

Folia Pharmacotherapeutica août 2021

Informations récentes juillet 2021 : nouveautés, suppressions, autres modifications**Nouveautés en première ligne**

- formotérol + glycopyrronium + budésonide
- indacatérol + mométasone

Nouveautés en médecine spécialisée

- frémanezumab
- givosiran
- lanadélumab

Nouvelle indication

- midazolam buvable

Retour sur le marché

- aciclovir + hydrocortisone crème

Médicaments homéopathiques

- Spascupreel®

Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

- naloxone + tilidine
- varénicline
- métoclopramide comprimés
- triamcinolone spray nasal

Autres modifications

- Pénurie d'immunoglobulines par voie sous-cutanée
- 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 juillet 2021 prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 29 juin. Les nouveautés ou suppressions signalées après cette date seront reprises dans les infos récentes du mois d'août.

 Nouveautés en première ligne**formotérol + glycopyrronium + budésonide (Trixeo®)**

Le **formotérol** (β_2 -mimétique à longue durée d'action: LABA), le **glycopyrronium** (anticholinergique à longue durée d'action : LAMA) et le **budésonide** (corticostéroïde inhalé: CSI) existent maintenant en **association fixe (Trixeo®)**, pour le traitement de la BPCO modérée à sévère insuffisamment contrôlée sous CSI + LABA ou LABA + LAMA (synthèse du RCP). Cette association n'a pas l'indication asthme.

Commentaire du CBIP

Cette association fixe LABA + LAMA + CSI n'a pas été comparée aux autres trithérapies existantes. Les données pour Trixeo® dans la BPCO correspondent aux données actuelles concernant les trithérapies dans la BPCO: chez des patients présentant une BPCO sévère à risque d'exacerbation sous CSI + LABA ou LABA + LAMA, une trithérapie semble réduire le risque d'exacerbations. Les associations contenant un CSI augmentent cependant le risque de pneumonies.

Innocuité

- Pour les contre-indications, effets indésirables, interactions et précautions particulières, voir Répertoire (formotérol, glycopyrronium, budésonide).¹

Posologie: 2 x p.j. 2 doses

Coût 62,14€ pour 1 mois de traitement, non remboursé au 1^{er} juillet 2021.

indacatérol + mométasone (Aectura®)

La **mométasone** (corticostéroïde inhalé : CSI) est maintenant disponible **en association avec l'indacatérol** (un β_2 -mimétique à longue durée d'action: LABA) (**Aectura®**) pour le traitement d'entretien de l'asthme à partir de l'âge de 12 ans en cas de contrôle insuffisant sous CSI et β_2 -mimétique à courte durée d'action (SABA) (synthèse du RCP). Cette association ne peut pas être utilisée comme traitement à la demande. Elle n'a pas l'indication BPCO.

Commentaire du CBIP

Cette association CSI + LABA a probablement une efficacité similaire aux nombreuses autres associations de cette classe pour le traitement de l'asthme. Son avantage pourrait être la prise quotidienne unique, mais elle n'est pas la seule association dans ce cas.

Efficacité

- Une RCT sur 52 semaines chez 900 patients avec un asthme sous traitement par CSI avec ou sans LABA, a comparé l'efficacité de hautes doses d'indacatérol + mométasone versus hautes doses de salmétérol + fluticasone. Les résultats n'ont pas montré de différence statistiquement significative ou cliniquement pertinente sur les critères cliniques des symptômes et des exacerbations.^{2,3}

Innocuité

- Pour les contre-indications, effets indésirables, interactions et précautions particulières, voir Répertoire indacatérol et mométasone).

Posologie 1 gél. (poudre à inhaler) 1 x p.j.

Coût 91,65€ pour 3 mois de traitement, remboursé en b au 1^{er} juillet 2021.

Nouveautés en médecine spécialisée

frémanezumab (Ajovy®▼)

Le **frémanezumab** (Ajovy®▼) est un anticorps monoclonal qui se lie directement au récepteur du «*calcitonin gene-related peptide*» (CGRP) et bloque son activation. Il s'agit du troisième anticorps monoclonal mis sur le marché pour le traitement prophylactique de la migraine chez les patients présentant au moins 4 jours de migraine par mois (synthèse du RCP). Ses conditions de remboursement en Belgique sont plus strictes: au moins 8 jours de migraine par mois et après échec d'au moins 3 autres traitements prophylactiques.

Commentaire du CBIP

Comme pour les autres anticorps monoclonaux, la place du frémanezumab pour la prévention des crises de migraine est encore incertaine. Il n'a pas été comparé aux autres traitements prophylactiques, et son efficacité à long terme n'est pas connue. Son profil de sécurité est encore à préciser, notamment à long terme et chez les patients présentant des pathologies cardiovasculaires.

L'efficacité et la sécurité des anticorps monoclonaux dans la migraine seront prochainement plus amplement discutées sur notre site Web.

Efficacité

- Le frémanezumab a été évalué versus placebo dans des études à court terme chez des patients présentant des migraines épisodiques et chroniques, et dans une étude spécifiquement chez des

patients n'ayant pas répondu à plusieurs autres traitements préventifs. Par rapport au placebo, les résultats ont montré une réduction des jours de migraine (1 à 3,5 jours en moins par mois) et une plus grande proportion (17-25%) de patients répondeurs (réduction d'au moins 50% du nombre de jours de migraines par mois).⁴⁻⁷

- Il n'a pas été comparé directement aux autres anticorps monoclonaux ou aux autres traitements prophylactiques.

Innocuité

- Effets indésirables les plus fréquents (>1%): réactions au site d'injection (47%), vertiges, prurit, bronchites.
- Des données de pharmacovigilance suggèrent un risque d'hypertension chez certains patients. Ce risque a été rapporté principalement avec l'érenumab, mais ne peut être exclu pour le galcanézumab et le frémanézumab.
- Des réactions allergiques graves ont été décrites avec les anticorps monoclonaux utilisés dans la migraine.
- Les patients présentant une pathologie cardiovasculaire sévère ont été exclus des études. Ceci incite à la prudence chez les patients migraineux, chez qui le risque cardiovasculaire est augmenté.⁸⁻¹⁰

Posologie 1 inj. SC mensuelle ou trimestrielle. Le traitement doit être instauré par un neurologue ou neuropsychiatre.

Coût: 527 à 537€ par mois, remboursé en b¹ au 1^{er} juillet 2021.

givosiran (Givlaari®▼)

Le **givosiran** (Givlaari®▼, médicament orphelin, usage hospitalier) est un ARN interférant avec la production des précurseurs de l'hème dont l'accumulation est responsable des crises de porphyrie hépatique. Il a pour indication le traitement de la porphyrie hépatique à partir de l'âge de 12 ans (synthèse du RCP). Le givosiran est efficace pour diminuer fortement la fréquence des crises de porphyrie hépatique nécessitant un recours hospitalier. Son efficacité à long terme et pour prévenir les complications de la porphyrie n'est pas encore connue. Malgré des effets indésirables fréquents, le givosiran semble intéressant pour les patients présentant des crises fréquentes.



Efficacité Dans une étude chez des patients ayant présenté au moins 2 crises de porphyrie hépatique au cours des 6 mois précédents, le givosiran administré pendant 6 mois a diminué la fréquence des crises ayant nécessité une intervention hospitalière de 75% versus placebo. Au cours de cet essai, 50% des patients n'ont présenté aucune crise (versus 17% avec le placebo).

Innocuité

- Effets indésirables les plus fréquents (1-10%): réactions au site d'injection, réactions d'hypersensibilité, rash, fatigue, élévation des transaminases et diminution de la filtration glomérulaire.
- Interactions: le givosiran est un inhibiteur modéré des CYP1A2 et 2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).
- Précautions particulières
 - La prudence est conseillée chez les patients ayant des antécédents allergiques.
 - La fonction hépatique doit être contrôlée avant l'instauration du traitement et une fois par mois pendant les 6 premiers mois de traitement.
 - La fonction rénale doit être surveillée chez les patients atteints d'une maladie rénale^{11,12}

Posologie: 1 inj. SC par mois, en fonction du poids corporel. Le traitement doit être instauré sous la supervision d'un professionnel expérimenté dans la prise en charge de la porphyrie.

Coût 48 788€ pour une ampoule, remboursé en a¹ au 1^{er} juillet 2021

lanadélumab (Takhzyro®▼)

Le **lanadélumab** (Takhzyro®▼, médicament orphelin, usage hospitalier) est un anticorps monoclonal anti-kallicréine diminuant la production de bradykinine qui est impliquée dans la formation des oedèmes. Il a pour indication la prévention des crises récurrentes d'angio-œdème héréditaire chez les patients de plus de 12 ans (synthèse du RCP). Le lanadélumab est efficace pour diminuer la fréquence des crises d'angio-œdème héréditaire, mais il n'a pas été comparé aux autres traitements déjà disponibles et moins coûteux.



Efficacité

- Dans une étude versus placebo chez des patients ayant présenté en moyenne 3,5 crises d'œdème au cours du mois précédent, le lanadélumab administré toutes les 2 ou 4 semaines a diminué la fréquence des crises de 1 à 2 par mois en moyenne. 38% des patients n'ont présenté aucune crise (contre 2% avec le placebo).
- Le lanadélumab n'a pas été comparé aux autres traitements actuels de l'angio-œdème héréditaire. On ne sait pas non plus s'il est efficace en cas d'échec ou d'intolérance avec les autres traitements.

Innocuité

- Effets indésirables les plus fréquents (1-10%): réactions au site d'injection (50%), réactions d'hypersensibilité, étourdissements, éruption cutanée, myalgies, augmentation des enzymes hépatiques.
- Le lanadélumab peut augmenter le temps de céphaline activée (TCA), mais il n'a pas été rapporté de saignements anormaux.¹³⁻¹⁵

Posologie: 1 inj. SC toutes les 2 semaines.

Coût 15 016€ par ampoule, non remboursé au 1^{er} juillet 2021.

Nouvelles indications

midazolam buvable (Ozalin®)

Le **midazolam en solution buvable** existe maintenant sous un nouveau nom de spécialité (Ozalin®, usage hospitalier), avec pour indication uniquement la **sédation avant une intervention** pour diminuer l'anxiété, ou comme **prémédication** avant une anesthésie chez les personnes de 6 mois à 17 ans (synthèse du RCP).¹⁶

Retours sur le marché

aciclovir + hydrocortisone crème (Zovirax Duo®)

L'association **aciclovir + hydrocortisone sous forme de crème** (Zovirax Duo®) est de retour sur le marché.

Commentaire du CBIP

Dans le traitement de l'herpès labial, les traitements disponibles sont peu efficaces et ne diminuent pas le risque de récurrences (voir chapitre 15.1.4. et recommandations BAPCO). L'ajout de corticostéroïde à un antiviral expose à un risque d'aggravation de l'infection ou de surinfection.

Coût: 12,99€ pour un tube, non remboursé.

Médicaments homéopathiques

Spascupreel

La **spécialité homéopathique Spascupreel®** existe maintenant en solution **injectable** (IM, SC, intradermique). Elle est proposée pour le traitement des douleurs musculaires (synthèse du RCP).¹⁷ 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.

Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

naloxone + tilidine (Valtran®)

L'**association naloxone + tilidine (Valtran®)** n'est plus commercialisée. Elle est disponible en officine et chez les grossistes jusqu'à épuisement du stock. Les médecins ont reçu une DHPC à ce sujet. Pour l'instant, il est impossible de savoir quand les stocks seront épuisés. Cette association est souvent utilisée de manière chronique, et son arrêt brutal peut provoquer des symptômes de sevrage graves. Le CBIP publiera très prochainement un article pour proposer des solutions de sevrage.

varéicline (Champix®)

En accord avec l'EMA et l'AFMPS, Pfizer a **suspendu la commercialisation et a rappelé les lots de varéicline** (Champix®  ). Cette décision fait suite à la découverte de N-nitroso-varéicline, une nitrosamine, dans certains lots. Les nitrosamines sont des cancérigènes probables dont la formation peut être liée au processus de fabrication des médicaments. Bien qu'il n'y ait à ce jour pas d'indices de risque pour la santé des patients, et suite à des cas similaires avec d'autres médicaments, l'EMA avait demandé aux firmes d'examiner leurs produits et de mettre en place les mesures nécessaires pour éviter leur contamination (voir communiqué EMA 26/9/19). Les données concernant la varéicline sont en cours d'examen à l'EMA, et un courrier de mise en garde (DHPC) sera envoyé aux professionnels de santé (version en anglais disponible sur le site de l'EMA). Pour les patients déjà sous traitement par varéicline, l'arrêt brutal peut provoquer des symptômes de sevrage. Il pourrait être utile de prévoir une réduction progressive de dose chez ces patients. Pour les patients souhaitant arrêter de fumer et qui nécessitent un soutien médicamenteux, des alternatives sont disponibles (voir médicaments utilisés dans le tabagisme).

métoclopramide comprimés (Priméran®)

Le **métoclopramide sous forme de comprimés** (Priméran®  ) est en indisponibilité de longue durée depuis juin 2021. La forme sirop, un temps indisponible, est par contre de nouveau sur le marché. Pour la prise en charge des nausées et vomissements, voir chapitre 3.4.

triamcinolone spray nasal (Allegra Nasal®)

La **triamcinolone par voie nasale** (Allegra Nasal®) est retirée du marché. Pour la prise en charge de la rhino-conjonctivite allergique, d'autres corticostéroïdes par voie nasale sont disponibles.

Autres modifications

Pénurie d'immunoglobulines par voie sous-cutanée

En raison des **pénuries** de plasma liées à la pandémie de COVID-19, la disponibilité des **immunoglobulines** par voie sous-cutanée est très limitée. Pour l'instant, une seule firme est en mesure de fournir des immunoglobulines, par voie intraveineuse. L'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS) a émis des recommandations afin de limiter les conséquences de cette pénurie (voir aussi chapitre 12.2).

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® : contre-indication chez les personnes avec antécédents de syndrome de fuite capillaire.
- Vaxzevria®/COVID-19 Vaccine AstraZeneca® : risque de thrombose avec une thrombocytopénie.
- Venclyxto® : recommandations mises à jour concernant le syndrome de lyse tumorale chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique.
- Fastum® : mesures destinées à minimiser les risques liés aux préparations topiques de kétoprofène
- Valtran® : arrêt de commercialisation (voir aussi plus haut).

Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

Pour plus d'informations sur ces programmes, voir Folia décembre 2019.

- L'enzalutamide (Xtandi®), l'éculizumab (Soliris® ▼), le fingolimod (Gilenya® ▼▼) et le trastuzumab deruxtecan (Enhertu®, non encore commercialisé) ont été approuvés par l'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS) dans le cadre du programme médical d'urgence (*medical need*).
- L'amivantanab (Rybrevant®), 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 : Xtandi®, Soliris®, Rybrevant®, Gilenya®, Enhertu®.

Sources générales

- British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, consulté la dernière fois le 26/06/2021
- Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>, consulté la dernière fois le 26/06/2021

Sources spécifiques

- 1 Triexo®-Résumé des Caractéristiques du Produit
- 2 Atecura®-EMA-EPAR- Public Assessment Report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/atecura-breezhaler-epar-public-assessment-report_en.pdf
- 3 Atecura®-Résumé des Caractéristiques du Produit
- 4 Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: A randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:1999-2008. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.4853>.
- 5 Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *New England Journal of Medicine* 2017;377:2113-22. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1709038>.
- 6 Ferrari MD, Diener HC, Ning X, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *The Lancet* 2019;394:1030-40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31946-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31946-4).
- 7 Fremanezumab for migraine. *Australian Prescriber* 2020;43:68-9. <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/fremanezumab-for-migraine>.
- 8 fremanezumab-ajovy-EMA-EPAR-public-assessment-report_en. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ajovy-epar-public-assessment-report_en.pdf
- 9 Rédaction Prescrire. Frémanezumab (Ajovy®) et prévention des crises de migraine. *La Revue Prescrire* 2020.
- 10 Ajovy®-Résumé des Caractéristiques du Produit
- 11 Givlaari®-Résumé des Caractéristiques du Produit
- 12 Givosiran-Givlaari® et porphyrie hépatique aiguë. *La Revue Prescrire*. 41(450) ; 249 : 1-4

13 Takhzyro®-Résumé des Caractéristiques du Produit

14 Lanadélumab (Takhzyro®) et prévention au long cours des crises d'angio-œdème héréditaire. La Revue Prescrire 40 (442) : 568-70.

15 Lanadelumab (Takhzyro) for Prevention of Hereditary Angioedema (online only). Med Lett Drugs Ther. 2021 Mar 11;63(1619):e1-2

16 Ozalin®- Résumé des Caractéristiques du Produit

17 Spascupreel®-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
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.