

Folia Pharmacotherapeutica mars 2024

Nouveautés médicaments mars 2024**Nouveautés en première ligne**

- lidocaïne + tétracaïne crème (Pliaglis®) : anesthésie cutanée locale

Nouveautés en médecine spécialisée

- atogépant (Aquipta®) : prophylaxie de la migraine
- maribavir (Livtencity®) : infection à CMV chez des patients greffés

Nouveautés en oncologie

- nivolumab + rélatlimab (Opdualag®) : mélanome
- trémélimumab (Imjudo®) : carcinome hépatocellulaire et cancer bronchique non à petites cellules

Nouvelles indications

- alirocumab (Praluent®) : hypercholestérolémie hétérozygote familiale à partir de l'âge de 8 ans
- empagliflozine (Jardiance®) : diabète de type 2 à partir de l'âge de 10 ans

Arrêts de commercialisation

- eptifibatide (Integrilin®)
- étravirine 25 mg (Intelence®)
- sennoside B (Grains de Vals Senna®)

Indisponibilités critiques

- dulaglutide (Trulicity®)
- olanzapine 210 mg inj. (Zypadhera®)

Remboursements

- dapagliflozine 10 mg (Forxiga®)

▼ : 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 23 février. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois d'avril.

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

Nouveautés en première ligne**lidocaïne + tétracaïne crème (Pliaglis®)**

L'association de lidocaïne et de tétracaïne, deux anesthésiques locaux, existe maintenant sous forme de crème (Pliaglis®, chapitre 18.2.1) avec pour indication l'anesthésie cutanée locale avant intervention dermatologique (synthèse du RCP). Elle existait déjà sous forme d'emplâtre (Rapydan®).

Cette nouvelle association contient des anesthésiques plus hautement dosés que dans l'Emla®, et

est réservée à l'usage chez l'adulte pour des interventions dermatologiques.

L'application ne doit jamais se faire avec les doigts mais à l'aide d'un instrument plat. Le **contact avec les yeux doit être évité** (risque de lésions de la cornée).¹ Les anesthésiques locaux exposent à un risque de réaction allergique et de toxicité au niveau du système nerveux central en cas de surdosage.

Coût : 36,70€ pour 15 gr, non remboursé au 1^{er} février 2024.

Nouveautés en médecine spécialisée

atogépant (Aquipta®)

L'atogépant (Aquipta® , chapitre 10.9.2.3., administration orale) est le second antagoniste du récepteur du CGRP mis sur le marché après le rimégépant. Il a pour indication le **traitement prophylactique de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois** (synthèse du RCP).

L'atogépant a uniquement l'indication prophylaxie de la migraine épisodique (4 à 14 jours de migraine/mois) et de la migraine chronique (≥ 15 jours de céphalées/mois dont au moins 8 jours de migraine). Il n'est **pas indiqué pour la crise aiguë**.¹

Pour rappel, le rimégépant a l'indication prophylaxie de la migraine épisodique uniquement, et le traitement de la crise aiguë.

L'atogépant a **permis d'éviter 1 à 2 jours de migraine par mois** versus placebo dans les migraines épisodiques et chroniques.²⁻⁶ Des résultats similaires ont été obtenus chez des patients en échec de traitement avec d'autres classes de médicaments.⁷ L'effet semble se maintenir à 52 semaines⁸⁻⁹

Les principaux effets indésirables sont les **nausées** et la **constipation**.¹

On ne sait pas si son profil de sécurité permet une utilisation chez des patients à risque cardiovasculaire.

Il n'a pas été comparé directement aux anticorps monoclonaux anti-CGRP administrés par voie sous-cutanée. Des comparaisons indirectes semblent indiquer une efficacité similaire. L'atogépant présente l'avantage de l'administration orale par rapport à la voie sous-cutanée. Il n'est **pas remboursé** (situation au 1^{er} mars 2024).

Efficacité

L'atogépant a été évalué en prophylaxie de la migraine épisodique (4 à 14 jours de migraine/mois) et de la migraine chronique (≥ 15 jours de céphalées/mois dont au moins 8 jours de migraine), dans des études dont les participants étaient majoritairement des femmes blanches, âge moyen 41 an.

Migraine épisodique

- Une méta-analyse regroupe les données de deux études randomisées contrôlées versus placebo d'une durée de 12 semaines sur 1550 patients.⁴
- Caractéristiques des patients : migraine épisodique depuis au moins un an avec en moyenne 7 jours de migraine par mois et 9 jours de céphalées, utilisation de médication aiguë 6,6 jours.
- Patients exclus : entre autres migraine chronique, réponse inadéquate à au moins 4 autres traitements préventifs, utilisation de traitements aigus au-delà d'un certain seuil (différents seuils en nombre de jours définis suivant la classe du médicament). Une des deux études mentionne que les patients avec des pathologies significatives, y compris cardiovasculaires ont été exclus.²
- L'atogépant aux dosages de 10, 30 et 60 mg par jour a été plus efficace que le placebo avec une diminution du nombre de jours de migraine d'environ - 1,20 par mois (- 4 versus - 2,5, efficacité similaire pour les 3 dosages, critère d'évaluation primaire). La plus grande partie du bénéfice était obtenue dans les 4 premières semaines de traitement.
- Environ 20% de personnes de plus ont pu obtenir une réduction d'au moins 50% du nombre de jours de migraine par mois par rapport au placebo (critère d'évaluation secondaire).²⁻⁴
- Deux études d'extension en open-label à 40 et 52 semaines ont montré que l'atogépant 60 mg maintenait son effet.^{7,8}

- Une étude sur 12 semaines réalisée chez 315 personnes en échec de traitement avec 2 autres classes de médicaments a montré que l'atogépant 60 mg était plus efficace que le placebo pour diminuer le nombre de jours de migraine par mois de 2,4 (- 4,2 versus - 1,9). Environ 30% de personnes de plus ont pu obtenir une réduction d'au moins 50% du nombre de jours de migraine par mois par rapport au placebo (critère d'évaluation secondaire).⁷

Migraine chronique

- Une étude randomisée contrôlée versus placebo de 12 semaines sur 778 patients a évalué l'efficacité de l'atogépant 60 mg (en 1 à 2 prises par jour) versus placebo.
- Caractéristiques des patients inclus : migraine chronique depuis au moins un an et en moyenne 18 jours de migraine par mois.
- Critères d'exclusion : similaires à ceux des études de la migraine épisodique (sauf la migraine chronique). Dans cette étude, les patients avec des pathologies endocrinologiques, cardiovasculaires ou neurologiques ont été exclus.
- Les patients sous atogépant 60 mg ont en moyenne eu 2 jours de migraine en moins par mois par rapport au placebo (-7 versus -5, critère d'évaluation primaire). La plus grande partie du bénéfice était obtenue dans les 4 premières semaines de traitement.⁵

Innocuité

- Dans les études, les principaux effets indésirables (dose-dépendants) ont été la constipation et les nausées. Des infections des voies respiratoires supérieures et des voies urinaires ont aussi été rapportées.²⁻⁶ Une étude d'extension à 40 semaines ainsi qu'une étude de sécurité en open-label à 52 semaines avec l'atogépant 60 mg ont trouvé des résultats similaires.^{8,9}
- Effets indésirables
 - Les plus fréquents (5-10%) : nausées, constipation, fatigue.
 - Fréquents (1-10%) : diminution d'appétit et perte de poids.
 - Des réactions d'hypersensibilité ont été décrites.
- Grossesse et allaitement
 - Selon le RCP, l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement n'est pas recommandée.
- Interactions
 - L'atogépant est un substrat du CYP3A4, van P-gp en van OATP1B1/OATP1B3. La posologie doit être réduite à 10 mg p.j. en cas d'administration d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.) ou de l'OATP (p.ex. ciclosporine, ritonavir)
- Précautions particulières
 - La posologie doit être réduite à 10 mg p.j. en cas d'insuffisance rénale sévère.
 - L'utilisation en cas d'insuffisance hépatique sévère n'est pas recommandée¹

Posologie : 60 mg une fois p.j.

Coût : 476,98€ pour un mois de traitement, non remboursé au 1^{er} mars 2024

maribavir (Livtency®▼)

Le maribavir (Livtency®, chapitre 11.4.6, administration orale, médicament orphelin, délivrance hospitalière) est un **antiviral** qui a pour indication le traitement de **l'infection à CMV** réfractaire à d'autres traitements **chez des adultes ayant reçu une greffe** de cellules souches hématopoïétiques ou d'organe solide (synthèse du RCP).

Il expose principalement à une altération du goût et des troubles gastrointestinaux, et à des interactions médicamenteuses, notamment avec les immunomodulateurs (voir Répertoire 11.4.6).¹⁻³

Coût : 5565€, remboursé en b¹ au 1^{er} mars 2024 (voir conditions et formulaires).

Nouveautés en oncologie

nivolumab + rélatlimab (Opdualag®▼)

L'association nivolumab + rélatlimab (Opdualag®▼, chapitre 13.3.1., administration intraveineuse, usage hospitalier) est une association de deux anticorps monoclonaux inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (PD-1 et LAG-3) qui a pour indication le traitement de certains **mélanomes** avancés à partir de l'âge de 12 ans (synthèse du RCP).

L'association nivolumab + rélatlimab améliore la survie sans progression médiane de 6 mois par rapport au nivolumab seul (critère d'évaluation primaire), mais pas la survie globale (critère d'évaluation secondaire). Elle n'a pas été comparée à l'association nivolumab + ipilimumab qui a été démontrée efficace pour allonger la survie globale. L'association nivolumab + rélatlimab présente un risque d'effets indésirables immunitaires sévères dont des décès (voir 13.3.1. Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire).¹⁻³

Coût : 6111€ pour un flacon de 240 mg + 80 mg, remboursé en a! au 1^{er} mars 2024 (voir formulaires et conditions)

trémélimumab (Imjudo®▼)

Le **trémélimumab** (Imjudo®▼, chapitre 13.3.1, administration intraveineuse, usage hospitalier) est un anticorps monoclonal inhibiteur de point de contrôle immunitaire (CTLA-4) qui a pour indications le traitement en association de certains **carcinomes hépatocellulaires** et de certains **cancers bronchiques non à petites cellules** métastatiques (synthèse du RCP).

Dans ces deux indications, le trémélimumab en association avec le durvalumab (anti-PD-L1) **allonge la survie globale** de 2 à 3 mois versus comparateur actif, au prix d'effets indésirables immunitaires fréquents (dont des décès) (voir 13.3.1. Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire).¹

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

Coût : 19 080€ pour un flacon de 300 mg, remboursé en a! au 1^{er} mars 2024 (voir conditions et formulaires)

Nouvelles indications

alirocumab (Praluent®)

- **L'alirocumab** (Praluent®, chapitre 1.12.6, injection sous-cutanée) a reçu une extension d'indication pour utilisation **à partir de l'âge de 8 ans en cas d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote**, en association avec une statine (avec ou sans autres hypolipémiants), ou avec d'autres hypolipémiants en cas d'intolérance ou de contre-indication aux statines (synthèse du RCP).
- Une étude a été réalisée chez 153 enfants de 8 à 17 ans avec un LDL-c ≥ 130 mg/dL sous statine ou chez qui une statine était contre-indiquée ou mal tolérée. En plus du traitement par alirocumab ou placebo, les patients devaient suivre un régime strict et recevoir un autre traitement hypolipémiant.
- Après 24 semaines, les patients sous alirocumab (dosages ajustés en fonction du poids) ont obtenu une **baisse d'environ 30-40% du LDL versus placebo** (-43% pour une injection toutes les 2 semaines et -34% pour une injection toutes les 4 semaines, critère d'évaluation primaire).
- Une étude d'extension en open-label de 80 semaines a montré une remontée du LDL (résultats par rapport aux valeurs lors de l'inclusion : -26% pour l'injection toutes les 2 semaines et -24% pour l'injection toutes les 4 semaines).^{1,2}
- Selon le RCP, le profil de sécurité chez les enfants est similaire à celui des adultes¹
- Coût : 605,05€ pour une injection, non remboursé dans cette indication au 1^{er} mars 2024.

empagliflozine (Jardiance®)

- **L'empagliflozine** (Jardiance® ) a reçu une extension d'indication et peut être utilisé

chez les enfants **à partir de l'âge de 10 ans atteints d'un diabète de type 2**, soit en monothérapie si la metformine n'est pas indiquée, soit en association (synthèse du RCP).

- Une étude a été réalisée chez 158 enfants de 10 à 17 ans avec HbA1c de 6,5 à 10,5% précédemment traités par metformine ou insuline qui ont reçu de l'empagliflozine 10 mg, de la linagliptine ou un placebo. La plupart des patients a continué à recevoir de la metformine ou de l'insuline pendant la durée de l'étude.
- Après 26 semaines, **l'empagliflozine 10 mg** a été plus **efficace** que le placebo (**HbA1c -0,84%**, critère d'évaluation primaire), tandis que les résultats n'ont pas été statistiquement significatifs pour la linagliptine versus placebo.
- Selon les auteurs de l'étude, le profil de sécurité est similaire à celui des adultes. Des hypoglycémies sont survenues dans les groupes avec traitement actif.^{1,2}
- Coût : 148,60€ pour 3 mois de traitement, non remboursé au 1^{er} mars 2024.

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.

eptifibatide (Integrilin®)

L'eptifibatide (Integrilin®), utilisé en hospitalier en cas d'angor instable ou de syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST, n'est plus disponible.

étravirine 25 mg (Intelence®)

L'étravirine 25 mg (Intelence®) utilisé pour le traitement du VIH n'est plus disponible. Il reste uniquement le dosage de 200 mg, ce qui peut être problématique pour les enfants. Selon le site PharmaStatut, une adaptation de traitement est possible (préparation de magistrale ou une autre molécule).

sennoside B (Grains de Vals Senna®)

Le sennoside B, un laxatif de contact, n'est plus disponible en tant que médicament. Il existe encore comme complément alimentaire. Les laxatifs de contact utilisés de façon chronique peuvent causer des troubles électrolytiques ou des troubles de la fonction rénale et ont une balance bénéfice-risque négative chez les personnes âgées ou atteintes d'insuffisance rénale (voir aussi 3.5. Laxatifs).

En cas de constipation, si les mesures d'hygiène de vie sont insuffisantes, les laxatifs osmotiques ont la meilleure balance bénéfice-risque.

Indisponibilités critiques

Cette rubrique concerne les médicaments indisponibles, jugés essentiels et pour lesquels il n'y a pas d'alternative disponible selon l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé. La liste des indisponibilités et la date estimée du retour sur le marché peuvent être consultées sur le site de l'AFMPS-Pharmastatut.

En cas d'indisponibilité critique, l'AFMPS émet globalement les recommandations suivantes

- Pour les médecins
 - Donner la priorité à l'indication autorisée du médicament
 - Réserver ce traitement aux patients ne pouvant passer à une autre forme ou dosage
 - Privilégier une autre forme disponible autant que possible pendant la période de pénurie
 - Pour les nouveaux patients, privilégier une autre forme ou une autre molécule avec des propriétés

similaires

- Pour les pharmaciens
 - Garder du stock pour une durée maximale d'un mois et ne délivrer le produit aux patients que pour une durée maximale d'un mois.
 - Evaluer l'urgence éventuelle de leur commande auprès du grossiste et lui signaler si ce n'est pas urgent.

Les **nouvelles indisponibilités critiques** signalées par l'AFMPS sont

dulaglutide (Trulicity®)

- **dulaglutide** 0,75 mg inj. (Trulicity®) : indisponibilité prévue jusqu'au 15 décembre 2024 (voir informations complémentaires)
- dulaglutide 1,5 mg inj. (Trulicity® Abacus Medicine) : indisponibilité prévue jusqu'au 28 avril 2024 (voir informations complémentaires)
- dulaglutide 1,5 mg inj. (Trulicity®) : indisponibilité prévue jusqu'au 15 décembre 2024 (voir informations complémentaires)

olanzapine 210 mg inj. (Zypadhera® ▼ 🚫)

- **olanzapine** 210 mg inj. IM (Zypadhera® ▼ 🚫) : indisponibilité prévue jusqu'au 29 février 2024 (voir informations complémentaires).

Remboursements

dapagliflozine 10 mg (Forxiga® ▼ 🚫)

La dapagliflozine 10 mg (Forxiga® ▼ 🚫, chapitre 5.1.8.) est maintenant remboursée en a¹ chez les adultes présentant un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé (HbA1c 7-9%) **et un DFG ≥ 30 ml/min/1,73m²** (auparavant ≥ 60 ml/min/1,73m², voir conditions et formulaires).

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

- Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. <https://www.lareb.nl/mvm-kennis>, consulté le 27 février 2024.
- Briggs GG & Freeman RK. A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation (11e édition, version électronique), consulté le 27 février 2024.
- CRAT. <https://www.lecrat.fr/>, consulté le 27 février 2024.

Sources spécifiques

lidocaïne + tétracaïne crème

1 Pliaglis®- Résumé des Caractéristiques du Produit

atogépant

1 Aquipta®-Résumé des caractéristiques du Produit

2 Lancet Neurol. 2020 Sep;19(9):727-737. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30234-9.

doi: 10.1016/S2213-8587(22)00387-4.Epub 2023 Feb 1.

3 N Engl J Med 2021;385 :695-706. DOI: 10.1056/NEJMoa2035908

4 Neurol Ther (2022) 11:1235–1252. <https://doi.org/10.1007/s40120-022-00370-8>

5 Lancet. 2023 Sep 2;402(10404):775-785.

doi: 10.1016/S0140-6736(23)01049-8. Epub 2023 Jul 26.

6 Med Lett Drugs Ther. 2021 Nov 1;63(1636):169-71

7 Lancet Neurol. 2024 Feb 13;S1474-4422(24)00025-5.

doi: 10.1016/S1474-4422(24)00025-5.

8 Cephalalgia. 2023 Jan;43(1):3331024221128250.03331024221128250_

9 Headache. 2023 Jan; 63(1): 79–88. Published online 2023 Jan 18. doi: 10.1111/head.14439

maribavir

1 Livtency®- Résumé des Caractéristiques du Produit

2 Rev Prescrire 2023 ; 43 (482) : 896-900

3 Med Lett Drugs Ther. 2022 Nov 28;64(1664):e193-4

nivolumab + rélatlimab

1 Opdualag®- Résumé des Caractéristiques du Produit

2 Opdualag-Assessment Report. EMA/720884/2022. 21 July 2022.

3 Med Lett Drugs Ther. 2023 Jan 23;65(1668):e19-20 doi:10.58347/tml.2023.1668g

trémélimumab

1 Imjudo®- Résumé des Caractéristiques du Produit

alirocumab

1 Praluent®-Résumé des Caractéristiques du Produit

2 European Heart Journal, Volume 44, Issue Supplement_2, November 2023, ehad655.2809, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad655.2809>

empagliflozine

1 Jardiance®-Résumé des Caractéristiques du Produit

2 Lancet Diabetes Endocrinol. 2023 Mar;11(3):169-181.

doi: 10.1016/S2213-8587(22)00387-4.Epub 2023 Feb 1.

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.