

Folia Pharmacotherapeutica novembre 2022

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

Nouveautés en première ligne

- ivermectine par voie orale
- vaccin COVID-19 à dose réduite pour les enfants de 6 mois à 4 ans

Nouveautés en médecine spécialisée

- cénobamate
- odévixibat
- somatogon

Nouveautés en oncologie

- zanubrutinib

Nouvelles formes

- béclométhasone + formotérol + glycopyrronium 172/5/9 µg

Arrêts et interruptions de commercialisation (>1 an)

- chlorhexidine + rétinol
- ertugliflozine
- flumétasone
- fosamprénavir
- salbutamol oral

Autres modifications

- 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.

Le Répertoire sera mis à jour pour les nouveaux médicaments à la date du 20 novembre.

Les infos récentes de ce mois de novembre 2022 prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 17 octobre. Les changements signalés après cette date seront repris dans les Weekly Folia de décembre.

Nouveautés en première ligne

ivermectine par voie orale (Ivermectin Substipharm®)

L'**ivermectine** est maintenant disponible pour administration **par voie orale** (Ivermectin Substipharm®, chapitre 11.3.1.) avec pour indication le **traitement de la gale** et de certaines parasitoses tropicales (microfilarémie, strongyloïdose) (synthèse du RCP). Elle n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 15 kg.

L'ivermectine était déjà disponible en crème pour le traitement de la rosacée, et utilisée off-label pour le traitement de la gale. La forme orale est commercialisée depuis longtemps dans d'autres pays.

Commentaire du CBIP:

Selon la BAPCOC (voir 11.5.3.8), la perméthrine en crème est le premier choix de traitement dans la gale. L'**ivermectine en crème ou par voie orale** constituent des **alternatives**, de même que le benzoate de benzyle. L'arrivée d'une **forme orale** d'ivermectine peut constituer une alternative **plus pratique** à la crème, mais l'un comme l'autre traitement sont **coûteux et non remboursés**. Pour plus d'informations sur les traitements locaux de la gale, voir 15.1.6.

Efficacité et recommandations

- Les études concernant l'ivermectine orale dans la gale sont anciennes et portent sur de petits nombres de patients. Elles concluent à une efficacité de l'ivermectine orale versus placebo. Les résultats par rapport aux traitements locaux sont contradictoires.¹
- La guérison est considérée comme complète 4 semaines après le traitement, mais le prurit peut persister plus longtemps.²
- Les différentes sources et guides de bonne pratique^{1,3-7} consultés positionnent l'ivermectine orale en alternative au traitement par la perméthrine locale, en particulier pour améliorer l'observance au traitement ou lorsqu'il est nécessaire de traiter un grand nombre de personnes (collectivités).

Innocuité

- Effets indésirables
 - Chez les patients atteints de gale, le prurit peut être temporairement exacerbé.
 - Fréquence inconnue : hyperéosinophilie transitoire, atteinte hépatique, hématurie ; plus rarement nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson.
 - Les patients traités avec l'ivermectine orale pour d'autres maladies parasitaires que la gale peuvent présenter des effets indésirables plus sévères, surtout en cas d'infestation massive ou par plusieurs parasites (voir RCP).²
- Grossesse et allaitement
 - La grossesse : des données limitées n'ont pas montré de risque tératogène. Une prise unique quel que soit le terme de la grossesse est possible, mais la préférence est à donner à un traitement local par perméthrine.
 - L'allaitement : le passage dans le lait maternel étant très faible, l'utilisation pendant l'allaitement est possible en cas de nécessité.^{2,8-10}

Posologie pour la gale

- Dose unique de 200 µg par kg (adultes 51–65 kg : 12 mg ; 66–79 kg : 15 mg et ≥ 80 kg : 18 mg).
- Ecraser les comprimés pour les enfants de moins de 6 ans.
- Eviter la prise d'aliments dans les 2h avant ou après l'administration.
- Selon le RCP, une seconde dose dans les deux semaines suivant la dose initiale n'est nécessaire qu'en cas d'apparition de nouvelles lésions ou d'examen parasitologique positif à ce moment.
- En cas d'infection sévère, on peut administrer une seconde dose après 7 à 14 jours.⁶

Coût : 28€ pour 4 comprimés de 3 mg, non remboursé au 1^{er} novembre 2022

vaccin COVID-19 à dose réduite pour les enfants de 6 mois à 4 ans (Comirnaty 3 µg /dose®▼)

Un vaccin COVID-19 contre la souche originale du virus SARS-CoV-2 est commercialisé à dose réduite (Comirnaty® 3 µg /dose ▼, chapitre 12.1.1.15.) avec pour indication la prévention de la COVID-19 chez les enfants de 6 mois à 4 ans (synthèse du RCP).

Selon l'avis de l'EMA du 19 octobre 2022, les données d'études montrent une **réponse immunitaire et un profil d'innocuité similaires** entre 3 doses du dosage de 3 µg par dose chez des enfants de 6 mois à 4 ans et 2 doses du dosage plus élevé (30 µg /dose) chez des adolescents et jeunes adultes.^{11,12} L'efficacité sur la prévention de formes sévères de COVID-19 n'a pas été évaluée dans des études cliniques.

Le rapport de l'EMA mentionne également l'arrivée prochaine d'un dosage réduit du vaccin Spikevax® pour la vaccination des enfants de 6 mois à 5 ans. Ce vaccin n'est pas encore disponible sur le marché belge (situation au 28/10/22).

En Belgique, le Conseil Supérieur de la Santé devrait prochainement rendre un avis sur la vaccination des enfants de 6 mois à 5 ans, au sujet duquel nous communiquerons dans un de nos Folia.

Posologie : primovaccination : 2 injections à 3 semaines d'intervalle, suivies d'une 3^{ème} dose au moins 8 semaines après la 2^{ème}.

Nouveautés en médecine spécialisée

cénobamate (Ontozry®)

Le cénoamate (Ontozry®  ) chapitre 10.7.2.8., administration orale) a pour indication le **traitement en association de l'épilepsie focale** avec ou sans généralisation de l'**adulte** n'ayant pas répondu à au moins deux traitements antérieurs (synthèse du RCP).

Selon des données à court terme, l'association du cénoamate avec le traitement habituel semble **efficace pour diminuer la fréquence des crises** d'épilepsie chez des patients auparavant insuffisamment contrôlés avec d'autres traitements. Il n'a **pas été comparé à d'autres médicaments ni étudié au-delà de 12 semaines de traitement**. Il semble présenter un profil d'innocuité similaire à celui des autres antiépileptiques. Il est entièrement remboursé mais plus **coûteux** que la plupart des autres traitements disponibles.^{13,15}



Le cénobamate agit au niveau des canaux sodiques et du canal GABA, mais son mode d'action anticonvulsif précis est inconnu.

Efficacité

Dans deux études cliniques à court terme (6 et 12 semaines) chez 650 patients insuffisamment contrôlés (8 crises sur une période de 28 jours) sous 1 à 3 antiépileptiques, l'ajout de cénobamate a permis de réduire de moitié la fréquence des crises de (contre une réduction de 20% avec le placebo). Plus de patients ont également pu obtenir une disparition complète des crises (10 à 20% patients supplémentaires par rapport au placebo).^{13,14}

Innocuité

Contre-indications

- Syndrome du QT court congénital

Effets indésirables

- Très fréquents ($\geq 10\%$) : somnolence, troubles de la coordination et de la marche, céphalée.
- Fréquents (1-10%) : confusion, irritabilité, dysarthrie, nystagmus, aphasie, trouble de la mémoire, diplopie, vision trouble, troubles gastro-intestinaux, éruption cutanée, augmentation des enzymes hépatiques.
- DRESS syndrome (fièvre, éruption cutanée, lymphadénopathie, éosinophilie, atteinte hépatique) en cas de doses initiales élevées ou d'augmentation trop rapide des doses.

Grossesse et allaitement

- Etant donné le risque tératogène connu avec les antiépileptiques, les femmes en âge de procréer traitées par cénobamate doivent utiliser une contraception non hormonale pendant la durée du traitement et jusqu'à 4 semaines après l'arrêt.
- L'allaitement est déconseillé.

Interactions

- L'administration concomitante d'autres déprimeurs du système nerveux central (y compris l'alcool) augmente le risque d'effets indésirables neurologiques.
- Le cénobamate est un inducteur du CYP2B6 et du CYP3A4 et un inhibiteur du CYP2C19 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Afin de limiter le risque connu de comportement suicidaire avec les antiépileptiques, il est conseillé d'être attentif à la survenue d'idées suicidaires.
- En cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée, la dose quotidienne de cénobamate ne peut pas dépasser 200 mg.¹³

Posologie : 12,5 mg par jour à augmenter progressivement jusqu'à 200 mg par jour en une seule prise (maximum 400 mg)

Coût : 111,38€ pour 28 comprimés, remboursé en a !

odévíxibat (Bylvay®▼)

L'**odévíxibat** (Bylvay®▼ chapitre 20.3., médicament orphelin, délivrance hospitalière, administration orale) est un inhibiteur réversible du transporteur iléal des acides biliaires qui réduit la concentration sérique des acides biliaires. Il a pour indication le **traitement de la cholestase intrahépatique familiale progressive** à partir de l'âge de 6 mois (synthèse du RCP). Des **données limitées** indiquent que l'odévíxibat est plus **efficace** que le placebo **pour diminuer le prurit et le taux d'acides biliaires**. Il n'a pas été comparé aux autres traitements (e.a. acide ursodéoxycholique, colestyramine). Son efficacité à plus long terme sur l'évolution de la maladie

n'est pas connue. Il expose principalement à des effets indésirables gastro-intestinaux, et moins fréquemment à des anomalies hépatiques et des carences en vitamines liposolubles.^{16,17}



Innocuité

- Effets indésirables
 - Les plus fréquents (1-10%) : troubles gastro-intestinaux (rarement diarrhées avec déshydratation), hépatomégalie.
- Grossesse et allaitement : il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement (données insuffisantes).
- Interactions
 - Une interaction (résorption modifiée) avec les médicaments lipophiles (y compris les contraceptifs hormonaux) n'est pas exclue.
 - L'odéxivibat est un substrat de la P-gp (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.).
- Précautions particulières
 - La fonction hépatique doit être évaluée avant l'instauration du traitement, et pendant la durée du traitement en cas d'anomalie préexistante ou d'insuffisance hépatique sévère.
 - Les taux de vitamines liposolubles et l'INR doivent être mesurés avant l'instauration du traitement.
 - Les affections, médicaments ou interventions chirurgicales qui altèrent la motilité gastro-intestinale ou la circulation entéro-hépatique des acides biliaires sont susceptibles de diminuer l'efficacité de l'odéxivibat.¹⁷

Coût : de 3925 à 23 552€ suivant le dosage, remboursé en a !

somatrogon (Ngenla®▼)

Le somatrogon (Ngenla®▼, chapitre 5.5.3, médicament orphelin, administration sous-cutanée hebdomadaire) est un **analogue de la somatropine à longue durée d'action** qui a pour indication le **traitement des troubles de la croissance** chez l'enfant et l'adolescent à partir de l'âge de 3 ans présentant une insuffisance en hormone de croissance (synthèse du RCP).

Selon une étude de non-infériorité, le somatrogon n'est pas moins efficace que la somatropine. Son profil d'innocuité est similaire, bien que les réactions et la douleur au site d'injections soient plus fréquentes. L'administration hebdomadaire, au lieu de quotidienne pour la somatropine, peut être un avantage.^{18,19}

Posologie : une injection sous-cutanée par semaine, en fonction du poids.

Coût : entre 188 et 455€ pour un stylo pré-rempli, suivant le dosage, remboursé en a !

Nouveautés en oncologie

zanubrutinib (Brukinsa®▼)

Le zanubrutinib (Brukinsa®▼, chapitre 13.2.2.4., délivrance hospitalière) est un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) qui a pour indication le **traitement de la macroglobulinémie de Waldenström** chez l'adulte ayant reçu au moins un traitement antérieur ou inéligible à une chimio-immunothérapie (synthèse du RCP).

Il expose principalement et très fréquemment à des effets indésirables liés à la neutropénie et la thrombopénie, y compris des infections et hémorragies fatales.



Innocuité

Le profil d'innocuité est globalement celui des inhibiteurs de protéines kinases.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$) sont surtout ceux liés à la thrombo-neutropénie : infections respiratoires, hématomes et hémorragies ; rash, douleurs musculo-squelettiques, troubles gastro-intestinaux.

Grossesse et allaitement

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une double contraception (hormonale et mécanique) jusqu'à un mois après l'arrêt du traitement.

Interactions

- Augmentation du risque hémorragique en cas d'utilisation concomitante d'anticoagulant ou d'antiplaquettaire.
- Le zanubrutinib est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3).

Précautions particulières

Les événements suivants ont été décrits sous zanubrutinib et nécessitent une attention particulière : infections et événements hémorragiques graves et fatals, tumeurs malignes (surtout carcinomes cutanés), fibrillation et flutter auriculaire.^{20,22}

Posologie : 320 mg (4 gélules de 80 mg) par jour en une ou deux prises.

Coût : 6085€ pour un mois de traitement (120 gélules), remboursé en a !

Nouvelles formes

béclométhasone + formotérol + glycopyrronium 172/5/9 µg (Trimbow®)

L'association **béclométhasone + formotérol + glycopyrronium** (Trimbow®, chapitre 4.1.6) existe maintenant à un **dosage plus élevé pour le corticostéroïde inhalé (CSI)** : 172/5/9 µg en solution à inhaler. Elle existait déjà au dosage de 87/5/9 µg. Pour ce nouveau dosage, cette association a uniquement l'indication pour le **traitement de l'asthme de l'adulte** insuffisamment contrôlé sous corticostéroïde inhalé à dose élevée et β_2 -mimétique à longue durée d'action. Ce dosage a été évalué dans l'étude TRIGGER, discutée dans le Folia de septembre 2020, qui n'a pas montré de différence statistiquement significative sur le risque d'exacerbation par rapport à une association béclométhasone 200 µg + formotérol. Quelle que soit la gravité de l'asthme, la majorité du bénéfice thérapeutique est obtenu avec des doses faibles de CSI.²³

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.

chlorhexidine + rétinol (Neo-Cutigenol®)

L'association chlorhexidine + rétinol à usage cutané (Neo-Cutigenol®, chapitre 15.10) n'est plus commercialisée. Elle était utilisée pour protéger la peau contre les irritations. D'autres spécialités avec des composés différents sont disponibles (voir Préparations protectrices). La place de tels produits n'est

pas claire.

ertugliflozine ▼ (Steglatro[®], Segluromet[®], Steglujan[®])

Les spécialités à base d'ertugliflozine ne sont plus commercialisées. Il s'agit du Steglatro[®] (chapitre 5.1.8), de l'association ertugliflozine + sitagliptine et de l'association ertugliflozine + metformine (respectivement Steglujan[®] et Segluromet[®], chapitre 5.1.10). D'autres gliflozines sont disponibles, en monothérapie ou associées à la metformine.

flumétasone (Locacortène[®])

La flumétasone (Locacortène[®], chapitre 15.2.3) n'est plus commercialisée. D'autres corticostéroïdes moyennement puissants à application cutanée sont disponibles.

fosamprénavir (Telzir[®])

Le fosamprénavir (Telzir[®], chapitre 11.4.3.2) n'est plus commercialisé. D'autres inhibiteurs de protéases virales sont disponibles pour le traitement des patients porteurs du VIH.

salbutamol oral (Ventolin[®] comprimés)

Le salbutamol à administration orale (Ventolin[®] comprimés, chapitre 4.1.1.1) n'est plus commercialisé. Son utilisation était devenue obsolète suite à la commercialisation des formes à inhaler, permettant d'obtenir des résultats rapides à des doses moindres et avec beaucoup moins d'effets indésirables.

Autres modifications

Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

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

- Le dupilumab (Dupixent[®] ▼) et le pitolisant (Ozawade[®]) et difelifekalin (Kapruvia[®]), 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*).
- Pour obtenir les documents d'information pour le patient et le consentement éclairé, voir le site de l'AFMPS : pitolisant, dupilumab, difelifekalin.

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 (consultées la dernière fois le 24 octobre 2022)

- Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. <https://www.lareb.nl/mvm-kennis>
- Briggs GG & Freeman RK. A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation (11e édition, version

électronique).

- CRAT. <https://www.lecrat.fr/>

Sources spécifiques

- 1 Difficult-to-treat scabies: oral ivermectin. Evidence summary NICE March 2014 www.nice.org.uk/guidance/esuom29
- 2 Ivermectin Substipharm®-Résumé des Caractéristiques du Produit
- 3 Ivermectin (Stromectol®) for typical and crusted scabies. Austr Presc 2014. <https://www.nps.org.au/radar/articles/ivermectin-stromectol-for-typical-and-crusted-scabies>
- 4 Traitement de la gale. Perméthrine en crème à 5 % ou ivermectine orale. Rev Prescrire 2019 ; 39 (425) : 213-214
- 5 Lapeere H, Mertens F, Meersschat F, De Sutter A. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Scabiës. Huisarts Nu 2007;36:537-51.
- 6 NHG-Behandelrichtlijn Scabiës. April 2020. https://richtlijnen.nhg.org/files/pdf/212_Scabi%C3%ABs_april-2020.pdf
- 7 Ivermectine (Stromectol®), geregistreerd. Ge-Bu 2004. 10 (38) : 80.
- 8 Ivermectine : utile dans la gale et facile d'emploi. Rev Prescrire 2018 ; 38 (412) : 106-107
- 9 Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. <https://www.lareb.nl/mvm-kennis>
- 10 CRAT. <https://www.lecrat.fr/>
- 11 <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-comirnaty-spikevax-covid-19-vaccines-children-6-months-age>
- 12 Comirnaty® 3 µg /dose-Résumé des Caractéristiques du Produit. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_en.pdf
- 13 Ontozry®-Résumé des Caractéristiques du Produit
- 14 Med Lett Drugs Ther. 2020 Aug 24;62(1605):134-6
- 15 Cenobamate for treating focal onset seizures in epilepsy. NICE Technology appraisal guidance, 15 December 2021 www.nice.org.uk/guidance/ta753
- 16 Med Lett Drugs Ther. 2022 Feb 21;64(1644):28
- 17 Bylvay®-Résumé des Caractéristiques du Produit
- 18 Ngenla®-Résumé des Caractéristiques du Produit
- 19 Somatogon for growth hormone deficiency. Aust Prescr 2022;45:181. DOI: 10.18773/austprescr.2022.06
- 20 Brukinsa®-Résumé des Caractéristiques du Produit
- 21 Zanubrutinib for mantle cell lymphoma, Waldenström's macroglobulinaemia. Aust Prescr 2022;45:34-5. DOI: 10.18773/austprescr.2021.066
- 22 Zanubrutinib for treating Waldenström's macroglobulinaemia. NICE Technology appraisal guidance October 2022 www.nice.org.uk/guidance/ta833
- 23 Trimbow®- 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.