutanées et à une possible augmentation du risque de cancer (y compris des lymphomes et des cancers cutanés non mélanomateux)**.³

Innocuité

- Contre-indications
 - Infections cliniquement importantes actives
- Effets indésirables
 - Les plus fréquents : rhinopharyngite (19%)
 - Fréquents (1-10%) : infection herpétique, ulcères buccaux, rash acnéiforme et folliculite, élévation de la CPK.
 - Une augmentation des cas de cancers et d'événements cardiovasculaires et thromboemboliques est décrite avec les inhibiteurs de JAK. Concernant le deucravacitinib, des lymphomes et cancers cutanés non mélanomateux ainsi que des événements cardiovasculaires ont été rapportés dans les études. Une évaluation à long terme est en cours.⁴
- Grossesse et allaitement
 - En raison du manque de données, l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement est déconseillée.
- Précautions particulières
 - Utilisation déconseillée en cas d'insuffisance hépatique sévère.

- Avant l'instauration du traitement :
 - Dépister et, le cas échéant, traiter la tuberculose.
 - Contrôler et si nécessaire compléter la vaccination
- Informer les patients du risque d'infections et surveiller l'apparition de signes ou symptômes évocateurs.⁵

Posologie : 6mg 1 fois p.j.

Coût : 721,86€ pour un mois de traitement, remboursé en b ! au 1^{er} novembre 2023.

ravulizumab (Ultomiris®▼)

Le **ravulizumab** (Ultomiris®▼ , chapitre 12.3.2.6.1., administration intraveineuse, usage hospitalier) est un anticorps monoclonal inhibiteur de l'activité C5 du complément qui a pour indications **l'hémoglobinurie paroxystique nocturne**, le **syndrome hémolytique et urémique atypique**, la **myasthénie acquise généralisée** et les **maladies du spectre de la neuromyélite optique** (synthèse du RCP).

Le ravulizumab a le même mécanisme d'action et les mêmes indications que l'éculizumab. Son temps d'élimination est plus long, ce qui permet une administration toutes les 8 semaines au lieu de toutes les 2 semaines pour l'éculizumab.¹ Des **infections à méningocoques** sont survenues lors des études. Du matériel Risk Minimization Activities (RMA) est à disposition des professionnels de la santé.

Innocuité

Contre-indications

- Infection à méningocoque; patients non vaccinés contre le méningocoque.

Effets indésirables

- Des infections graves à méningocoques, des infections à gonocoques et des réactions anaphylactiques ont été décrites (0,1-1%).
- Les plus fréquents (>10%) : céphalées, infections des voies respiratoires supérieures, fièvre, troubles gastro-intestinaux, arthralgies, dorsalgies.
- Fréquents (1-10%) : infections urinaires, réactions d'hypersensibilité, vertiges, réactions cutanées, myalgies, réactions liées à la perfusion.

Grossesse et allaitement

- Les femmes doivent utiliser une contraception efficace ou stopper l'allaitement jusqu'à 8 mois après l'arrêt du traitement.

Interactions

- Le ravulizumab peut diminuer l'effet du rituximab

Précautions particulières

- Avant l'instauration du traitement :
 - Vacciner contre les méningocoques au moins 2 semaines avant (si possible contre les souches A, C, Y, W135 et B).
 - S'assurer que le schéma vaccinal est à jour.
 - Patients de moins de 18 ans : vacciner contre *Haemophilus influenzae* et les pneumocoques.
- Informer les patients
 - Des signes et symptômes d'infection à méningocoques. La vaccination n'élimine pas le risque d'infection.
 - Du risque d'aggravation transitoire des symptômes de leur maladie suite à la vaccination.
- En cas d'interruption du traitement, des précautions sont à respecter en fonction de la pathologie (voir RCP).

Coût : 4545 à 16 666€ pour un flacon, suivant le dosage, remboursé en a ! au 1^{er} novembre 2023.

Nouveautés en oncologie

rélugolix (Orgovyx®▼)

Le **rélugolix** (Orgovyx®▼, chapitre 5.3.7, administration orale, délivrance hospitalière), est un antagoniste de la gonadotrophine qui a pour indication le traitement du **cancer de la prostate avancé hormono-dépendant** (synthèse du RCP). Le dégarélix (en injection sous-cutanée), un autre antagoniste de la gonadotrophine, était déjà sur le marché avec la même indication.

Le rélugolix existe aussi en association avec l'estriadiol et la noréthistérone pour le traitement des fibromes utérins (Ryeqo®▼).

Le rélugolix (une administration orale par jour) a été évalué dans une étude en open-label versus leupréroline (une injection sous-cutanée par trimestre) chez des hommes avec un cancer de la prostate avancé. Le rélugolix a été **plus efficace que la leupréroline pour obtenir une castration chimique** jusqu'à 48 semaines. Il n'y a pas eu **d'évaluation sur des critères cliniques**. Dans cette étude, les patients sous rélugolix ont présenté moins d'effets indésirables majeurs cardiovasculaires que ceux sous leupréroline (2.9% vs 6.2%, HR 0,46; 95% CI, 0,24 à 0,88).^{1,2} Le rélugolix n'a pas été comparé au dégarélix.

Innocuité

- Effets indésirables
 - Les plus fréquents (>12%) : bouffées de chaleur, douleurs musculo-squelettiques, fatigue, troubles gastro-intestinaux.
 - Fréquents (1-10%) : anémie, gynécomastie, insomnie, dépression, vertiges, céphalées, hypertension, hyperhidrose, rash, diminution de la libido, prise de poids, augmentation de la glycémie, des triglycérides et du cholestérol.
 - Des infarctus du myocarde ont été rapportés.
- Grossesse et allaitement
 - Une contraception efficace doit être utilisée jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du traitement.
- Interactions
 - Le rélugolix est un substrat de la P-gp et un inducteur faible du CYP3A4.
 - L'administration de rélugolix avec des inhibiteurs de la P-gp doit être évitée (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.). Si ce n'est pas possible, le rélugolix doit être pris 6h avant l'inhibiteur.
 - L'administration concomitante avec des inducteurs de la P-gp et inducteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée (voir Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.). Si ce n'est pas possible, la dose de rélugolix doit être augmentée.
- Précautions particulières
 - Prudence en cas d'insuffisance rénale sévère.
 - Surveiller la fonction hépatique pendant le traitement en cas de suspicion d'insuffisance hépatique.
 - Prudence en cas de facteurs de risque cardiovasculaire ou d'ostéoporose.³

Coût : 169,89€ pour un mois de traitement, remboursé en a ! au 1^{er} novembre 2023.

tafasitamab (Minjuvi®▼)

Le **tafasitamab** (Minjuvi®▼, chapitre 13.2.1, administration intraveineuse, usage hospitalier, médicament orphelin) est un anticorps monoclonal ciblant l'antigène CD19 qui a pour indication le traitement de certains **lymphomes diffus à grandes cellules B** (synthèse du RCP).

Il expose à des réactions liées à la perfusion, une myélosuppression, des infections et un syndrome de lyse tumorale (hyperkaliémie et hyperuricémie entraînant nausées et vomissements, oligurie, crampes musculaires, troubles du rythme cardiaque).¹

Coût : 741€ pour un flacon de 200 mg, remboursé en a ! au 1^{er} novembre 2023.

tébentafusp (Kimmtrak®▼)

Le **tébentafusp** (Kimmtrak®▼ , chapitre 13.3.3, administration intraveineuse, usage hospitalier, médicament orphelin) est une protéine de fusion bispécifique liant les lymphocytes T aux cellules tumorales du mélanome uvéal qui a pour indication le traitement de certains **mélanomes uvéaux** (synthèse du RCP).

Il expose à un syndrome de relargage des cytokines (fièvre, hypotension, hypoxie, frissons, nausées et vomissements, fatigue, céphalées), des réactions cutanées aiguës et des troubles du rythme cardiaque.¹

Du matériel Risk Minimization Activities (RMA) est à disposition des professionnels de la santé.¹

Coût : 11 754€ pour un flacon de 0,5 ml (100 µg), remboursé en a ! au 1er novembre 2023.

Retours sur le marché

érythromycine + benzoyle peroxyde gel (Benzadermine®)

L'**association d'érythromycine et de benzoyle peroxyde en gel** (Benzadermine®), est de retour sur le marché. Elle a pour indication le **traitement de l'acné** (synthèse du RCP). Dans la **prise en charge de l'acné**, si un traitement antibiotique est indiqué, le **premier choix** selon la BAPCO est la **clindamycine 1%**. L'érythromycine 2% en magistrale est une alternative. Les associations exposent à **plus de risque d'effets indésirables** et les **possibilités d'adaptation posologique** sont plus **limitées**.¹

Remboursements

nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid®▼)

Depuis le 1^{er} novembre 2023, l'antiviral **nirmatrelvir + ritonavir** (Paxlovid ®▼ , chapitre 11.4.7.) est **remboursé** en catégorie **chez certains adultes atteints de COVID-19 en ambulatoire**. Il s'agit des adultes à risque accru de développer une forme sévère de COVID-19 (voir plus loin les bénéficiaires*) qui répondent aux critères suivants : (1) présence depuis moins de 5 jours de symptômes évocateurs d'une infection par le SARS-CoV-2, (2) diagnostic confirmé de COVID-19 (test PCR ou test antigénique), (3) ne nécessite pas d'oxygène **ET** (4) n'est pas traité avec des médicaments avec des contre-indications pour une utilisation simultanée avec le Paxlovid®, comme indiqué dans le RCP (notamment certains substrats du CYP3A4, dont l'amiodarone, la carbamazépine, l'oxycodone, le rivaroxaban, ... et certains inducteurs du CYP3A4 tels que la carbamazépine, la rifampicine, le millepertuis etc. Voir RCP > rubrique « Contre-indications »).

* Sont bénéficiaires : (1) les personnes de ≥ 65 ans présentant au moins une des comorbidités spécifiées (2) les personnes atteintes d'un trouble immunitaire grave et (3) les personnes atteintes de BPCO ou en insuffisance cardiaque. Pour plus de détails, voir les modalités de remboursement : cliquer sur le symbole au niveau de la spécialité Paxlovid® dans le Répertoire.

Le Paxlovid® peut être prescrit par tous les médecins. Il est disponible en pharmacie d'officine.

Nous vous informerons bientôt plus en détail sur le profil d'efficacité et d'innocuité de l'association nirmatrelvir + ritonavir, sur la base des données disponibles actuellement.

Coût : 974,73 € pour 30 comprimés (ce qui correspond à un traitement de 5 jours), remboursé en catégorie au 01/11/2023 (ticket modérateur : 12,10 € ; ticket modérateur intervention majorée : 8 €).

vaccin contre le zona (Shingrix®)

Le **vaccin recombinant contre le zona** (Shingrix®) est **remboursé** en depuis le 1er novembre 2023 pour la prévention du zona et des névralgies post-zostériennes chez les adultes se trouvant dans une des conditions suivantes

- Être atteint d'une malignité hématologique ou d'une tumeur maligne et avoir reçu un traitement actif au cours des 5 années précédant l'administration du vaccin
- Être infecté par le VIH
- Avoir subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques, ou une greffe d'organe, ou être candidat à une greffe.

Les 2 doses du vaccin sont à administrer avec 2 à 6 mois d'intervalle.

Pour plus d'infos sur la place de la vaccination contre le zona, voir Folia de novembre 2022.

Coût : 162,34€ par dose. Ticket modérateur 12,10€ pour les assurés ordinaires, 8€ pour les bénéficiaires d'une intervention majorée.

Arrêts de commercialisation

Cette rubrique concerne les arrêts définitifs de commercialisation. Les spécialités concernées ne sont plus mentionnées dans le Répertoire.

La liste des médicaments indisponibles peut être consultée sur le site de l'AFMPS-Pharmastatut.

acide borique (Vaseline Boriquée®)

L'acide borique enregistré comme médicament dermatologique (Vaseline Boriquée®) n'est plus commercialisé. Il existe encore comme matière première. L'acide borique est utilisé comme antiseptique et fongicide. Dans ces indications, l'utilisation d'antiseptiques est préférable.

baloxavir (Xofluza®)

Le baloxavir (Xofluza®), utilisé comme anti-viral contre l'influenza, n'est plus commercialisé. L'oseltamivir est encore disponible, mais comme pour le baloxavir, sa place dans le traitement de l'infection par influenza est très limitée et ne remplace pas la vaccination annuelle chez les patients à risque.

efavirenz (Stocrin®)

L'efavirenz , utilisé comme traitement du VIH, n'est plus disponible. La spécialité Stocrin® n'est plus commercialisée, et la spécialité Efavirenz Mylan® est en interruption de commercialisation. Sa date de retour sur le marché n'est pas connue. D'autres inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse sont disponibles. Voir aussi 11.4.3. Antirétroviraux contre le VIH.

hydrocortisone inj. 500 mg (Solu-Cortef® 500 mg)

L'hydrocortisone injectable 500 mg (Solu-Cortef®) n'est plus commercialisée. Elle existe encore en 100 et 250 mg injectables. Pour les différentes indications et le profil d'innocuité des corticostéroïdes, voir 5.4. Corticostéroïdes.

Klean-Prep®

L'association à base de macrogol pour le lavage intestinal Klean-Prep® n'est plus commercialisée. D'autres associations à base de macrogol sont disponibles.

mizolastine (Mizollen®)

La mizolastine (Mizollen®), un antihistaminique peu sédatif, n'est plus commercialisée. D'autres antihistaminiques peu sédatifs sont disponibles.

Sources

En plus des sources générales consultées systématiquement par le CBIP (British Medical Journal, New England Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, The Lancet, JAMA, Drug & Therapeutic Bulletin, GeBu, La Revue Prescrire, Australian Prescriber), pour écrire les articles « nouveautés médicamenteuses », les sources suivantes sont consultées : RCP et dossier d'évaluation à l'EMA (EPAR) du produit, The Medical Letter, NEJM Journal Watch.

Sources générales

- British National Formulary (BNF),<https://www.medicinescomplete.com>, consulté la dernière fois le 6 novembre 2023.

- Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>, consulté la dernière fois le 6 novembre 2023.
- Martindale, The Complete Drug Reference, consulté la dernière fois le 6 novembre 2023.

Sources spécifiques

bibrocathol pommade ophtalmique

1 Bibrocathol-POS®- Résumé des Caractéristiques du Produit

érythromycine + benzoyle peroxyde gel

1 Benzadermine®- Résumé des Caractéristiques du Produit

citrate de potassium + hydrogénocarbonate de potassium

1 Sibnayal®- Résumé des Caractéristiques du Produit

deucravacitinib

1 Deucravacitinib for treating moderate to severe plaque psoriasis. Technology appraisal guidance [TA907]. NICE June 2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta907>

2 Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. Sbidian E. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2023 Jul 12;7(7):CD011535. doi: 10.1002/14651858.CD011535.pub6.

3 Med Lett Drugs Ther. 2023 Feb 20;65(1670):29-31 doi:10.58347/tmL.2023.1670b

4 Sotyktu-Assessment Report- 26 January 2023 EMA/68815/2023 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

5 Sotyktu®- Résumé des Caractéristiques du Produit

ravulizumab

1 Ravulizumab for Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. Jaime Toro MD, reviewing Pittock SJ et al. Ann Neurol 2023 Mar 3. NEJM Journal Watch April 18, 2023.

2 Ultomiris®- Résumé des Caractéristiques du Produit

rélugolix

1 HERO Study. N Engl J Med 2020; 382:2187-2196. DOI: 10.1056/NEJMoa2004325

2 Med Lett Drugs Ther. 2023 Jul 24;65(1681):e121-2 doi:10.58347/tmL.2023.1681e

3 Orgovyx®- Résumé des Caractéristiques du Produit

tafasitamab

1 Minjuvi®- Résumé des Caractéristiques du Produit

tébentafusp

1 Kimmtak®- Résumé des Caractéristiques du Produit

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.