Folia Pharmacotherapeutica décembre 2023

Nouveautés médicaments décembre 2023

Nouveautés en médecine spécialisée
- éladocagène exuparvovec (Upstaza®▼▼): déficit en décarboxylase d'acide L-aminé aromatique

Nouveautés homéopathiques
- Nervoheel® : nervosité, troubles du sommeil
- Zeel® : symptômes liés à l'arthrose et aux maladies articulaires rhumatismales

Nouvelles indications
- baricitinib (Olumiant®▼): dermatite atopique à partir de l'âge de 2 ans

Remboursements
- tézépelumab (Tezspire®) : asthme sévère

Arrêts de commercialisation
- éthinylestradiol 50 µg + lévonorgestrel en comprimés (Microgynon 50®)
- méthadone comprimés (Mephenon®)
- pyridoxine comprimés (Pyridoxine®)
- tixagévimab + cilgavimab (Evusheld®)
- vindésine (Eldisine®)

▼: 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 prennent en compte les changements portés à notre connaissance jusqu'au 24 novembre. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois de janvier.

Les textes du Répertoire concernant ces actualités seront mis à jour à la date du 22 décembre.

Nouveautés en médecine spécialisée

éladocagène exuparvovec (Upstaza®▼)

L'éladocagène exuparvovec (Upstaza®▼, chapitre 20.3, injection intraputaminale, usage hospitalier, médicament orphelin) a pour indication le déficit en décarboxylase d'acide L-aminé aromatique (AADC) associé à un phénotype sévère chez les patients à partir de 18 mois (synthèse du RCP).

- Il s'agit d'une **maladie génétique rare**, où le déficit enzymatique empêche la synthèse de dopamine et de sérotonine, entrainant un **retard de développement psychomoteur** chez les enfants.
- L'éladocagène exuparvovec est le **premier traitement** autorisé pour cette pathologie. Il s'agit d'une **thérapie génique** par laquelle on introduit le gène codant pour l'enzyme AADC humaine déficiente à l'aide d'un virus non pathogène pour l'humain et non réplicant.

- Des études non comparatives chez 21 enfants avec un suivi de maximum 5 ans ont montré que 50 à 70% des enfants pouvaient tenir la tête ou rester assis sans aide, 30% pouvaient tenir debout avec aide, ce qui n'est pas le cas dans le décours naturel de la maladie.
- La majorité des enfants ont présenté des dyskinésies pouvant durer plusieurs mois.1,2
- Du matériel Risk Minimization Activities (RMA) est à disposition des professionnels de la santé.

Coût : 3 500 000€ pour un flacon, remboursé en a ! au 1er novembre 2023.

Nouveautés homéopathiques

Nervoheel®

Nervoheel® (comprimés) est un médicament **homéopathique** qui a pour indications les symptômes liés au stress, à l'anxiété et aux troubles du sommeil (synthèse du RCP).[1]
Le CBIP rappelle quβe la **prise en charge de l'anxiété et des troubles du sommeil** est en premier lieu **non-médicamenteuse** (voir Folia juin 2019).
Il n'existe à l'heure actuelle aucune preuve valable d'efficacité des médicaments homéopathiques par rapport au placebo [voir Folia de novembre 2010 et Folia de janvier 2018]. Les exigences en matière d'efficacité et de sécurité dans le cadre de l'autorisation d'un médicament homéopathique sont beaucoup plus limitées que pour les médicaments classiques.

Coût : 24,95€ pour 100 comprimés, 44,95€ pour 250 comprimés, non remboursé au 1er décembre 2023.

Zeel®

Zeel® (solution pour injection i.m., s.c., i.derm. et i.artic.) est un médicament **homéopathique** qui a pour indications les symptômes d'arthrose et de maladie articulaire rhumatismale (synthèse du RCP).[1]
Il n'existe à l'heure actuelle aucune preuve valable d'efficacité des médicaments homéopathiques par rapport au placebo [voir Folia de novembre 2010 et Folia de janvier 2018]. Les exigences en matière d'efficacité et de sécurité dans le cadre de l'autorisation d'un médicament homéopathique sont beaucoup plus limitées que pour les médicaments classiques.

Coût : 44,95€ pour 10 flacons de 2 ml, 299,95€ pour 100 flacons, non remboursé au 1er décembre 2023.

Nouvelles indications

baricitinib (Olumiant® ▼)

Le **baricitinib** (Olumiant® ▼, administration orale), un inhibiteur de Janus kinases déjà autorisé dans la **dermatite atopique** de l'adulte, a maintenant pour indication la **dermatite atopique modérée à sévère** chez les **enfants à partir de l'âge de 2 ans** (synthèse du RCP).
Il avait aussi comme indications chez l'adulte la polyarthrite rhumatoïde, la dermatite atopique et la pelade, et chez l'enfant l'arthrite idiopathique juvénile.
Le dossier d'enregistrement mentionne une étude chez 482 enfants âgés de 2 à 18 ans (âge moyen 12 ans) non contrôlés sous corticostéroïdes topiques (score vIGA-AD de 3 ou 4 sur un total de 4). Le baricitinib (4 mg de 10 à 18 ans, et 2 mg de 2 à 9 ans) a été plus efficace que le placebo à 16 semaines pour obtenir une score vIGA-AD de 0 ou 1, avec une amélioration d'au moins 2 points (critère primaire). Les résultats concernant le baricitinib 1 mg n'ont pas été statistiquement significatifs.[1,2]
Le RCP mentionne un profil d'innocuité similaire à celui des adultes concernant les effets indésirables

fréquents, avec cependant **plus de neutropénies** que chez les adultes (1,7%), sans répercussion sur le nombre d'infections sévères.
Les inhibiteurs de **Janus kinases** peuvent causer des **effets indésirables graves** et ne peuvent être **prescrits** dans les maladies inflammatoires **que dans des conditions strictes** (voir Folia de décembre 2022).
En cas de réponse satisfaisante, la posologie peut être diminuée de moitié. Ceci peut poser problème si une dose de 1 mg est indiquée : les comprimés de 2 mg ne sont pas sécables, et les comprimés de 1 mg ne sont pas disponibles sur le marché belge (situation au 1er décembre 2023).[3]

Posologie : 1 comprimé de 2 ou 4 mg une fois p.j. en fonction du poids.

Coût : 2399,20€ pour 84 jours de traitement, non remboursé dans l'indication dermatite atopique chez l'enfant au 1er décembre 2023. Le baricitinib est remboursé en b! uniquement chez l'adulte dans la polyarthrite rhumatoïde et la dermatite atopique (voir conditions et formulaires).

Remboursements

tézépelumab (Tezspire®)

Le **tézépelumab** (Tezspire®), un anticorps monoclonal utilisé dans le traitement de l'asthme (voir Nouveautés médicaments mars 2023), est maintenant **remboursé** en b! comme **traitement additionnel de l'asthme sévère** inflammatoire de type 2 chez les **adultes insuffisamment contrôlés** par un corticostéroïde inhalé (CSI) à dose élevée associé à un autre traitement de l'asthme.
La demande doit être faite par un pneumologue. Pour le détail des conditions et les formulaires de demande, cliquer sur le sigle b! au niveau de la spécialité dans le Répertoire.

Les conditions de remboursement comprennent, entre-autres
- La vérification de l'observance au traitement et de la technique d'inhalation, notamment via des entretiens d'accompagnement au Bon Usage des Médicaments réalisés par un pharmacien, infirmiè(re) ou kinésithérapeute.
- Avoir recherché une exposition aux allergènes, tabagisme, et traité les comorbidités aggravantes.
- Être traité par CSI + un autre traitement de l'asthme.
- Avoir présenté au cours des 12 derniers mois
  - VEMS < 80%
  - Taux sanguin d'éosinophiles ≥ 150/µL + concentration de FeNO ≥ 25 ppb
  - Au moins 2 hospitalisations ou recours aux urgences pour asthme sévère, ou 2 exacerbations, ou être corticodépendant (aux corticostéroïdes oraux).

Coût : 1176,20€ pour une injection mensuelle, remboursé en b! au 1er décembre 2023

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.

éthinylestradiol 50 µg + lévonorgestrel en comprimés (Microgynon 50®)

L'association **éthinylestradiol 50 µg + lévonorgestrel** en comprimés pour la contraception (Microgynon 50®) n'est **plus commercialisée**. Il n'existe plus de préparation monophasique de 1ère génération, c'est-à-

dire avec dose élevée d'estrogènes. Il n'existe **pas d'alternative** pour les femmes qui utilisaient ce type de préparation. Quand une **association estroprogestative** est souhaitée **comme contraceptif**, et en l'absence de contre-indications, les **préparations monophasiques de 2ème génération** (oestrogènes à 20 ou 30 µg) ont le **meilleur rapport bénéfice-risque** (voir aussi 6.2. Contraception).

méthadone comprimés (Mephenon®)

La **méthadone en comprimés** (Mephenon®) n'est **plus commercialisée**. Il reste la forme injectable (Mephenon® Ⓓ).
Pour la prise en charge des douleurs nécessitant un opioïde, d'autres opioïdes sont disponibles.
Pour la thérapie de substitution des patients dépendants aux opioïdes, la méthadone reste **disponible en tant que matière première** pour la préparation de gélules ou de sirops.

pyridoxine comprimés (Pyridoxine®)

La **pyridoxine en monopréparation en comprimés** (vitamine B6, Pyridoxine®) n'est **plus commercialisée**. Elle existe encore sous forme injectable (Vitamine B6 Sterop®), et au **même dosage** (250 mg) **dans une association de vitamines B** (Befact®). La pyridoxine est indiquée chez les **patients dépendants à l'alcool**, en cas de traitement chronique par l'isoniazide ou dans certaines maladies métaboliques du nourrisson.

tixagévimab + cilgavimab (Evusheld)

L'association **tixagévimab + cilgavimab** (Evusheld®) n'est **plus commercialisée**. Elle était utilisée pour la **prophylaxie pré-exposition au COVID-19 et pour le traitement des patients à risque de développer une forme sévère**, mais n'était **plus recommandée** en raison d'un manque d'efficacité sur les variants circulant actuellement (voir Interim clinical guidance for adults with confirmed COVID-19 in Belgium, version 37, November 2023).
Pour la prévention du COVID-19 chez les personnes à risque, la **vaccination** est la **stratégie recommandée** (voir 12.1.1.15. Vaccin contre le COVID-19, et Folia août 2023).

vindésine (Eldisine®)

La vindésine (Eldisine®), un antitumoral utilisé dans certaines hémopathies malignes ou certaines tumeurs mammaires ou pulmonaires, n'est plus commercialisée.

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 spécifiques

baricitinib

1 Olumiant-Assessment Report. EMA/436396/2023 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 14 September 2023
2 Efficacy and safety of baricitinib in combination with topical corticosteroids in paediatric patients with moderate-to-severe atopic dermatitis with an inadequate response to topical corticosteroids: results from a phase III, randomized, double-blind,

placebo-controlled study (BREEZE-AD PEDS). Antonio Torrelo et al. B*r J Dermatol* 2023; **189**:23–32
3 Olumiant®-Résumé des Caractéristiques du Produit

Nervoheel®

1 Nervoheel®-Résumé des Caractéristiques du Produit

Zeel®

1 Zeel®-Résumé des Caractéristiques du Produit

éladocagène exuparvovec

1 Upstaza®-Résumé des Caractéristiques du Produit
2 Éladocagène exuparvovec (Upstaza°) et déficit en décarboxylase d'acide L-aminé aromatique. Rev Prescrire 2023 ; 43 (480) : 739-740

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
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.