

Folia Pharmacotherapeutica juin 2024

Nouveautés médicaments juin 2024

 **Nouveautés en première ligne**


- fézolinétant (Veoza[®]▼): symptômes vasomoteurs de la ménopause

 **Nouveautés en médecine spécialisée**

- eptinezumab (Vyepi[®]▼): prophylaxie de la migraine
- mirikizumab (Omvoh[®]▼): colite ulcéreuse
- olipudase alfa (Xenpozyme[®]▼▼): déficit en sphingomyélinase acide
- pégunigalsidase alfa (Elfabrio[®]▼): maladie de Fabry

 **Nouveautés en oncologie**

- niraparib + abiratérone (Akeega[®]): cancer de la prostate

 **Nouveaux dosages**

- apalutamide 240 mg (Erleada[®])

 **Nouvelles indications**

- sacubitril + valsartan pédiatrique (Entresto[®]🔴🔴): insuffisance cardiaque chronique chez l'enfant

Remboursements

- bimézikumab (Bimzelx[®]▼) : certaines arthropathies

 **Arrêts de commercialisation**

- brivudine (Zerpex[®])
- érythromycine + benzoyle peroxyde cutané (Benzadermine[®])
- piroxicam cutané (Piromed[®])
- quinagolide (Norprolac[®])
- susoctocog alfa (Obizur[®])

▼: 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 31 mai. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois de juillet.

Les textes du Répertoire concernant ces actualités seront mis à jour à la date du 21 juin.

 **Nouveautés en première ligne****fézolinétant (Veoza[®]▼)**

Le fézolinétant (Veoza[®]▼, chapitre 6.3.6.) est un antagoniste du récepteur neurokinine 3 (NK3R) qui agit sur la thermorégulation au niveau de l'hypothalamus. Il a pour indication le traitement des **symptômes vasomoteurs modérés à sévères de la ménopause** (synthèse du RCP).

Le fézolinétant est efficace pour **réduire légèrement l'intensité et la fréquence des bouffées de chaleur** par rapport au placebo chez des femmes ménopausées. Il n'a **pas** été évalué sur les autres

symptômes de la ménopause, **ni comparé à d'autres traitements actifs**, notamment hormonaux. Son **profil d'innocuité** est encore à **préciser**. Des **élévations des enzymes hépatiques** ont été rapportées.¹⁻⁶

Commentaire du CBIP

On ne sait pas si le fézolinétant peut être une alternative sûre pour les femmes chez qui une thérapie hormonale est contre-indiquée.

Le bénéfice du traitement doit être évalué périodiquement, la durée et la sévérité des symptômes pouvant varier.

Le fézolinétant fera l'objet d'un article plus détaillé très prochainement.

Efficacité

- Deux études randomisées contrôlées ont évalué l'efficacité du fézolinétant chez des femmes ménopausées, âgées de 45 à 65 ans, présentant en moyenne 7 symptômes vasomoteurs ou plus par jour, ce qui est plus élevé que la moyenne. Seul l'effet sur **la fréquence et l'intensité** des bouffées de chaleur a été étudié. Les autres symptômes de la ménopause n'ont pas été étudiés. Le fézolinétant aux dosages de 30 et 45 mg par jour est **plus efficace que le placebo pour diminuer la fréquence et l'intensité des symptômes vasomoteurs** à 12 semaines (critère d'évaluation primaire combiné).
 - Diminution de la fréquence des symptômes vasomoteurs de 48 à 64% dans les groupes fézolinétant versus 30 à 45% dans le groupe placebo.
 - Diminution quotidienne de 2-3 épisodes de bouffées de chaleur versus placebo à la 12^{ème} semaine.
 - Cette **amélioration** a été observée **dès la 1^{ère} semaine** de traitement et est restée constante pendant toute la durée du traitement.¹⁻⁶
- Une étude d'extension ouverte, dans laquelle les femmes sous placebo ont été assignées au hasard au groupe fézolinétant 30 mg ou 45 mg et les femmes du groupe de traitement ont poursuivi leur traitement, a constaté la **persistance des effets** à 40 semaines.^{1,3-6}
- Les études ont été menées avec les dosages de 30 et 45 mg, mais seul le 45 mg est commercialisé (situation au 1^{er} juin 2024).⁵

Innocuité

- Effets indésirables
 - Fréquents (1-10%) : diarrhée et insomnie (3%), douleurs abdominales, élévation des enzymes hépatiques.⁴
 - Une légère augmentation des néoplasmes a été observée dans les études randomisées contrôlées par rapport au placebo, en particulier des néoplasmes bénins, malins et non spécifiés, y compris les kystes et les polypes. Malgré sa faible incidence, ce signal mériterait d'être examiné de manière plus approfondie.^{1,2,5}
- Grossesse et allaitement
 - Le fézolinétant est contre-indiqué pendant la grossesse.
 - Son utilisation est déconseillée pendant l'allaitement (excrété dans le lait maternel).
- Interactions
 - Le fézolinétant est un substrat du CYP1A2: (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.). L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP1A2 est contre-indiquée selon le RCP.
- Précautions particulières
 - Non recommandé en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère. **Surveiller la fonction hépatique** en cas de maladie hépatique.
 - Le profil d'innocuité en cas de cancer du sein ou de tumeurs hormono-dépendantes n'est pas connu.
 - L'utilisation concomitante avec un traitement hormonal substitutif n'a pas été étudiée et n'est donc pas conseillée.⁴

Posologie: 45 mg 1x/jour

Coût : 64,51€ pour un mois de traitement, non remboursé au 1^{er} juin 2024.

Nouveautés en médecine spécialisée

eptinezumab (Vyepti®▼)

L'**eptinezumab (Vyepti®▼**, chapitre 10.9.2.2, administration intraveineuse, usage hospitalier) a pour indication le **traitement prophylactique de la migraine** chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois (synthèse du RCP)¹. Des dosages de 100 mg et 300 mg ont été évalués dans les études, mais seul le dosage à 100 mg est commercialisé en Belgique (situation au 1^{er} juin 2024).

Il s'agit du quatrième anticorps monoclonal qui agit sur le peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP), permettant de limiter le déclenchement de la crise migraineuse. L'eptinezumab est à administrer par **perfusion intraveineuse** contrairement aux autres anticorps monoclonaux disponibles sur le marché (voie sous-cutanée).

La perfusion s'effectue **toutes les 12 semaines**, en milieu hospitalier.

D'après les études, l'eptinezumab est efficace pour **diminuer d'1 à 2 jour(s) le nombre de migraines par mois versus placebo**. Son profil de sécurité semble similaire à celui des autres anticorps monoclonaux utilisés en prophylaxie de la migraine (voir Folia d'août 2021). Davantage de données sont nécessaires afin de pouvoir évaluer son innocuité sur le long terme.

Commentaire du CBIP

La place des anticorps monoclonaux par rapport aux autres traitements prophylactiques reste floue (voir 10.9.2. Médicaments prophylactiques).

En effet, actuellement, il n'est pas possible d'établir clairement une catégorie de patients qui en bénéficierait le plus, ni si le bénéfice obtenu est proportionnel au coût du médicament ainsi qu'à la contrainte de devoir se rendre à l'hôpital pour recevoir le traitement.

Posologie : 100 mg en perfusion intraveineuse toutes les 12 semaines.

Coût : 927 €, remboursé en b¹ (voir conditions et formulaire).

mirikizumab (Omvoh®▼)

Le **mirikizumab (Omvoh®▼**, chapitre 12.3.2.2.8, administration intraveineuse et sous-cutanée) a pour indication le traitement de la **colite ulcéreuse chez les adultes** avec une réponse insuffisante ou une contre-indication à un traitement conventionnel ou biologique (synthèse du RCP).

Il s'agit du quatrième inhibiteur de l'IL-23, mais il est le seul avec l'indication colite ulcéreuse. Le risankizumab a pour indication la maladie de Crohn.

Le mirikizumab est **plus efficace que le placebo pour obtenir une rémission clinique** à 12 et 40 semaines chez des patients intolérants ou avec une réponse inadéquate à d'autres traitements. La qualité de vie n'a pas été évaluée. Il n'a pas été comparé à d'autres traitements.

Le profil d'innocuité est globalement celui des inhibiteurs de l'IL-23. Des cas d'**hépatotoxicité** et des **cancers** ont été décrits dans les études.¹⁻³

Posologie:

- Traitement d'induction : 300 mg IV aux semaines 0, 4 et 8
- Traitement d'entretien : 200 mg SC toutes les 4 semaines

Coût: remboursé en b¹ au 1^{er} juin 2024 (voir conditions et formulaires traitement d'induction et d'entretien)

- 915€ pour un flacon de solution à diluer (300 mg/15ml) pour perfusion IV (1 mois de traitement)
- 2847,14€ pour 6 stylos de solution pré-remplie (100 mg/1ml) pour injection SC (3 mois de traitement)

olipudase alfa (Xenpozyme®▼▼)

L'**olipudase alfa (Xenpozyme®▼▼)**, chapitre 20.3, voie intraveineuse) est un médicament orphelin qui a pour indication le traitement enzymatique substitutif des manifestations non neurologiques du **déficit en sphingomyélinase acide (Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD)** de type B et A/B chez les patients pédiatriques et adultes (synthèse du RCP).¹

Le Xenpozyme® a montré une efficacité pour améliorer la fonction pulmonaire et réduire le volume de la rate chez les adultes et les enfants.²

Coût : 4mg 636€ et 20 mg 3180€, remboursement en catégorie a¹ (voir conditions et formulaires)

pégunigalsidase alfa (Elfabrio®▼)

La **pégunigalsidase alfa (Elfabrio®▼)**, chapitre 20.3, administration intraveineuse, délivrance hospitalière) est une enzyme de substitution qui comble le déficit en alpha-galactosidase A. Elle a pour indication la **maladie de Fabry**.

Les effets indésirables les plus fréquents sont des réactions d'hypersensibilité (y compris bronchospasmes), de la fatigue et des réactions liées à la perfusion.^{1,2}

Coût : 1616€, remboursé en a¹ au 1^{er} juin 2024 (voir conditions et formulaires)

Nouveautés en oncologie

niraparib + abiratérone (Akeega®)

L'**association niraparib + abiratérone (Akeega®)**, chapitre 13.5.5., administration orale, délivrance hospitalière), a pour indication le traitement en association du **cancer de la prostate métastatique** résistant à la castration avec mutation BRCA1/2 (synthèse du RCP).

Le niraparib est un inhibiteur de PARP qui existait déjà en monothérapie pour le traitement du cancer épithélial de l'ovaire, des trompes ou du péritoine.

L'abiratérone est un antiandrogène qui existait déjà pour le traitement en association avec des corticoïdes pour le traitement du cancer de la prostate métastatique.

L'association niraparib + abiratérone associée à de la prednisone semble **plus efficace pour allonger la survie sans progression radiologique** (critère d'évaluation primaire), **mais pas la survie globale** (critère d'évaluation secondaire) par rapport à l'abiratérone + prednisone.

Dans les études, les effets indésirables ont été principalement ceux du niraparib: toxicité hématologique, hypertension, troubles gastrointestinaux, perte d'appétit hypokaliémie, insomnie, vertiges, dyspnée, dorsalgies, arthralgie, fractures, augmentation des enzymes hépatiques.

L'abiratérone a des effets indésirables antiandrogéniques.

Posologie : 200mg/1000mg (2 co) 1 x/jour.

Coût : 4876 € pour 56 comprimés, remboursé en a¹ au 1^{er} juin 2024 (voir conditions et formulaires)

Nouveaux dosages

apalutamide (Erleada®)


L'**apalutamide (Erleada®)**, chapitre 13.5.4, usage oral, délivrance hospitalière), utilisé dans le traitement du **cancer de la prostate**, existe maintenant au dosage de **240 mg** en plus du 60 mg déjà existant.

La dose quotidienne recommandée étant de 240 mg, cette nouvelle forme présente l'avantage d'un **comprimé unique par jour** au lieu des 4 comprimés nécessaires auparavant.

Coût : 3101 € pour un mois de traitement, remboursé en a¹ (voir conditions et formulaires).

Nouvelles indications


sacubitril + valsartan pédiatrique (Entresto®)

- L'**association sacubitril + valsartan (Entresto® )**, chapitre 1.3.2, administration orale) est commercialisée sous une nouvelle forme pharmaceutique et de nouveaux dosages pour les enfants et adolescents (6mg/6mg et 15mg/16mg, granulés en gélules à ouvrir).
- Cette association a pour indication le traitement des **enfants à partir d'un an et des adolescents avec une insuffisance cardiaque chronique** (synthèse du RCP).
- Une étude (PANORAMA-HF) a été réalisée chez 360 enfants de 1 mois à 18 ans avec insuffisance cardiaque due à une dysfonction ventriculaire gauche pour déterminer si un traitement par sacubitril + valsartan était supérieur à un traitement par énalapril seul.
- Après 52 semaines, **l'association ne s'est pas avérée supérieure à l'énalapril** sur un critère d'évaluation primaire composite comprenant des critères cliniques (notamment décès, aggravation de l'insuffisance cardiaque et qualité de vie).
- Cette association expose à un **risque d'hypotension et d'angioedèmes** (voir 1.3.2. Complexe sacubitril-valsartan).

Coût : Entre 20,54 et 40,81€ suivant le dosage pour 60 gélules, remboursé en b¹ au 1^{er} juin 2024 (voir conditions et formulaires)

Remboursements

bimékizumab (Bimzelx®)

Le **bimékizumab (Bimzelx® )**, chapitre 12.3.2.2.7, administration sous-cutanée) est maintenant **remboursé en b¹ pour le traitement de l'arthrite psoriasique, et des spondylarthrites axiale et ankylosante**. Il était déjà remboursé pour le traitement du psoriasis.

Il a de plus reçu une **nouvelle indication** pour le traitement de **l'hidradénite suppurée** modérée à sévère chez les adultes avec une réponse inadéquate à une thérapie systémique conventionnelle (synthèse du RCP).¹ Il n'est pas remboursé dans cette indication (situation au 1^{er} juin 2024).

Coût : 1750,73€ pour 2 flacons de 160 mg (voir conditions de remboursement et formulaires)

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.

brivudine (Zerpex®)

La brivudine, utilisée pour le traitement précoce du **zona**, n'est plus commercialisée. Selon la BAPCOC, en cas de zona, un traitement systémique par valaciclovir ou aciclovir n'est nécessaire que chez les personnes immunodéprimées ou en cas de zona ophtalmique.

érythromycine + benzoyl peroxyde cutané (Benzadermine®)

L'association d'érythromycine et de benzoyl peroxyde commercialisée sous le nom de Benzadermine®

n'est plus disponible. Elle avait pour indication dans le RCP le traitement de l'acné. D'autres associations sont disponibles (voir 15.6.5. Associations d'antiacnéiques locaux).

Selon la BAPCOC, lorsqu'un antibiotique local est nécessaire dans la **prise en charge de l'acné**, le premier choix de traitement est la clindamycine 1%. Sa commercialisation étant interrompue, **l'érythromycine 2% en préparation magistrale** (voir FTM) est une alternative (voir 15.6. Acné).

piroxicam cutané (Piromed®)

L'unique forme de piroxicam à usage cutané (Piromed®), un anti-inflammatoire local, n'est plus disponible sur le marché. Il était indiqué, selon le RCP, dans le traitement de divers états douloureux et inflammatoires. D'autres anti-inflammatoires à usage cutané sont disponibles comme alternatives (voir 9.1.2.1. AINS à usage local).

quinagolide (Norprolac®)

Le quinagolide, utilisé pour le traitement de **l'hyperprolactinémie**, n'est plus disponible. Il s'agissait de la seule molécule non dérivée de l'ergot de seigle pour cette indication. La cabergoline est une alternative (voir aussi Hyperprolactinémie-Positionnement).

susoctocog alfa (Obizur®)

Le susoctocog alfa, le seul facteur VIII recombinant ayant pour indication le traitement des épisodes hémorragiques en cas **d'hémophilie A acquise** (avec déficit en facteur VIII), n'est plus disponible. Il existe des traitements contournant le facteur VIII, qui sont préférés dans cette indication.

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

olipudase alfa

1. Résumé des caractéristiques du produit. Xenpozyme®. Consulté le 17 mai 2024.
2. European Medicines Agency (EMA). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xenpozyme> Consulté le 21 mai 2024.

pégunigalsidase alfa

1. Elfabrio®- Résumé des Caractéristiques du Produit, consulté le 31 mai 2024
2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/elfabrio>

niraparib +abiraterone

1. Akeega®-Résumé des Caractéristiques du Produit, consulté le 31 mai 2024
2. TML Med Lett Drugs Ther. 2023 Sep 4;65(1684):e1467 doi:10.58347/tml.2023.1684c.

fézolinétant

1. Fezolinetant (Veoza) for menopausal vasomotor symptoms. Med Lett Drugs Ther. 2023;65(1679):97-99. doi:10.58347/tml.2023.1679a.
2. Lederman S, Ottery FD, Cano A, et al. Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with

menopause (SKYLIGHT 1): a phase 3 randomised controlled study. *Lancet*. 2023;401(10382):1091-1102. doi:10.1016/S0140-6736(23)00085-5.

3. Prague JK. Neurokinin 3 receptor antagonists for menopausal vasomotor symptoms. *Lancet*. 2023;401(10382):1055-1058. doi:10.1016/S0140-6736(23)00353-7

4. Veoza®-Résumé des Caractéristiques du Produit, consulté le 31 mai 2024

5. Veoza®-EPAR_EMA/528775/2023

6. Do Not Use Fezolinetant (Veozah®) for the Treatment of Hot Flashes (Vasomotors Symptoms). *Worts Pills Best Pills*, May 2024.

eptinezumab

1. Résumé des caractéristiques du produit. Vyepi®. Consulté le 14 mai 2024.

2. Eptinezumab for migraine. *Aust Prescr* 2022;45:97-8. First published 29 April 2022. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2022.030>.

3. Ashina M, Saper J, Cady R, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J, et al. Eptinezumab in episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia* 2020;40:241-54. <https://doi.org/10.1177/0333102420905132>

4. Silberstein S, Diamond M, Hindiyeh NA, Biondi DM, Cady R, Hirman J, et al. Eptinezumab for the prevention of chronic migraine: efficacy and safety through 24 weeks of treatment in the phase 3 PROMISE-2 (Prevention of migraine via intravenous ALD403 safety and efficacy-2) study. *J Headache Pain* 2020;21:120. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01186-3>

5. Kudrow D, Cady RK, Allan B, Pederson SM, Hirman J, Mehta JR, et al. Long-term safety and tolerability of eptinezumab in patients with chronic migraine: a 2-year, open-label, phase 3 trial. *BMC Neurology* 2021;21:126. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02123-w>

mirikizumab

1. Omvoh®-Résumé des Caractéristiques du Produit, consulté le 31 mai 2024.

2. *N Engl J Med* 2023;388:2444-55. DOI: 10.1056/NEJMoa2207940.

3. *Med Lett Drugs Ther.* 2024 Mar 18;66(1698):46-7doi:10.58347/tml.2024.1698c

sacubitril + valsartan pédiatrique

1. Entresto®- Résumé des Caractéristiques du Produit, consulté le 31 mai 2024

2. Entresto®- Assessment Report Variation-EMA/172209/2023

bimékizumab

1. Bimzelx®- Résumé des Caractéristiques du Produit, consulté le 31 mai 2024

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.