Folia Pharmacotherapeutica septembre 2022

Informations récentes août 2022 : nouveautés, arrêts et interruptions de commercialisation, autres modifications

Nouveautés en médecine spécialisée
- amikacine liposomale
- dérisomaltose ferrique
- rélugolix + estradiol + noréthistérone

Arrêts et interruptions de commercialisation (>1 an)
- isoprénaline

Autres modifications
- Elargissement des conditions de remboursement vaccin HPV 9-valent
- Pénurie potentielle du sémaglutide injectable
- 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'août 2022 prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 29 juillet 2022 . Les changements signalés après cette date seront repris dans les infos récentes du mois de septembre 2022.

Nouveautés en médecine spécialisée

amikacine liposomale pour inhalation (Arikayce®)

L'**amikacine** est maintenant disponible en **liposomes pour inhalation** par nébuliseur (**Arikayce®**, chapitre 11.1.9., délivrance hospitalière, médicament orphelin). C'est un antibactérien de type aminoglycoside qui a pour indication (en association avec d'autres agents antibactériens) le traitement de certaines infections pulmonaires à mycobactéries non tuberculeuses causées par le « *Mycobacterium avium* complex » (synthèse du RCP).

Innocuité

- Contre-indications : hypersensibilité au soja, insuffisance rénale sévère.
- Effets indésirables : Comme pour les aminoglycosides, ototoxicité, néphrotoxicité et bloc neuro-musculaire sont observés (voir chapitre 11.1.9.). Dysphonies, toux, dyspnées et hémoptysies sont très fréquentes (≥ 10 %). D'autres affections respiratoires dont alvéolite allergique, BPCO, bronchospasme, pneumopathie inflammatoire et des infections (exacerbations infectieuses de bronchectasie, laryngites, candidoses orales) sont fréquentes (≥ 1 %). Des réactions d'hypersensibilité sévères et potentiellement létales, y compris des cas d'anaphylaxie ont été rapportés.
- Les aminoglycosides peuvent être nocifs pour le fœtus. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de l'amikacine liposomale inhalée pendant la grossesse.
- Interactions : La co-administration avec tout autre aminoside, quelle que soit la voie d'administration est contre-indiquée. Les autres interactions sont similaires à celles des aminoglycosides.[1]

Coût : 11 204 €, remboursé en **a!**

dérisomaltose ferrique (Monoferric®▼ ▼)

La spécialité à base de **dérisomaltose ferrique** en solution injectable pour **perfusion i.v.** (**Monoferric ®▼ ▼**, chapitre 14.1.1.2., délivrance hospitalière) contient du fer dans un complexe permettant une libération lente de fer biodisponible. Elle a pour indication le traitement de la carence en fer lorsque les préparations orales sont inefficaces ou ne peuvent être utilisées ou lorsqu'il existe un besoin clinique de restaurer rapidement les réserves en fer (selon RCP).

Efficacité

Les études versus comparateur actif ont montré que le dérisomaltose ferrique (une seule perfusion de 1000 mg) était non-inférieur à un complexe de fer-sucrose (injections i.v. de 200 mg renouvelées jusqu'à une dose cumulée de 1000 mg) pour augmenter le taux d'hémoglobine.[2]

Innocuité

- Les contre-indications, effets indésirables et interactions sont similaires à ceux observés avec les autres spécialités à base de fer à usage parentéral (chapitre 14.1.1.2.).
- Le dérisomaltose ferrique est aussi contre-indiqué en cas de maladie hépatique décompensée. Il ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une bactériémie.
- Les préparations à base de fer par voie parentérale peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes graves et potentiellement fatales, avec un risque accru chez les patients souffrant d'affections allergiques telles que l'asthme ou l'eczéma, et chez les patients atteints d'affections immunitaires ou inflammatoires.[2]

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

Cout : 117€ à 583 € pour des doses de 500 à 2500 mg (en plusieurs doses), remboursé en b !

rélugolix + estradiol + noréthistérone (Ryeqo®▼)

L'association **rélugolix + estradiol + noréthistérone** (**Ryeqo®▼**, chapitre 6.9.) a pour indication le traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer (selon RCP). Le rélugolix est un antagoniste des récepteurs de la gonadoréline freinant la libération de LH et de FSH et abaissant ainsi les concentrations sériques d'estradiol et de progestérone. L'estradiol réduit certains effets indésirables comme les bouffées de chaleur et la

perte de densité osseuse liés à la baisse d'estrogènes et la noréthistérone réduit le risque d'hyperplasie de l'endomètre.
Commentaire du CBIP L'association à base de rélugolix offre une nouvelle option dans le traitement des symptômes liés aux fibromes utérins**.** Jusqu'à présent les options étaient les analogues de la gonadoréline mais uniquement sur le court terme et en prévision d'une chirurgie et l'ulipristal dont la balance bénéfice risque est défavorable. Pour le moment il n'y a pas de données comparatives directes avec d'autres options pharmacologiques ou chirurgicales. Malgré des données rassurantes sur la perte de densité minérale osseuse, les effets à long terme ne sont pas encore complètement établis et doivent être suivis.

Efficacité

- L'association rélugolix + estradiol + noréthistérone est efficace pour réduire les pertes menstruelles (± 84 % vs 15 à 25 % de réduction des pertes avec le placebo, après 24 semaines) chez des femmes ayant des règles abondantes liées aux fibromes utérins.[3,4]
- Après 52 semaines, une aménorrhée est observée chez environ 70 % des femmes recevant l'association.
- Une baisse significative de la douleur, de la détresse liée aux saignements, de l'inconfort pelvien, de l'anémie et du volume utérin, a également été rapportée chez les femmes recevant l'association par rapport au placebo.[3,4]
- Après au moins un mois de traitement, l'association rélugolix + estradiol + noréthistérone inhibe l'ovulation et confère une contraception adéquate.[5]

Innocuité

- Etant donné la présence de dérivés estrogéniques et progestatifs, les contre-indications sont similaires à celles des associations estroprogestatives (chapitre 6.2.1.). Les autres contre-indications sont l'ostéoporose et l'utilisation concomitante de contraceptifs hormonaux. Les précautions particulières liées aux risques thromboemboliques sont également d'application pour cette association avec le rélugolix.
- Effets indésirables les plus fréquents : bouffées de chaleur (8,3 %) et saignements utérins (4,7 %). Les autres effets indésirables fréquents (≥ 1 %) sont irritabilité, alopécie, hyperhidrose, sueurs nocturnes, kyste mammaire, diminution de la libido et dyspepsie.[5]
- Après 52 semaines de traitement par l'association, la variation de densité minérale osseuse (DMO) au niveau du rachis lombaire par rapport à l'inclusion était de -0,80 % (IC à 95 % : -1,3578 à -0,2503) ce qui n'a **pas** été considéré comme **cliniquement significatif**, le seuil étant placé à -2,2 %. L'incidence des fractures est restée faible et généralement similaire entre les groupes dans les études. **Une perte osseuse comprise entre 3 % et 8 %** a tout de même été observée **chez certaines femmes traitées dont la DMO était normale en début de traitement**, remettant en question la balance bénéfice/risque chez certaines femmes sans facteurs de risque apparents. Par conséquent, il est recommandé, selon le RCP, de réaliser une **absorptiométrie à double rayon X (DXA) après 1 an** de traitement pour vérifier que la femme ne présente pas une perte excessive de DMO dépassant le bénéfice du traitement.[3]
- L'association rélugolix + estradiol + noréthistérone est contre-indiquée en cas de grossesse et d'allaitement. L'effet contraceptif n'est adéquat qu'après un mois d'utilisation et l'utilisation concomitante d'une contraception hormonale est contre-indiquée et doit être arrêtée avant l'instauration du traitement. Une méthode de contraception **non hormonale** doit donc être utilisée pendant au moins un mois après le début du traitement. L'ovulation reprendra rapidement à l'arrêt du traitement, une contraception appropriée doit être débutée immédiatement après l'arrêt du traitement.
- Interactions :
  - Les interactions des estrogènes (par la présence d'estradiol) et des progestatifs (par la présence de la noréthistérone): voir chapitre 6.2.1.).
  - Le rélugolix est un substrat de la P-gp, avec des interactions possibles avec les inhibiteurs et les inducteurs de la P-gp (voir Tableau Id dans Intro.6.3.).
  - Le RCP déconseille l'administration concomitante d'inhibiteurs de la P-gp (voir Tableau Id dans

Intro.6.3.) et d'inducteurs puissants du CYP3A4 et/ou de la P-gp (voir Tableau Ic et Tableau Id dans Intro.6.3.). [5]

Posologie : un comprimé une fois par jour. Le traitement doit être démarré dans les 5 jours suivant le début des règles pour éviter des saignements irréguliers et/ou abondants en début de traitement.

Cout 252,98 € pour 3 x 28 jours, remboursé en b !

Arrêts et interruptions de commercialisation (>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.

isoprénaline (Isuprel®)

L'isoprénaline en solution pour perfusion i.v. (Isuprel®, chapitre 1.8.4.2.) est retirée du marché depuis juillet 2022. Il n'existe plus de spécialité à base d'isoprénaline.

Autres modifications

Elargissement des conditions de remboursement du vaccin HPV 9-valent (Gardasil 9®)

A partir du 1er août, le **vaccin HPV 9-valent** (Gardasil 9®, chapitre 12.1.1.11) est **également** remboursé (catégorie b!) pour **les garçons de plus de 12 ans, mais de moins de 19 ans, au moment de la première administration du calendrier vaccinal**. Auparavant, seules les jeunes filles étaient concernées. En Belgique, Gardasil 9® est aussi le vaccin HPV proposé gratuitement par les Communautés pour la vaccination de base des filles et garçons contre le HPV (à l'âge de 11 à 13 ans) (voir Tableau 12a. dans le Répertoire 12.1.). Le vaccin HPV 2-valent Cervarix® reste uniquement remboursé (catégorie b!) chez les jeunes filles. Contrairement au Cervarix®, le Gardasil 9® contient également des souches responsables de verrues anogénitales. Pour une discussion sur le Gardasil 9®, voir l'article "Nouveautés 2016: état de la question 5 ans plus tard" dans les Folia d'août 2022.

Potentielle pénurie du sémaglutide injectable (Ozempic®▼)

Le **sémaglutide injectable (Ozempic®▼**, chapitre 5.1.6.), enregistré pour le traitement du diabète de type 2, est en indisponibilité temporaire depuis début juillet suite à une forte augmentation de la demande. La firme Novo Nordisk a annoncé une « potentielle pénurie » de la spécialité pour les 6 prochains mois. Etant donné l'impact négatif important pour les patients diabétiques confrontés à cette pénurie, le sémaglutide injectable (Ozempic®) doit être réservé uniquement aux patients souffrant de diabète de type 2, certainement tant que le risque de pénurie est présent. Pour plus d'informations voir le Bon à Savoir du 9 août 2022.

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:

- vigabatrine (Sabril®) : Pénurie temporaire de Sabril® 500 mg, comprimés pelliculés.
- kétoprofène (Fastum®) : Les mesures destinées à minimiser les risques liés aux formulations topiques de kétoprofène.
- défibrotide (Defitelio®) : Ne pas utiliser en prophylaxie de la maladie veino-occlusive (MVO) après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH).
- rucaparib (Rubraca®) : Les données intermédiaires de l'Étude CO-338-043 (ARIEL4) montrent une diminution de la survie globale par rapport au traitement de référence.
- vandétanib (Caprelsa®) : Pénurie de Caprelsa® 100 mg comprimés pelliculés.
- acétate de cétrorélix 0,25 mg poudre et solvant pour solution injectable (Cetrotide®): pénurie temporaire.

Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

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

- Le fedratinib (Inrebic®) et la daunorubicin + cytarabine liposomales (Vyxeos® liposomal), non encore commercialisés, 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 pritelivir (Pritelivir®), 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 : Inrebic®, Vyceos® liposomal, Pritelivir®.

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 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, les Bulletins d'Information de Pharmacologie.

Sources générales

- British National Formulary (BNF), https://www.medicinescomplete.com, consulté la dernière fois le 03 août 2022
- Farmacotherapeutisch Kompas, https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/, consulté la dernière fois le 03 août 2022
- Martindale, The Complete Drug Reference, consulté la dernière fois le 03 août 2022

Sources spécifiques

1 Arikayce®, Résumé des Caractéristiques du Produit

2 Monoferric®, Résumé des Caractéristiques du Produit

3 EMA CHMP-Assessment Report Ryeqo®, procedure No. EMEA/H/C/005267/0000 : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ryeqo-epar-public-assessment-report_en.pdf

4 Myfembree® contre les règles abondantes liées aux fibromes, La Lettre Médicale, septembre 2021 ; 45(10) : 73

5 Ryeqo®, 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.