

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA DÉCEMBRE 2021

ACTUALITÉS

Ce mois-ci dans les Folia

Etude VERTIS-CV (étude de sécurité cardiovasculaire évaluant l'ertugliflozine)

Dans l'étude VERTIS-CV, l'ertugliflozine en traitement add-on apporte la preuve de sa sécurité cardiovasculaire, mais pas celle d'un bénéfice sur des événements cliniques cardiovasculaires et rénaux, chez des patients diabétiques de type 2 avec macroangiopathie avérée.

FOCUS

Prescription off-label de médicaments

La prescription et l'utilisation *off-label* de médicaments peut se justifier dans certains cas, moyennant des conditions strictes et les mesures de précaution nécessaires. Le prescripteur doit néanmoins être conscient de sa responsabilité.

AUDITORIUM

Nouvel e-learning : Interactions - (pas) si simples ?

NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

Nouveauté en médecine spécialisée

- siponimod (Mayzent®▼)

Nouveauté en oncologie

- niraparib (Zejula®▼)

Nouvelles formes

- béclométhasone + formotérol + glycopyrronium (Trimbow®)

Suppressions et interruptions de commercialisation (>1 an)

- éthinylestradiol + cyprotérone + placebo (Daphne Continu®)
- eucalyptus suppositoires (Kalip'tus medical®)
- fluticasone à nébuliser (Flixotide Nebules®)
- fluvastatine (Lescol®)
- valproate comprimés 150 mg (Depakine Enteric® 150 mg ▼)

Autres modifications

- Modifications de remboursement de certains contraceptifs
- Direct Healthcare Professional Communications
- Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

PHARMACOVIGILANCE

Signaux de mésusage de la prégabaline, aussi en Belgique

Actualités

Ce mois-ci dans les Folia

Ce mois-ci, nous discutons plusieurs aspects de la prescription "off-label" de médicaments. Cette pratique de prescription "off-label" est non seulement fréquente dans certains domaines de la médecine, comme la pédiatrie, mais est aussi parfois indispensable pour assurer des traitements adéquats et des soins de qualité. Il existe cependant de nombreuses questions concernant les aspects légaux, l'information à donner aux patients, les responsabilités etc. Nous avons synthétisé divers avis exprimés à ce sujet, dont ceux du KCE et du Conseil national de l'Ordre des médecins pour informer les prescripteurs des précautions à prendre en cette matière.

Nous rapportons une étude qui concerne la sécurité cardio-vasculaire de l'ertuglifozine. Nous avons précédemment décrit la sécurité cardio-vasculaire de l'empaglifozine, de la canaglifozine et de la dapaglifozine, et, en février 2021, l'intérêt de certaines glifozines dans l'insuffisance cardiaque et la néphropathie chez des patients qui ne sont pas nécessairement diabétiques.

Nous attirons l'attention sur des signaux de mésusage de la prégabaline qui nécessitent une prudence accrue de la part des médecins et des pharmaciens.

Focus

Prescription off-label de médicaments

La règle veut qu'un médicament soit utilisé comme spécifié dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP). Si ce n'est pas le cas, on parle d'utilisation *off-label* (parfois aussi appelée « utilisation en dehors des indications » mais ce terme est trop limitatif). Si le patient ne peut pas être traité autrement de façon adéquate, l'utilisation *off-label* d'un médicament et donc la prescription *off-label* est justifiée et peut même parfois être indispensable pour bien soigner le patient, à condition que cette utilisation *off-label* soit suffisamment documentée. En cas de prescription *off-label*, la principale responsabilité incombe au prescripteur, mais d'autres acteurs sont aussi impliqués. Le présent article aborde les précautions à prendre, la nécessité d'un consentement éclairé (oral ou écrit) et la responsabilité du prescripteur, du pharmacien qui délivre et du producteur. Il est important de signaler les effets indésirables qui surviennent dans le contexte d'une prescription *off-label*. Un plan par étapes, pour une prescription *off-label* responsable, est proposé.

Qu'entend-on par utilisation "off-label" ?

Ce texte porte sur la **prescription et l'utilisation *off-label*** d'un médicament autorisé (syn. enregistré), c.-à-d. une utilisation qui s'écarte de ce qui figure dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP). On parle aussi parfois d'« utilisation hors indication » ou « hors AMM ». Ce texte ne porte pas sur l'« usage non autorisé » (*unlicensed use*), l'usage compassionnel (*compassionate use*) ou les programmes médicaux d'urgence (*medical need*).

L'agence européenne ou belge des médicaments accorde une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour un médicament s'il existe des preuves suffisantes de son efficacité et si les bénéfices du médicament l'emportent sur les risques. Le « résumé des caractéristiques du produit » (RCP) et la notice pour le public approuvés, mentionnent la ou les indications pour lesquelles le produit est autorisé, les contre-indications, la posologie approuvée et les voies d'administration, ainsi que le groupe d'âge ou le groupe de patients auquel le médicament est destiné. **On parle d'utilisation *off-label* lorsque le médicament est utilisé d'une manière différente de ce qui figure dans le RCP**, par exemple à une autre posologie, pour un autre groupe d'âge ou de patients, une autre indication et/ou voie d'administration que celles qui ont été autorisées, ou chez un patient pour lequel le médicament est contre-indiqué selon le RCP. Le terme « hors indication » est donc un terme trop limitatif : mieux vaut parler d'*off-label*.

Quand prescrire *off-label* ?

La règle générale est qu'un médicament est prescrit conformément à ce qui est mentionné dans le RCP. Cependant, la prescription *off-label* d'un médicament peut **se justifier lorsque le patient ne peut pas être traité de manière adéquate autrement**, et peut même être indispensable pour bien soigner le patient. Il peut s'agir d'une indication qui n'est pas reprise dans le RCP mais pour laquelle il existe des preuves d'efficacité, ou de l'utilisation chez des groupes de patients particuliers, tels que des enfants ou des femmes enceintes, alors que ce n'est pas mentionné dans le RCP. Dans son rapport « Pistes pour mieux encadrer l'usage *off-label* des médicaments » (KCE Reports 252A, 2015)¹, le KCE écrit qu'il est de notoriété publique que les médicaments sont souvent prescrits *off-label* chez les enfants ou les femmes enceintes, ou encore dans les domaines de l'oncologie, de l'obstétrique, des maladies infectieuses (VIH/sida) et des soins palliatifs. On estime qu'en pédiatrie, jusqu'à 80 % des médicaments sont utilisés *off-label* ; en oncologie, cette proportion atteindrait au moins 50 %.

Dans de nombreux cas, le prescripteur n'est pas au courant des termes précis du RCP, ce qui conduit à **une prescription *off-label* involontaire**. Parfois, les indications énoncées dans le RCP des spécialités à base d'un même principe actif différent, ce qui rend l'appréciation complexe.

Quelles précautions prendre en cas de prescription *off-label* ?

- Deux précautions importantes s'appliquent à une prescription *off-label*. **Premièrement, le prescripteur doit être en mesure de démontrer que sa décision repose sur des fondements scientifiques valables (par exemple une recommandation ou un guideline fondé sur des données probantes). Deuxièmement, le patient doit être informé de manière adéquate.** Lorsqu'il s'agit d'un traitement avec un risque d'effets indésirables graves, le consentement éclairé est de préférence donné par écrit. Informer le patient et documenter le processus décisionnel dans le dossier médical sont extrêmement importants, surtout si les fondements scientifiques de la prescription *off-label* sont plutôt limités².
- Le **Conseil national de l'Ordre des médecins** insiste sur ces deux précautions dans son avis du 26/06/2010³.
- Les précautions reprises ci-dessus concernent tous les professionnels de la santé qui prescrivent : médecins, dentistes et sages-femmes.

Responsabilité

Responsabilité du prescripteur

- En vertu du principe de la liberté thérapeutique, les médecins peuvent prescrire des médicaments *off-label*. Ceci n'exclut toutefois pas que leur responsabilité civile puisse être engagée si des dommages devaient en découler pour le patient.
- Dans son avis du 26/06/2010³, le **Conseil national de l'Ordre des médecins** note « *que le médecin est responsable de la prescription* ».
- Voici ce qu'écrit le **KCE** concernant la responsabilité du **médecin-prescripteur**, dans son rapport « Pistes pour mieux encadrer l'usage *off-label* des médicaments » (KCE Reports 252A, 2015)¹ : « *La responsabilité du médecin dans les dommages découlant d'une utilisation *off-label* doit être évaluée au cas par cas. Les tribunaux examineront ce qu'aurait fait dans les mêmes circonstances un praticien normalement prudent et diligent.* » Le document KCE met en avant quelques **critères** sur lesquels le tribunal par exemple fondera son évaluation.

Responsabilité du pharmacien qui délivre

- Dans le cas d'une prescription, **il est généralement impossible pour le pharmacien de savoir s'il s'agit d'une utilisation *off-label*** : le pharmacien ne connaît généralement pas l'indication, ni les particularités du patient (affections sous-jacentes, les autres médicaments avec lesquels le patient est traité). Le pharmacien peut cependant réagir dans certaines situations, p. ex. en cas de posologie très différente de l'habituelle ou en cas de voie d'administration non prévue dans le RCP. En cas de doute, le pharmacien doit contacter le prescripteur.
- Le pharmacien est toujours responsable de la **qualité des préparations magistrales** qu'il délivre. Cela s'applique également aux préparations magistrales dans lesquelles est incorporée une spécialité, ce qu'on appelle « usage non autorisé » (*unlicensed use*).
- Dans son rapport « Pistes pour mieux encadrer l'usage *off-label* des médicaments » (KCE Reports 252A, 2015)¹, voici ce qu'écrit le **KCE** au sujet de la **responsabilité du pharmacien**

Responsabilité du Comité Médico-Pharmaceutique (CMP) dans l'hôpital

Le rapport du KCE (2015)¹ parle aussi de la **responsabilité du Comité Médico-Pharmaceutique** (CMP, l'organe légal chargé, au sein de l'hôpital, de déterminer quels médicaments sont inscrits dans le formulaire de l'hôpital) et de la problématique liée à l'inscription dans le formulaire de l'hôpital de médicaments pour des indications qui ne sont pas mentionnées dans le RCP.

Responsabilité du producteur

Le producteur peut bien entendu être tenu responsable des dommages causés au patient si le RCP n'alerte pas suffisamment sur un problème dans le cadre d'une utilisation **autorisée** du médicament. La mesure dans laquelle le producteur sera tenu responsable en cas de dommages causés par une utilisation *off-label* est moins claire et dépendra, entre autres, de la question de savoir si l'utilisation *off-label* est une pratique connue. Il va de soi que le producteur n'est pas autorisé à promouvoir une utilisation *off-label*. Le KCE (2015)¹ écrit ce qui suit concernant la responsabilité du producteur :

Quelques commentaires

- Il est important de notifier les **effets indésirables** qui surviennent dans le cadre d'une prescription *off-label*. Cela peut se faire via www.notifieruneffetindesirable.be. Les notifications sont traitées de manière confidentielle.
- Le **Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde** a récemment publié deux articles concernant la prescription *off-label*: “Off-label voorschrijven verplicht vastleggen in het patiëntendossier?”² et “Een stappenplan voor verantwoord off-labelgebruik”⁴. Ces articles soulignent l'importance d'un bon équilibre entre les effets bénéfiques recherchés de l'utilisation *off-label* d'un médicament d'une part, et les risques potentiels de celui-ci d'autre part. De plus, ils soulignent que le patient doit être impliqué dans cette réflexion et que la décision de prescrire *off-label* doit être motivée par par exemple une recommandation ou un guideline fondé sur des données probantes. La prise de décision doit être documentée dans le dossier du patient, surtout en l'absence de fondements scientifiques valables. Les 6 étapes suivantes sont décrites comme **un plan par étapes pour une utilisation *off-label* responsable** :
 1. Vérifiez si la prescription est conforme au RCP ou *off-label*.
 2. Assurez-vous que l'utilisation *off-label* est la meilleure option thérapeutique.
 3. Demandez-vous si les avantages de l'utilisation *off-label* l'emportent sur les risques.
 4. Veillez à obtenir le consentement éclairé explicite du patient ou de son représentant ; s'il existe des fondements scientifiques valables (par exemple une recommandation ou un guideline fondé sur des données probantes), le consentement oral implicite est

suffisant.

5. Déterminez à l'avance les précautions à prendre pour garantir une utilisation sûre.
6. S'il y a trop d'incertitudes, examinez si l'utilisation du médicament peut avoir lieu dans le cadre d'une étude clinique.

Sources spécifiques

- 1 KCE. Pistes pour mieux encadrer l'usage 'off-label' des médicaments. KCE Reports 252B (2015). Lire la synthèse en français (PDF). Lire le rapport complet en anglais (PDF).
- 2 van Gelder en Engelaer FM. Off-label voorschrijven verplicht vastleggen in het patiëntendossier ? Ned Tijdschr Geneesk. 2021;165:D6150
- 3 Conseil national de l'Ordre des médecins. Avis du 26/06/2010.
- 4 van der Zanden TM, Schrier L en de Wildt. Een stappenplan voor verantwoord off-labelgebruik Ned Tijdschr Geneesk. 2021;165:D5203

Etude VERTIS-CV (étude de sécurité cardiovasculaire évaluant l'ertugliflozine)

• Message clé

- Selon l'étude VERTIS CV, l'ertugliflozine ne semble pas présenter de bénéfice sur la survenue d'événements cardiovasculaires (ou rénaux) majeurs, mais sa sécurité cardiovasculaire est démontrée.

• En quoi cette étude est-elle importante ?

- L'étude VERTIS CV est une étude de sécurité cardiovasculaire dont l'objectif est de rassurer quant à l'innocuité cardiovasculaire de l'ertugliflozine. Les précédentes gliflozines mises sur le marché ont fait l'objet de la même évaluation, discutées dans nos précédentes publications (voir Folia de novembre 2015 pour l'empagliflozine, Folia de août 2017 pour la canagliflozine et Folia de mars 2019 pour la dapagliflozine).

• Protocole de l'étude

- RCT en double aveugle, contrôlée par placebo, avec un design de non-infériorité pour le critère d'évaluation primaire (marge de non-infériorité de 1,3). L'analyse de la supériorité n'a pas été prévue dans le protocole pour ce critère d'évaluation primaire, contrairement aux études de sécurité cardiovasculaires avec l'empagliflozine, la canagliflozine et la dapagliflozine.
- L'analyse de la supériorité n'a été prévue dans le protocole que pour les critères d'évaluation secondaire et de façon hiérarchique.
- Deux dosages d'ertugliflozine ont été testés (5 et 15 mg/j), mais les résultats avec ces 2 dosages ont été évalués ensemble.
- L'étude a inclus environ 8 000 patients diabétiques de type 2 avec macroangiopathie avérée (soit antécédent cardiovasculaire, soit preuve d'atteinte athéroscléreuse). Environ 20 % des patients présentaient une maladie rénale chronique (eGFR < 60ml/min). Les patients ont été suivis en moyenne pendant 3 ans et demi.

• Résultats en bref

- Le critère d'évaluation primaire (soit décès d'origine cardiovasculaire, soit infarctus du myocarde ou AVC non mortel) est survenu chez 11,9% des patients tant dans le groupe ertugliflozine que dans le groupe placebo (HR = 0,97 avec IC à 95 % 0,85 à 1,11 ; p < 0,001 pour la non infériorité).
- Le critère d'évaluation secondaire principal (soit un décès d'origine cardiovasculaire, soit une hospitalisation pour insuffisance cardiaque) est survenu chez 8,1 % des patients dans le groupe ertugliflozine et chez 9,1 % des patients dans le groupe placebo (HR = 0,88 avec IC à 95 % 0,75 à 1,03 ; p = 0,11 pour la supériorité).
- L'analyse des autres critères d'évaluation secondaires évoque un bénéfice possible de l'ertugliflozine dans l'insuffisance cardiaque, mais pas de bénéfice rénal. S'agissant de critères secondaires, aucune conclusion ne peut être tirée à partir de ces résultats.
- Les effets indésirables rencontrés avec l'ertugliflozine sont en ligne avec ceux déjà décrits avec les gliflozines : infections génitales (différence statistiquement significative, tant chez la femme que chez l'homme), amputations et acidocétose diabétique (supériorité numérique, mais pas de test statistique, dans les 2 cas).

• Limites de l'étude

- Celle des études de sécurité cardiovasculaires, non conçues initialement pour démontrer un bénéfice, mais pour rassurer quant à l'innocuité cardiovasculaire de la molécule (voir Folia de mai 2019). La confiance que l'on peut accorder aux résultats issus de ce format d'études est moins forte que pour des études randomisées contrôlées en double aveugle, avec un design de supériorité.

• Commentaire du CBIP

- Le design de cette étude VERTIS CV, sans analyse de la supériorité pour le critère d'évaluation primaire, ne permet pas de conclusions définitives à propos d'un éventuel avantage de l'ertugliflozine sur le risque cardiovasculaire, seule sa sécurité d'emploi sur le plan cardiovasculaire est démontrée. Il est dommage que les auteurs ne mentionnent pas ce qui motive la décision de ne pas analyser la supériorité du critère d'évaluation primaire de l'étude.
- Le profil de sécurité de l'ertugliflozine est similaire à celui des autres gliflozines.
- D'une manière plus générale, le design des études de sécurité cardiovasculaire atténue la confiance que l'on peut avoir dans leur résultat. Néanmoins, on constate une différence entre les gliflozines sur le critère primaire de ces études, un combiné d'événements cardiovasculaires majeurs (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde et AVC non mortels), ce qui suscite des questions et génère des hypothèses. L'empagliflozine (étude EMPAREG ; voir Folia de novembre 2015) et la canagliflozine (étude CANVAS ; voir Folia de août 2017) ont montré un bénéfice sur ce critère primaire, mais ce n'est pas le cas de la dapagliflozine (étude DECLARE-TIMI ; voir Folia de mars 2019) ni ici de l'ertugliflozine (étude VERTIS CV). Le bénéfice est-il influencé par le design de l'étude, le type de patients inclus ? Y a-t-il une réelle différence d'efficacité, sur le plan cardiovasculaire, au sein de la classe des gliflozines ?
- Certaines gliflozines ont également fait l'objet d'évaluation dans l'insuffisance cardiaque et dans la néphropathie, chez des

patients qui ne sont pas forcément diabétiques (empagliflozine et dapagliflozine). Nous avons consacré un article sur ce sujet dans notre Folia de février 2021. L'EMA a récemment accordé de nouvelles indications pour ces 2 molécules (voir Informations récentes de mai 2021, août 2021 et septembre 2021). L'ertugliflozine est actuellement en cours d'évaluation dans ces indications.

Sources

- Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2020; 383:1425-1435. DOI: 10.1056/NEJMoa2004967.

Auditorium

Nouvel e-learning : Interactions - (pas) si simples ?

Les interactions entre médicaments ne sont pas toujours évidentes. Dans la pratique, vous essayez d'éviter les interactions sévères. Vous devez également reconnaître une interaction lorsqu'elle se produit. Et plus votre patient est polymédiqué, plus les choses se compliquent.

Le CBIP veut vous aider.

Cet e-learning commence par le commencement.

Sur la base de cas pratiques, des questions sont posées aux médecins et aux pharmaciens. Elles permettent de voir de quelles manières les médicaments peuvent interagir les uns avec les autres. Des outils vous sont également proposés, pour vous aider dans la pratique.

Les questions sont complétées par quelques conseils utiles de la rédaction du CBIP, pour plus d'assurance dans la gestion des interactions médicamenteuses en pratique.

Cet e-learning est la première partie d'une nouvelle série intitulée *Interactions - conseils pratiques de la rédaction du CBIP*. Deux autres modules suivront : *Interactions - les « usual suspects »* et *Gérer les interactions dans la pratique* ; ces modules seront publiés au cours des prochains mois.

Le module *Interactions - (pas) si simples ?* est accessible gratuitement. Une accréditation est prévue pour les médecins, les pharmaciens d'officine et en demande pour les pharmaciens hospitaliers.

Il s'agit d'un e-learning XL. Durée totale : 60 minutes.

Après une inscription unique, vous accédez gratuitement à toutes nos formations en ligne.

Nouveautés médicaments

Informations récentes novembre 2021: nouveautés, suppressions, autres modifications**Nouveauté en médecine spécialisée**

- siponimod

Nouveauté en oncologie

- niraparib

Nouvelle forme

- béclométasone + formotérol + glycopyrronium

Suppressions et interruptions de commercialisation (>1 an)

- éthinylestradiol + cyprotérone + placebo
- eucalyptus suppositoires
- fluticasone à nébuliser
- fluvastatine
- valproate comprimés 150 mg

Autres modifications

- Modifications de remboursement de certains contraceptifs
- DHPC
- programmes médicaux d'urgence et d'usage compassionnel

▼: 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).

Les infos récentes de ce mois de novembre prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 26 octobre. Les changements signalés après cette date seront repris dans les infos récentes du mois de décembre.

Nouveauté en médecine spécialisée**siponimod (Mayzent®▼)**

Le **siponimod (Mayzent®▼** , chapitre 12.3.2.4.3) est un modulateur des récepteurs à la sphingosine-1-phosphate à administration orale qui a pour indication le traitement de la sclérose en plaques (SEP) secondairement progressive active chez l'adulte (synthèse du RCP). Il existait déjà une spécialité avec le même mécanisme d'action, le fingolimod, utilisé dans la SEP rémittente-récurrente. La balance bénéfice-risque du siponimod n'est pas claire : son bénéfice versus placebo semble minime, il n'a pas été comparé aux autres traitements de la SEP, et ses effets indésirables sont nombreux et potentiellement graves.

Nouveauté en oncologie**niraparib (Zejula®▼)**

Le **niraparib (Zejula®)**, délivrance hospitalière, médicament orphelin, chapitre 13.2.3) est un inhibiteur des enzymes poly-(ADP-ribose) polymérase humaines (PARP) à administration orale qui a pour indication le cancer épithélial de l'ovaire (synthèse du RCP). La balance bénéfice-risque du niraparib est incertaine. Il expose à un risque d'effets indésirables, dont certains graves, très fréquents.

Nouvelles formes**béclométasone + formotérol + glycopyrronium (Trimbow®)**

L'**association de béclométasone, formotérol et glycopyrronium (Trimbow®**, chapitre 4.1.6) existe maintenant aussi en poudre à inhaler pour le traitement d'entretien des formes modérées à sévères de la BPCO.

Il est important de choisir une forme d'administration qui convienne au patient. Les poudres à inhaler nécessitent une puissance

respiratoire suffisante, tandis que les aérosols doseurs nécessitent en général une bonne coordination main-bouche et une force suffisante dans les mains. En cas d'utilisation d'un aérosol doseur chez les jeunes enfants et les personnes âgées, l'usage d'une chambre d'expansion est fortement recommandé. Voir aussi les vidéos explicatives de la Société Belge de Pneumologie.

Suppressions et interruptions de commercialisation (>1 an)

Sont mentionnés dans cette rubrique:

- les arrêts de commercialisations
- les interruptions de commercialisation (durée prévue de plus d'un an)

Les interruptions temporaires ne sont pas reprises ici, elles sont signalées dans le répertoire par ce sigle:

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

éthinyloestradiol + cyprotérone + placebo (Daphne Continu®)

L'association **éthinyloestradiol + cyprotérone + placebo (Daphne Continu®)**, chapitre 5.3.5) n'est plus commercialisée depuis novembre 2021. Le schéma d'administration comportait 21 jours de comprimés actifs suivis de 7 jours de placebo, sans interruption entre les plaquettes. Des spécialités à base d'éthinyloestradiol + cyprotérone selon le schéma classique (7 jours d'interruption entre les plaquettes) sont toujours disponibles. Elles ne constituent cependant certainement pas un premier choix pour la contraception, en raison de leurs potentiels effets indésirables. Elles ont une place dans le traitement de l'hirsutisme marqué ou comme contraceptif en cas d'hirsutisme ou d'acné réfractaire aux autres traitements.

eucalyptus suppositoires (Kalip'tus medical®)

Les **suppositoires à base d'eucalyptus (Kalip'tus Medical®)**, chapitre 4.2.1) ne sont plus commercialisés depuis octobre 2021. Ils étaient utilisés sans arguments scientifiques pour soulager des troubles respiratoires chez les enfants. L'efficacité de l'eucalyptus n'est pas prouvée. Il contient un dérivé terpénique qui peut entraîner des effets indésirables potentiellement graves, quelle que soit sa voie d'administration (e.a. troubles neurologiques et convulsions). D'une manière générale, les antitussifs sont déconseillés, en particulier chez les enfants, et sont contre-indiqués chez les enfants de moins de 6 ans.

fluticasone à nébuliser (Flixotide Nebules®)

La **fluticasone à nébuliser (Flixotide Nebules®)**, chapitre 4.1.4.2) n'est plus commercialisée depuis novembre 2021. Elle reste disponible en inhalation par aérosol doseur ou inhalateur à poudre. Dans le traitement d'entretien de l'asthme et de la BPCO, les corticostéroïdes sont donnés de préférence par aérosol doseur (éventuellement avec une chambre d'expansion) ou inhalateur à poudre. La nébulisation est réservée aux situations où l'usage correct de ces dispositifs n'est pas possible. Les corticostéroïdes en nébulisation sont aussi indiqués dans la laryngite sous-glottique aiguë sévère. Le budésonide est disponible en nébulisation.

fluvastatine (Lescol®)

La **fluvastatine (Lescol®)**, chapitre 1.12.1) n'est plus commercialisée depuis novembre 2021. D'autres statines sont disponibles. Les statines sont indiquées chez les personnes avec un risque cardiovasculaire clairement élevé et en prévention secondaire. Leur bénéfice en cas de risque cardiovasculaire faible est plus limité (voir aussi 1.12. Hypolipidémiants et 1.12.1. Statines).

valproate comprimés 150 mg (Depakine Enteric® 150 mg ▼)

Le **valproate en comprimés de 150 mg (Depakine Enteric 150 mg ▼)**, chapitre 10.7.1.1) n'est plus commercialisé depuis novembre 2021. Le valproate sous forme de sirop est une alternative.

Autres modifications

Modifications de remboursement de certains contraceptifs

- Comme d'autres associations estroprogestatives orales pour la contraception mentionnées dans les infos récentes de septembre 2021, ce sont maintenant les spécialités Noranelle® 30/150 (chapitre 6.2.1.1 Préparations de deuxième génération), Desolina® 20 et 30 et Gaelle® 20 et 30 (chapitre 6.2.1.1 Préparations de troisième génération) qui ne sont plus remboursées en cx chez les femmes à partir de 25 ans. Elles restent par contre remboursées, en partie ou en totalité (lettre « a ») chez les femmes de moins de 25 ans (sigle « J ») et les femmes bénéficiaires de l'intervention majorée (BIM). Plus aucune association pour la contraception à base de d'éthinylestradiol + lévonogestrel 30 mg, désogestrel ou gestodène, en schéma classique (interruption de 7 jours entre les plaquettes), n'est remboursée chez les femmes à partir de 25 ans non-bénéficiaires de l'intervention majorée.
- La majorité des stérilets à base de cuivre sont maintenant remboursés en al : ils sont gratuits chez les femmes de moins de 25 ans, et sans limite d'âge pour les femmes bénéficiaires de l'intervention majorée.

Direct Healthcare Professional Communications

Les *Direct Healthcare Professional Communications* (DHPC) également connus sous le nom de « *Dear Doctor Letter* » sont des courriers envoyés aux professionnels de la santé par les firmes pharmaceutiques, généralement à la demande de l'EMA ou de l'AFMPS, afin de les informer de risques potentiels et des mesures permettant de limiter ces risques. Les DHPC peuvent également être consultées sur le site Web de l'AFMPS.

Voici les DHPC récemment approuvées par l'AFMPS/l'EMA:

- Vaxzevria / COVID-19 Vaccine AstraZeneca®: Risque de thrombocytopénie (y compris thrombocytopénie immune) avec ou sans saignements associés.
- COVID-19 Vaccine Janssen®: Risque de thrombocytopénie immunitaire (TPI) et de thrombo-embolie veineuse (TEV).

Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

Pour plus d'informations sur ces programmes, voir [Folia décembre 2019](#).

- Les tucatinib (Tukysa®), dostarlimab (Jemperli®), isatuximab (Sarclisa®), non encore commercialisés, et l'atézolizumab (Tecentriq®▼, chapitre 13.3.1) ont été approuvés par l'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS) dans le cadre du programme médical d'urgence (*medical need*).
- Le tépotinib, non encore commercialisé, a été approuvé dans le cadre du programme d'usage compassionnel (*compassionate use*).
- Pour obtenir les documents d'information pour le patient et le consentement éclairé, voir le site de l'AFMPS : Tukysa®, Jemperli®, Tecentriq®, Sarclisa® et tépotinib.

Sources spécifiques

- 1 Mayzent®-Résumé des Caractéristiques du Produit
- 2 Mayzent-EPAR-Public Assessment Report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mayzent-epar-public-assessment-report_en.pdf
- 3 Drugs for Multiple Sclerosis. *Med Lett Drugs Ther.* 2021 Mar 22;63(1620):42-8
- 4 Siponimod (Mayzent®) et sclérose en plaques secondairement progressive. *Rev Prescrire* 2021 ; 41 (451) : 338-339
- 5 Siponimod for multiple sclerosis. *Aust Prescr* 2021;44:69-70.<https://doi.org/10.18773/austprescr.2021.014>
- 6 Siponimod-(Mayzent)-A New Drug for Multiple Sclerosis. *Med Lett Drugs Ther.* 2019 May 6;61(1571):70-2
- 7 Siponimod for Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *NEJM J Watch*, April 13, 2018<https://www.jwatch.org/na46414/2018/04/13/siponimod-secondary-progressive-multiple-sclerosis>
- 8 Zejula®-Résumé des Caractéristiques du Produit
- 9 PARP Inhibitors for Ovarian Cancer. *Med Lett Drugs Ther.* 2017 Dec 4;59(1535):200-2
- 10 Niraparib (Zejula®) et cancer de l'ovaire, en traitement d'entretien après une première ligne de chimiothérapie. *Rev Prescrire* 2021 ; 41 (455) : 655-656
- 11 Niraparib - Zejula®. Cancer de l'ovaire : un cytotoxique en traitement d'entretien. *Rev Prescrire* 2018 ; 38 (420) : 725-727
- 12 Niraparib. *Aust. Prescr.* oct 2021. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2021.059>

Pharmacovigilance

Signaux de mésusage de la prégabaline, aussi en Belgique

En février 2020, les Folia attiraient l'attention sur le risque d'abus et d'effets indésirables avec la prégabaline et la gabapentine, deux antiépileptiques autorisés pour le traitement de l'épilepsie et des douleurs neuropathiques. Dans le RCP de la prégabaline, le trouble anxieux généralisé figure également parmi les indications. Ces deux médicaments sont de plus en plus souvent utilisés *off-label* dans les douleurs chroniques non neuropathiques (notamment lombalgies, sciatique, syndrome du canal carpien et prophylaxie de la migraine), bien que l'efficacité dans ces indications ne soit pas prouvée [voir Folia février 2018]. On mentionnait dans l'article des Folia de février 2020 que le nombre de cas d'abus avait particulièrement augmenté ces dernières années aux Etats-Unis, en France et au Royaume-Uni.

En Belgique, les services d'inspection de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS) constatent aussi une **augmentation des cas de mésusage avec la prégabaline** (Lyrica® et génériques) rapportés par les gens de terrain (essentiellement par des pharmaciens). Il s'agit surtout de patients tentant d'obtenir ce médicament à l'aide de fausses prescriptions ou en consultant plusieurs médecins pour obtenir des prescriptions (shopping médical). Le mésusage de prégabaline est souvent associé à un mésusage d'autres médicaments sédatifs.

L'**agence française de sécurité des médicaments (ANSM)** a aussi attiré l'attention via un communiqué (publié le 24/02/2021, mis à jour le 21/05/2021) sur une augmentation importante des cas d'addiction et d'abus avec la prégabaline **en France** (résultats d'enquêtes d'addictovigilance) :

- 234 déclarations d'abus, de dépendance et d'usage détourné en 2019, contre 106 en 2018 et 18 en 2016 (majoritairement des hommes, âge moyen : 27 ans).
- Les patients prenaient souvent d'autres médicaments, notamment une benzodiazépine et/ou un opioïde.
- La prégabaline a été obtenue illégalement dans près de la moitié des cas.
- Les principales complications liées au mésusage de la prégabaline sont : coma, troubles de la conscience, désorientation et confusion; des cas d'insuffisance respiratoire, de coma et de décès ont également été rapportés. On rapporte souvent un usage concomitant d'autres médicaments déprimeurs du système nerveux central, tels que les opioïdes, avec pour conséquence que la prégabaline n'est fréquemment pas la seule cause des effets indésirables. La prégabaline pourrait diminuer le seuil de tolérance aux opioïdes, ce qui entraînerait un risque augmenté de dépression respiratoire et de décès liés aux opioïdes.

En pratique, le centre belge de pharmacovigilance et le CBIP recommandent :

- Aux médecins d'être particulièrement attentifs avant d'initier un traitement par prégabaline ou de renouveler une prescription chez un patient qui n'est pas régulièrement suivi par le médecin. La prudence est de rigueur en cas d'antécédents d'abus de drogues et de médicaments et chez les patients qui prennent aussi d'autres déprimeurs du système nerveux central, tels que les opioïdes.
- Aux pharmaciens, dans le cadre des soins pharmaceutiques, de bien vérifier la conformité de la prescription et de contacter le prescripteur en cas de doute.
- Aux médecins et pharmaciens, de porter plainte auprès de la police en cas de découverte de fausses prescriptions.

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.