

Folia Pharmacotherapeutica mai 2022

Informations récentes avril 2022 : nouveautés, suppressions, autres modifications**Nouveautés en médecine spécialisée**

- sphéroïdes de chondrocytes autologues humains

Nouveautés en oncologie

- isatuximab

Nouvelles indications

- vaccin COVID-19 Moderna

Retours sur le marché

- mestérolone

Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

- exénatide inj. quot.
- hypromellose
- quinapril + hydrochlorthiazide

Autres modifications

- Admission au remboursement : cariprazine et glucagon intranasal
- 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).

▼: 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 de mars 2015), telles que du matériel éducatif ou des brochures.

Les infos récentes de ce mois d'avril prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 29 mars 2022. Les changements signalés après cette date seront repris dans les infos récentes du mois de mai.

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 le Bon à Savoir "Infos récentes", les sources suivantes sont consultées : RCP et dossier d'évaluation à l'EMA (EPAR) du produit, The Medical Letter, NEJM Journal Watch.

Nouveautés en médecine spécialisée**sphéroïdes de chondrocytes autologues humains (Spherox®▼)**

Les **sphéroïdes de chondrocytes autologues humains (Spherox▼**, chapitre 9.6., usage hospitalier) sont des agrégats de chondrocytes prélevés chez le patient par arthroscopie, multipliés *ex vivo*, et associés à une matrice extracellulaire auto-synthétisée. Ils sont ensuite réintroduits par arthroscopie. Ils ont pour indication la réparation de certaines lésions symptomatiques du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule (synthèse du RCP). Ils ne doivent pas être utilisés en cas d'arthrose primaire ou d'arthrose avancée de l'articulation affectée. Leur application n'est pas recommandée chez les patients obèses et ils n'ont pas été testés chez les patients de plus de 50 ans.



Effacité

Selon les études, les sphéroïdes de chondrocytes autologues humains améliorent la fonction du genou et les symptômes du patient jusqu'à 5 ans après l'intervention. Ils ont été aussi efficaces que la technique des microfractures sur certaines lésions.¹

Ils n'ont pas été testés chez les patients de plus de 50 ans.

Les recommandations des différentes autorités quant à l'intérêt des sphéroïdes de chondrocytes humains dans la réparation des lésions cartilagineuses du genou ne sont pas univoques : NICE les recommande comme option dans certains cas, alors que la HAS considère qu'ils n'ont pas de place dans ce traitement.^{2,3}

Innocuité

- Contre-indications :
 - cartilage de croissance épiphysaire non entièrement fermé,
 - arthrose primaire, arthrose avancée de l'articulation affectée,
 - infection par le virus de l'hépatite B ou C, ou le VIH.
- Effets indésirables :
 - très fréquents ($\geq 10\%$) : épanchement, douleur et tuméfaction articulaires,
 - fréquentes (1-10 %) : tendinites, faiblesses musculaires, lésions du ménisque et entorses,
 - peu fréquemment (0,1-1%) : hypertrophie de la greffe et délamination du greffon.
- Précautions particulières :
 - risque d'hémarthrose post-opératoire,
 - l'application de sphéroïdes de chondrocytes humains n'est pas recommandée chez les patients obèses,
 - les patients traités par les sphéroïdes de chondrocytes doivent suivre un programme de rééducation spécifique, comprenant de la physiothérapie.

Coût : 12 548 € pour une dose (10-70 sphéroïdes/1 cm² de lésion), remboursé en b!

Nouveautés en oncologie

isatuximab (Sarclisa® ▼▼)

L'isatuximab (Sarclisa® ▼▼, chapitre 13.2.1, usage hospitalier, médicament orphelin) est un anticorps monoclonal anti-CD 38 à administration intraveineuse qui a pour indication le traitement de troisième ligne de certains myélomes multiples chez l'adulte (synthèse du RCP). L'isatuximab expose à des effets indésirables fréquents et graves, y compris des décès.⁴⁻⁷



Innocuité

- Effets indésirables
 - Les plus fréquents ($\geq 20\%$) : neutropénie, réactions liées à la perfusion, hypertension, diarrhée, infections respiratoires (y compris pneumonies), fatigue, dyspnée, insomnie et douleurs dorsales.
 - Les autres effets indésirables fréquents (1-10%) sont : carcinome épidermoïde cutané, autres tumeurs solides, perte d'appétit et de poids, fibrillation auriculaire, troubles gastro-intestinaux.
 - Des effets indésirables graves tels que pneumonie, infections ou insuffisance cardiaque surviennent chez environ 60% des patients, dont certains avec une issue fatale (3 à 8% de décès suivant les études).⁸
- Du matériel Risk Minimization Activities (RMA ▼) est à disposition des professionnels de la santé.

Coût : de 517 à 2 586 € pour un flacon de 5 ou 25 ml, remboursé en a!

Nouvelles indications

vaccin COVID-19 Moderna (Spikevax®)

Le vaccin Moderna contre la COVID-19 (Spikevax®, chapitre 12.1.1.15) est maintenant autorisé à dose réduite pour la vaccination des enfants de 6 à 11 ans. Voir Folia d'avril 2022.

Retours sur le marché

mestérolone (Proviron®)

La **mestérolone (Proviron®)**, chapitre 5.3.4.) est à nouveau disponible en Belgique. Il s'agit d'un androgène à administration orale qui a pour indication l'hypogonadisme. Les contre-indications et effets indésirables sont ceux des androgènes (voir chapitre 5.3.4.).

Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

Sont mentionnés dans cette rubrique

- les arrêts de commercialisation
- 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.

exénatide injection quotidienne (Byetta®)

L'exénatide en injection quotidienne (Byetta®, chapitre 5.1.6) n'est plus disponible. Il reste disponible sous forme à libération prolongée, pour injection hebdomadaire. Dans la prise en charge du diabète de type 2, certains analogues du GLP-1 se sont avérés efficaces en prévention des événements cardiovasculaires chez les patients à haut risque cardiovasculaire, mais ce n'est pas le cas de l'exénatide (voir Folia mai 2019).

hypromellose (Isopto Tears®)

L'hypromellose (Isopto Tears®, chapitre 16.7), des larmes artificielles sous forme de collyre en monopréparation, n'est plus disponible. L'hypromellose existe encore en association. D'autres préparations sont également disponibles. Pour la prise en charge de la sécheresse oculaire, voir Folia mai 2020.

quinapril + hydrochlorthiazide (Accuretic®)

L'association quinapril + hydrochlorthiazide (Accuretic®, chapitre 1.1.4.) n'est plus disponible. D'autres associations à base d'un IECA et d'hydrochlorthiazide sont disponibles. Le CBIP rappelle que bien qu'elles puissent faciliter l'observance thérapeutique, de telles associations fixes ne permettent pas d'ajuster individuellement la dose des différents principes actifs, et peuvent rendre plus difficile l'identification de la molécule en cause en cas d'apparition d'effet indésirable.

Autres modifications

Admissions au remboursement : cariprazine et glucagon intranasal

- La **cariprazine (Reagila®▼)**, chapitre 10.2.4.), un antipsychotique atypique, est dorénavant remboursée en catégorie b!, sous certaines conditions, chez des patients atteints de schizophrénie présentant des symptômes négatifs prédominants depuis 6 mois (chapitre IV, contrôle a priori). La cariprazine est commercialisée depuis février 2020 en Belgique (voir infos récentes février 2020). Des analyses post-hoc des données des patients avec symptômes négatifs modérés à sévères, inclus dans les études soumises dans le dossier d'enregistrement, ont montré un bénéfice de la cariprazine (et aussi de la rispéridone) versus placebo.⁹ Une RCT précédente chez des patients avec symptômes négatifs prédominants depuis plus de 6 mois n'a pas montré de différence cliniquement pertinente par rapport à la rispéridone.^{10,11}



Une amélioration de 8,9 points a été rapportée avec la cariprazine contre une amélioration de 7,4 points pour la rispéridone (différence de 1,5 points sur l'échelle PANSS-FSNS allant de 7 à 49 points, $p=0,0022$; effect size 0,31).¹¹

Le coût de la cariprazine est également plus important que celui de la rispéridone.

- Le **glucagon par voie nasale (Baqsimi®▼)**, chapitre 20.1.1.5.), indiqué pour le traitement de l'hypoglycémie sévère chez les patients diabétiques à partir de l'âge de 4 ans, est admis au remboursement en catégorie b. Il s'agit d'une option thérapeutique intéressante pour le traitement de l'hypoglycémie sévère du patient diabétique. La poudre intranasale, bien que nettement plus chère que l'injection i.m., présente l'avantage d'être plus facile d'emploi et de ne pas devoir être conservée au réfrigérateur. Il n'est pas nécessaire d'inhaler après son administration. Elle peut donc être administrée si le patient est inconscient (voir infos récentes novembre 2020).

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:

- infliximab (Remicade®, Flixabi®, Inflectra®, Remsima®, Zessly®) : utilisation de vaccins vivants chez les nourrissons exposés à l'infliximab in utero ou pendant l'allaitement.

Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

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

- Le sacituzumab govitecan (Trodelvy®), non encore commercialisé, a été approuvé par l'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS) dans le cadre du programme médical d'urgence (*medical need*).
- Pour obtenir les documents d'information pour le patient et le consentement éclairé, voir le site de l'AFMPS : Trodelvy®.

Sources générales

- British National Formulary, consulté la dernière fois le 30 mars 2022
- Martindale, consulté la dernière fois le 30 mars 2022
- Farmacotherapeutisch Kompas, consulté la dernière fois le 30 mars 2022

Sources spécifiques

- 1 EMA EPAR-Assessment Report Spherox® : Procedure No. EMEA/H/C/002736/0000, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spherox-epar-public-assessment-report_en.pdf
- 2 NICE, Autologous chondrocyte implantation using chondrosphere for treating symptomatic articular cartilage defects of the knee, Technology appraisal guidance [TA508], March 2018
- 3 HAS, Commission de la transparence et Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé, Avis Spherox®, juin 2020
- 4 Rev Prescr. 2021. 41 (450) 254-255
- 5 Isatuximab with pomalidomide and dexamethasone for treating relapsed and refractory multiple myeloma. NICE 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta658/chapter/1-Recommendations>
- 6 Michael E. Williams, MD, ScM, reviewing Moreau P et al. Lancet 2021 Jun 19. NEJM J Watch 2021, August 27.
- 7 Sarclisa-EPAR Procedural steps taken scientific information after authorisation. https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/sarclisa-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf
- 8 Sarclisa-Résumé des Caractéristiques du Produit
- 9 Earley W, Guo H, Daniel D, et al. Efficacité de la cariprazine sur les symptômes négatifs chez les patients atteints de schizophrénie aiguë : une analyse post hoc des données regroupées, Schizophr Res. 2019; 204 : 282
- 10 Cariprazine et schizophrénie, La Revue Prescrire, août 2019, 39(430) : 571-3
- 11 Németh G, Laszlovszky I, Czobor P et al., Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial, The Lancet, 2017, 389 : 1103-13

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.