Folia

Pharmacotherapeutica

# FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA MARS 2022

**INTRO:** Ce mois-ci dans les Folia

**ARTICLES**

Avis du CSS concernant les dentifrices fluorés (mise à jour de 2021)

**BON À SAVOIR**

Un vaccin antigrippal « haute dose » annoncé pour la saison grippale 2022-2023 : que sait-on de ce vaccin ?

Le TOP 25 des principes actifs dans les dépenses de l'INAMI pour les médicaments du secteur ambulatoire en 2020

COVID-19: Traitement médicamenteux précoce de la COVID-19 dans le contexte ambulatoire : balises belges

**FLASH**

Flash : Cochrane review à propos des analogues insuliniques à longue durée d'action versus insulines à durée d'action intermédiaire : un update

**AUDITORIUM**

Nouvel e-learning: Interactions – les « usual suspects »

**INFORMATIONS RÉCENTES:** février 2022 : nouveautés, suppressions, autres modifications

**Nouveautés en première ligne**
- estradiol + progestérone (Bijuva®)

**Nouveautés en médecine spécialisée**
- ponésimod (Ponvory®▼ )

**Retours sur le marché**
- chlorhexidine + cétrimonium (Cetavlex®)
- Hedera helix (Pulmocap Hedera®) et Thymi herba (Pulmocap thymus®)
- vertéporfine (Visudyne®)

**Médicaments homéopathiques**
- Euphorbium compositum®

**Suppressions et interruptions de commercialisation (>1 an)**
- tapentadol sirop (Palexia® )

**Autres modifications**
- Conditions de remboursement de la dapagliflozine
- Admission au remboursement: acide bempédoïque
- Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

## Ce mois-ci dans les Folia

Un vaccin quadrivalent contre la grippe, plus fortement dosé que les vaccins habituels, est annoncé par la firme pour la saison 2022-2023. Nous discutons l'efficacité et les effets indésirables de ce vaccin « haute dose ». L'arrivée de ce vaccin ne modifie en rien le Positionnement du CBIP dans le Répertoire : « *La vaccination contre l'influenza offre une protection partielle contre le risque d'infection grippale. L'impact sur la morbi-mortalité n'est pas clair (mais probablement limité). Malgré les limitations des vaccins antigrippaux actuels, la vaccination est encouragée chez les personnes à risque élevé de complications.* »

Comme chaque année nous rapportons et commentons la liste des 25 médicaments remboursés qui sont les plus coûteux pour l'INAMI (en 2020 et concernant ceux qui sont dispensés en pharmacie d'officine).

Une *Cochrane Review* comparant les analogues insuliniques à longue durée d'action aux insulines humaines à durée d'action intermédiaire a été mise à jour et leurs conclusions sont modifiées concernant le risque d'hypoglycémie ; nous en présentons un résumé.

Nous rapportons l'avis du Conseil Supérieur de la Santé (CSS) concernant les dentifrices fluorés, avis qui est lui-même basé sur les recommandations récentes de *l'European Academy of Paediatric Dentistry.*

# Avis du CSS concernant les dentifrices fluorés (mise à jour de 2021)

Cet article résume l'avis révisé du Conseil Supérieur de la Santé (CSS) sur l'utilisation des dentifrices fluorés. Il s'agit d'une adaptation d'un article de Folia publié en avril 2013.

L'objectif d'un dentifrice fluoré est de fournir une protection maximale contre les caries, tout en limitant autant que possible le risque de fluorose (taches sur l'émail dentaire).

En octobre 2021, le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) a publié un avis sur l'utilisation des dentifrices fluorés (Avis 9602)[1]. Les nouvelles recommandations concernent l'utilisation quotidienne d'un dentifrice fluoré sont largement basées sur les recommandations révisées de l'*European Academy of Paediatric Dentistry*[2].
Aucun changement fondamental n'a été apporté aux nouvelles recommandations pour les adultes et les enfants plus âgés. Pour les enfants de moins de six ans, seul le dentifrice contentant 1 000 ppm de fluorure est recommandé.

Le tableau ci-dessous présente les recommandations actuelles et montre ce qui a changé par rapport aux recommandations précédentes.

| Âge | Recommandations actuelles | Recommandations précédentes |
|---|---|---|
| **À partir de la percée de la première dent de lait et jusqu'à 2 ans** | Brossage des dents 2 fois par jour avec un dentifrice contenant 1 000 ppm de fluorure, en quantité équivalente à un grain de riz (0,125 g). | Brossage des dents 2 fois par jour avec un dentifrice contenant 500 à 1 000 ppm de fluorure, en quantité équivalente à la taille d'un petit pois. |
| **Entre 2 et 6 ans** | Brossage des dents 2 fois par jour avec un dentifrice contenant 1 000 ppm* de fluorure, en quantité équivalente à la taille d'un petit pois (0,25 g).<br><br>* en cas de risque carieux élevé, il est recommandé d'augmenter la dose à 1 450 ppm, selon l'avis du dentiste. | Brossage des dents 2 fois par jour avec un dentifrice contenant 1 000 à 1 450 ppm de fluorure, en quantité équivalente à la taille d'un petit pois. |
| **Plus de 6 ans et adultes** | Brossage des dents 2 fois par jour avec un dentifrice contenant 1 450 ppm de fluorure, appliqué sur toute la surface de la tête de la brosse à dents (0,5-1 g, équivalant à la taille de 2-4 petits pois). | Brossage des dents 2 fois par jour avec un dentifrice contenant 1 450 ppm de fluorure : étendre le dentifrice sur une longueur d'environ 1 à 2 cm sur la brosse à dents. |

## Sources

**1** Conseil Supérieur de la Santé. Le fluor(ure) en prévention de la carie dentaire : rôle des dentifrices et situation actuelle en Belgique. Avis 9602, septembre 2021

**2** *Eur Arch Paediatr Dent 2019;20:507–16*

Bon à savoir

# Un vaccin antigrippal « haute dose » annoncé pour la saison grippale 2022-2023 : que sait-on de ce vaccin ?

Le fabricant (Sanofi Pasteur) annonce la disponibilité du vaccin grippal quadrivalent « haute dose » Efluelda® pour la saison grippale **2022-2023**. Efluelda® contient 60 µg d'antigène par souche grippale, au lieu de 15 µg d'antigène pour les vaccins « à dose standard » actuellement disponibles. Selon le RCP, Efluelda® est indiqué pour les personnes âgées de ≥ 60 ans. L'INAMI ne prévoit (01/01/2022[1]) le remboursement d'Efluelda® que pour les personnes âgées de ≥ 65 ans qui séjournent dans un centre de soins résidentiels (p. ex. maisons de repos et de soins, centres de convalescence) ou dans une autre forme d'établissement. Suite à quelques questions adressées à la rédaction du CBIP au sujet de ce vaccin, nous parcourons brièvement les données disponibles.

## Données d'efficacité et de sécurité

- **Réponse immunitaire induite par le vaccin antigrippal quadrivalent haute dose (ci-après « vaccin à 60 µg ») *vs* vaccin antigrippal quadrivalent à dose standard (ci-après « vaccin à 15 µg »)** : 1 étude (1 539 personnes ≥ 60 ans, saison 2019-2020) dans laquelle la réponse immunitaire (mesurée 4 semaines après la vaccination) était supérieure avec le vaccin à 60 µg.[2,RCP]
- Il n'existe **pas d'études randomisées sur des critères d'évaluation clinique avec le vaccin quadrivalent à 60 µg**, ni par rapport à un placebo, ni par rapport à un vaccin quadrivalent à 15 µg.
- **Deux études randomisées sur des critères d'évaluation clinique ont été effectuées avec le vaccin trivalent à 60 µg vs le vaccin trivalent à 15 µg chez des personnes ≥ 65 ans** (les deux études sponsorisées par le fabricant).[2-4] Une étude[3] montre un avantage en faveur du vaccin à 60 µg en termes de survenue d'une grippe symptomatique (1,4 % *vs* 1,9 %, c.-à-d. 1 grippe symptomatique en moins pour 200 personnes vaccinées avec le vaccin à 60 µg au lieu du vaccin à 15 µg sur les 2 saisons grippales étudiées), sans effet sur la survenue d'une pneumonie ou la nécessité d'une hospitalisation. L'autre étude[4] (randomisée par grappes) observe un avantage en faveur du vaccin à 60 µg en termes d'hospitalisation pour une affection respiratoire (3,4 % *vs* 3,9 %), même si la différence se situe à la limite de la signification statistique ; dans cette étude, les évaluations n'incluaient pas le dépistage de la grippe.
- Une étude randomisée, menée chez 5 260 personnes âgées de 65 ans en moyenne (l'étude n'a donc pas été spécifiquement réalisée chez des personnes ≥ 65 ans) et courant un risque cardiovasculaire élevé, ne montre pas de différence en ce qui concerne le taux de mortalité globale ou d'hospitalisation pour motifs cardiorespiratoires (critère d'évaluation principal) en cas d'utilisation du vaccin trivalent à 60 µg par rapport au vaccin trivalent à 15 µg. L'étude s'est déroulée sur 3 saisons grippales (2016-2017, 2017-2018, 2018-2019).[5] L'étude n'incluait ni recherche de grippe symptomatique, ni test de dépistage de la grippe.
- Pour ce qui concerne les **effets indésirables** des vaccins trivalents, les réactions locales (essentiellement douleur, rougeur et gonflement au niveau du site d'injection) sont plus fréquentes avec le vaccin à 60 µg qu'avec un vaccin à 15 µg (42 % *vs* 31 %). Quelques réactions systémiques sont également survenues un peu plus souvent (douleurs musculaires 21 % *vs* 18 % ; malaise 18 % *vs* 14 % ; maux de tête 17 % *vs* 14 %). D'après les études et l'expérience acquise après la mise sur le marché, entre autres aux États-Unis, rien n'indique que le risque d'effets indésirables graves soit différent entre le vaccin à 60 µg et les vaccins à 15 µg. Nous n'avons pas trouvé d'études de sécurité sur le vaccin quadrivalent à 60 µg.

## Qu'en disent d'autres instances et sources indépendantes ?

- En Belgique, le **Conseil Supérieur de la Santé** n'a pour l'heure formulé ni opinion ni avis sur ce vaccin (situation en date du 27/01/2022).
- En France, la **Haute Autorité de Santé (HAS**, Avis du 24/06/2020) considère Efluelda® comme un

vaccin de plus contre la grippe, sans plus-value thérapeutique établie par rapport aux vaccins antigrippaux à dose standard.

- Aux États-Unis, les recommandations de l'*Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) pour la saison 2021-2022 ne marquent pas de préférence pour un vaccin déterminé et indiquent que, pour les personnes ≥ 65 ans, tous les vaccins autorisés pour cette population, qu'ils soient à dose standard ou haute dose, constituent des options acceptables.
- En ligne, **la revue Prescrire**[2] (janvier 2021) conclut qu'Efluelda® « *n'apporte rien de nouveau* ». Motivation : Efluelda® produit une meilleure réponse immunitaire que les vaccins à dose standard, mais il n'a pas été évalué dans des études randomisées sur des critères d'évaluation clinique (prévention des complications de la grippe). Les études avec le vaccin trivalent à 60 µg montrent une moindre incidence de grippe confirmée par rapport au vaccin trivalent à 15 µg, et possiblement un taux légèrement moindre d'hospitalisations, mais sans effet démontré sur la mortalité.
- Enfin, les revues **Medical Letter**[6] (octobre 2021, au sujet du vaccin quadrivalent à 60 µg) et **Australian Prescriber**[7] (avril 2019, au sujet du vaccin trivalent à 60 µg) renvoient, en plus des études susmentionnées, à quelques études observationnelles qui suggèrent un avantage du vaccin trivalent à 60 µg sur le vaccin trivalent à 15 µg en termes de morbi-mortalité. Ces études ne permettent pas de tirer de conclusions en raison de biais et de facteurs confondants.

## Commentaire du CBIP

- On peut s'attendre à observer un gain limité en termes de survenue de grippe symptomatique confirmée avec le vaccin quadrivalent à 60 µg Efluelda® par rapport à un vaccin à 15 µg. Cette thèse repose sur les données collectées chez des personnes ≥ 65 ans vaccinées avec le vaccin trivalent à 60 µg, mais le CBIP ne voit pas de raison de croire qu'elles ne pourraient pas être extrapolées au vaccin quadrivalent.
- À ce stade, la question de savoir si ce gain se traduit par une baisse du risque d'hospitalisation (pour grippe ou tout autre motif) ou de complications sévères de la grippe n'est pas clairement tranchée, les études solides et convaincantes étant actuellement trop peu nombreuses.
- Le coût prévu d'Efluelda® est environ 2,5 fois plus élevé que le coût actuel des vaccins à 15 µg, et ce, tant pour la communauté (prix public plus élevé) que pour le patient (ticket modérateur plus élevé), et l'INAMI (01/01/2022) ne prévoit de remboursement que pour les personnes ≥ 65 ans qui séjournent dans un centre de soins résidentiels (p. ex. maisons de repos et de soins, centres de convalescence) ou dans une autre forme d'établissement.
- L'arrivée d'Efluelda® ne modifie en rien le Positionnement du CBIP dans le Répertoire : «*La vaccination contre l'influenza offre une protection partielle contre le risque d'infection grippale. L'impact sur la morbi-mortalité n'est pas clair (mais probablement limité). Malgré les limitations des vaccins antigrippaux actuels, la vaccination est encouragée chez les personnes à risque élevé de complications.* » [cf. Répertoire 12.1.1.5. et Folia août 2021].

## Sources spécifiques

**1** INAMI, Spécialités pharmaceutiques - listes de référence - Chapitre IV> liste_specialites_chapter4_20220101

**2** Vaccin grippal quadrivalent à 60 microg par souche (Efluelda®) chez les personnes âgées d'au moins 65 ans. La Revue Prescrire 2021;41:5-7

**3** DiazGranados CA et al. Effi cacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. N Engl J Med 2014; 371:635 (DOI: 10.1056/NEJMoa1315727)

**4** S Gravenstein et al. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination on numbers of US nursing home residents admitted to hospital: a clusterrandomised trial. Lancet Respir Med 2017; 5:738.

**5** Vardeny O et al. Effect of High-Dose Trivalent vs Standard-Dose Quadrivalent Influenza Vaccine on Mortality or Cardiopulmonary Hospitalization in Patients With High-risk Cardiovascular Disease. A Randomized Clinical Trial. JAMA

2021;325:39-49 (doi:10.1001/jama.2020.23649), met editoriaal 33-35 (doi:10.1001/jama.2020.23948)

**6** Influenza Vaccine for 2021-2022. The Medical Letter on Drugs and Therapeutics 2021;63:153-7

**7** Robson Ch et al. Influenza: overview on prevention and therapy. Aust Prescr 2019;42:51-5DOI: 10.18773/austprescr.2019.013

Bon à savoir

## Le TOP 25 des principes actifs dans les dépenses de l'INAMI pour les médicaments du secteur ambulatoire en 2020

Comme chaque année, l'INAMI a publié le TOP 25 des principes actifs dans les dépenses de l'INAMI en 2020 pour les médicaments remboursés délivrés par les officines publiques.[1] Les dépenses de l'INAMI pour les médicaments du TOP 25 s'élèvent au total à environ 914 000 000 euros. Le TOP 25 représente 34 % du montant total des dépenses pour les médicaments remboursés délivrés par les officines publiques. Outre ces 25 principes actifs, 709 autres principes actifs sont remboursés dans le secteur ambulatoire. Les dépenses sont classées par principe actif.

### Quelques commentaires sur cette liste

- D'une part, cette liste comporte de plus en plus de **médicaments coûteux utilisés par un nombre limité de patients** tels que :
  - les inhibiteurs du TNF adalimumab (1er rang dans le TOP 25), étanercept et golimumab, et les antagonistes des interleukines sécukinumab et ustékinumab pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et d'autres maladies immunitaires ;
  - le facteur VIII de coagulation et, nouveau dans la liste de 2020, l'anticorps monoclonalémicizumab pour les patients atteints d' hémophilie A (ensemble environ € 66 000 000 pour 400 patients) ;
  - le fumarate de diméthyle pour le traitement de la sclérose en plaques ;
  - un certain nombre de combinaisons d'inhibiteurs du VIH (avec 1 nouvelle combinaison dans la liste de 2020) ;
  - l'omalizumab, un anticorps monoclonal dirigé contre les IgE, utilisé dans certaines formes sévères d'asthme allergique, d'urticaire ou de polypose naso-sinusienne (nouveau dans la liste de 2020).
- D'autre part, la liste comporte des **médicaments moins coûteux qui sont utilisés par un nombre bien plus grand de patients.**
  - Parmi ces médicaments, on compte quelques « vieux habitués » du TOP 25 : l'atorvastatine, le bisoprolol, la metformine et les IPP oméprazole et pantoprazole. Le pantoprazole et l'oméprazole (respectivement 4e et 13e rang) représentent ensemble plus de 2 millions d'utilisateurs en 2020 [pour le positionnement des IPP, voir le Répertoire 3.1.]. La simvastatine et la rosuvastatine ont disparu du TOP 25.
  - Parmi les nouveaux arrivants dans le TOP 25 de 2020, on trouve les vaccins contre l'influenza (15e rang, avec environ 2,1 millions de patients). Selon l'INAMI, ceci est une conséquence des mesures exceptionnelles prises dans le cadre de la pandémie de la COVID-19, avec un remboursement augmenté (passage de la catégorie Cs à B) et étendu à une population plus importante, ainsi qu'une augmentation de prix accordée aux vaccins contre la grippe.
- Les **AOD** apixaban et rivaroxaban se trouvent respectivement au 2e et 3e rang du TOP 25, avec plus loin dans la liste l'édoxaban (6e rang) et le dabigatran (20e rang). Au total environ 210 millions d'euros sont remboursés pour les AOD, pour un peu plus de 290 000 patients. Selon les calculs de l'INAMI, les AOD sont actuellement utilisés dans la majorité des traitements anticoagulants (69 %, compte tenu du nombre de DDD) [par comparaison, les héparines dans 21 % des traitements et les antagonistes de la vitamine K dans 10 % des traitements]. [Pour le positionnement des AOD, voir le Répertoire 2.1.2.].
- Depuis des années, il reste surprenant que la **palipéridone** et le **dénosumab** figurent dans le TOP 25.
  - La palipéridone ne présente pas de supériorité prouvée par rapport aux autres antipsychotiques, que ce soit en termes d'efficacité ou de risques, et elle coûte beaucoup plus cher à la communauté (pas au patient) que certains autres antipsychotiques.
  - Le dénosumab est utilisé dans le traitement de l'ostéoporose et de certaines tumeurs (p.ex. tumeurs malignes avancées avec métastases osseuses). Dans la prise en charge médicamenteuse de l'ostéoporose post-ménopausique, le dénosumab peut être envisagé lorsque les bisphosphonates oraux sont contre-indiqués ou non tolérés : voir le Répertoire 9.5.

## Sources spécifiques

[1] INAMI. Infospot. Le TOP 25 des principes actifs dans les dépenses du secteur ambulatoire de l'assurance soins de santé en 2020, publié le 05/10/2021. Voir le site internet de l'INAMI ; Version PDF.

Flash

## Flash : Cochrane review à propos des analogues insuliniques à longue durée d'action versus insulines à durée d'action intermédiaire : un update

La *Cochrane Collaboration* a mis à jour en 2020, après un peu plus de 10 ans, sa méta-analyse comparant les analogues insuliniques à longue durée d'action (insulines glargine, détémir et dégludec) aux insulines humaines à durée d'action intermédiaire (insuline isophane) et les auteurs ont modifié leur conclusion à propos des hypoglycémies.
Les données restent insuffisantes pour comparer de façon valide les effets des analogues insuliniques à longue durée d'action et des insulines à durée d'action intermédiaire sur les critères cliniques forts du diabète (principalement les complications cardiovasculaires). Le contrôle glycémique reste équivalent avec les deux classes thérapeutiques comparées.
Les auteurs ont néanmoins modifié leurs conclusions en ce qui concerne le risque d'hypoglycémie. En effet, dans leurs conclusions de 2009, seul le risque d'hypoglycémie nocturne semblait être plus faible avec les analogues insuliniques à longue durée d'action en comparaison à l'insuline isophane. Dans cette nouvelle méta-analyse, en comparaison à l'insuline isophane, le risque d'hypoglycémies est moindre avec les analogues insuliniques détémir et glargine, et le risque d'hypoglycémies graves (qualifiées de « serious » dans cette *Cochrane review*, voir + d'infos) est moindre avec l'analogue détémir. Pour le risque d'hypoglycémies graves, la différence en valeur absolue est faible, selon les auteurs de cette *Cochrane review*. Les auteurs soulignent également le fait que l'intensité du contrôle glycémique était plus important dans la population étudiée que ce qui est actuellement généralement recommandé.

Cette *Cochrane review* mise à jour ne modifie pas nos conclusions à propos des analogues insuliniques à longue durée d'action dans notre article Folia de juillet 2019, qui étaient les suivantes:

- la balance bénéfice/risque des analogues de l'insuline à longue durée d'action est similaire à celle de l'insuline humaine à durée d'action intermédiaire (insuline isophane), mais leur coût est plus élevé.
- Dans la pratique clinique, les analogues insuliniques à longue durée d'action semblent néanmoins présenter certains avantages par rapport aux insulines humaines à durée d'action intermédiaire (en termes de facilité d'emploi et d'inertie thérapeutique).

### Sources

Semlitsch T, Engler J, Siebenhofer A, Jeitler K, Berghold A, Horvath K. (Ultra-)long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for adults with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 11. Art. No.: CD005613. DOI: 10.1002/14651858.CD005613.pub4.

## Nouvel e-learning: Interactions – les « usual suspects »

Certains médicaments sont connus - ou notoires - pour leurs interactions potentielles. Impossible de connaître par cœur tous les médicaments susceptibles d'interagir, mais certains d'entre eux devraient toutefois éveiller votre vigilance.

Dans cet e-learning, nous vous posons des questions concrètes, basées sur des cas pratiques, auxquelles vous répondez en tant que médecin ou pharmacien. Quel médicament vous paraît le plus suspect ? Chaque cas permet d'aborder un groupe de médicaments spécifique parmi les groupes susceptibles d'avoir des interactions graves avec d'autres médicaments.

Des conseils pratiques, formulés par la rédaction du CBIP, vous sont fournis tout au long de cet e-learning, pour vous aider à gérer les interactions avec plus de confiance dans la pratique. Un récapitulatif des « *usual suspects* » vous est proposé en fin de module.

Cet e-learning est la deuxième section de la série consacrée aux *Interactions - Conseils pratiques de la rédaction du CBIP*. La première section, intitulée *Interactions - (pas) si simples*, est déjà disponible sur notre site Web. La troisième section, *Gérer les interactions dans la pratique*, sera publiée ultérieurement.

La formation *Interactions – les « usual suspects »* est disponible gratuitement. Une accréditation est prévue pour les médecins, les pharmaciens d'officine et les pharmaciens hospitaliers.

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

Une fois inscrit, vous accédez gratuitement à toutes nos formations en ligne.

## Informations récentes février 2022 : nouveautés, suppressions, autres modifications

**Nouveautés en première ligne**
- estradiol + progestérone

**Nouveautés en médecine spécialisée**
- ponésimod

**Retours sur le marché**
- chlorhexidine + cétrimonium
- Hedera helix et Thymi herba
- vertéporfine

**Médicaments homéopathiques**
- Euphorbium compositum®

**Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)**
- tapentadol sirop

**Autres modifications**
- Conditions de remboursement de la dapagliflozine
- Admission au remboursement de l'acide bempédoïque
- 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 de février 2022 prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 1er février. Les changements signalés après cette date seront repris dans les infos récentes du mois de mars.

### Nouveautés en première ligne

#### estradiol + progestérone (Bijuva®)

**L'association estradiol + progestérone naturelle (Bijuva®,** chapitre 6.3.2.1) a pour indication le traitement des symptômes liés au déficit en estrogène chez les femmes ménopausées ayant un utérus intact (synthèse du RCP). Elle doit être prise chaque jour sans interruption.
**Commentaire du CBIP** Le traitement hormonal substitutif (THS) est le traitement le plus efficace pour soulager les symptômes liés à la ménopause: estrogène seul chez les femmes ayant subi une hystérectomie, ou estrogène + progestatif chez les femmes avec un utérus intact. Il existe un risque accru d'accidents vasculaires cérébraux, de thromboembolie veineuse, de cancer du sein ou de l'endomètre. Il n'est pas prouvé que le risque thromboembolique soit moindre avec la progestérone naturelle par rapport aux progestatifs synthétiques. Il est conseillé d'évaluer régulièrement le rapport bénéfice-risque et d'éviter le traitement à long terme (plus de 5 ans). Pour le positionnement du THS, voir chapitre 6.3. et Folia novembre 2019 et novembre 2020.
Coût: 41,36€ pour 3 mois de traitement, non remboursé au 1er février 2022.

### Nouveautés en médecine spécialisée

#### ponésimod (Ponvory®▼▼)

**Le ponésimod (Ponvory®▼▼,** chapitre 12.3.2.4.3) est, comme le fingolimod, l'ozanimod et le siponimod, un modulateur des récepteurs à la sphingosine-1-phosphate (S1P). Il a pour indication le traitement des formes actives de sclérose en plaques (SEP) récurrente chez l'adulte (synthèse du RCP). Comme pour les autres modulateurs des récepteurs à la S1P, sa place par rapport aux autres traitements de la SEP n'est pas claire. Dans une étude, il a été plus efficace que le tériflunomide

sur le taux de rechute annualisé et le nombre de lésions à l'IRM, mais sans différence sur la progression de l'invalidité à 12 et 24 semaines. Ses effets indésirables sont ceux des modulateurs des récepteurs à la S1P.

**Innocuité**

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

**Posologie**: titration progressive jusqu'à 20 mg 1 fois p.j.

**Coût**: 855,21 pour un mois de traitement, remboursé en b!

## Retours sur le marché

### chlorhexidine + cétrimonium (Cetavlex®)

L'association **chlorhexidine + cétrimonium** en crème (**Cetavlex®**, chapitre 15.1.1.) est de retour sur le marché pour le nettoyage et la désinfection de diverses lésions de la peau (synthèse du RCP).

### Hedera helix (Pulmocap Hedera®) et Thymi herba (Pulmocap thymus®)

Les sirops à base d'**Hedera helix** (extrait sec de feuilles de lierre, **Pulmocap Hedera®**, chapitre 4.2.2.4), et de **Thymi herba** (extrait fluide de thym, **Pulmocap thymus®**, chapitre 4.2.2.4) sont à nouveau sur le marché. Ces deux sirops sont utilisés comme expectorants en cas de toux grasse (synthèse du RCP). L'utilité des mucolytiques et expectorants en cas de toux avec expectorations n'est pas prouvée.

### vertéporfine (Visudyne®)

La **vertéprorfine** (**Visudyne®**, chapitre 16.10.1), utilisée dans le traitement des néo-vaisseaux choroïdiens, est de retour sur le marché après une indisponibilité de longue durée.

## Médicaments homéopathiques

### Euphorbium compositum®

**Euphorbium compositum®** spray nasal (chapitre 20.5.), disponible depuis plusieurs années, est maintenant autorisé en tant que médicament homéopathique. Il est proposé pour le traitement complémentaire des rhinites et sinusites (synthèse du RCP). 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 dans le cadre de l'autorisation d'un médicament homéopathique sont beaucoup plus limitées que pour les médicaments classiques.

## Suppressions 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.

### tapentadol sirop (Palexia®)

Le **tapentadol sirop** (**Palexia®,** chapitre 8.3.1), un opioïde puissant, n'est plus disponible. Il reste disponible sous forme de comprimés. Si l'administration de comprimés n'est pas possible pour le patient, d'autres opioïdes sous forme orale sont disponibles (morphine sirop, buprénorphine sublinguale, voir voir 8.3.1). Cependant, l'équivalence de dose entre le tapentadol et les autres opioïdes n'est pas claire.

## Autres modifications

### Conditions de remboursement de la dapagliflozine

Depuis le 1er février, la **dapagliflozine** (**Forxiga®** ▼ **,** chapitre 5.1.8.) est remboursée lorsqu'elle est utilisée chez les patients adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite, en complément à un traitement standard. Dans cette indication, le remboursement se fera en catégorie b, sur base du chapitre IV (contrôle a priori). Pour rappel, la dapagliflozine était déjà remboursée, sous certaines conditions (chapitre IV, contrôle a priori), en catégorie a pour son indication dans le diabète de type 2. Pour son indication dans l'insuffisance rénale il n'y a actuellement pas de remboursement (situation au 1er février 2022). Le diabète de type 1 n'est plus repris dans les indications de la dapagliflozine depuis fin 2021, suite à une décision de la firme. L'EMA avait imposé des mesures additionnelles spécifiques de minimisation des risques (triangle ▼) pour l'acidocétose diabétique dans le diabète de type 1. Le risque d'acidocétose diabétique de présentation atypique est un effet indésirable rare mais grave des gliflozines. Il est plus marqué dans le diabète de type 1 que dans le diabète de type 2. (Voir DHPC sur le site de l'EMA).

### Admission au remboursement: acide bempédoïque

Les spécialités à base d'**acide bempédoïque en monopréparation** (**Nilemdo®▼**, chapitre 1.12.9) et **en association avec l'ézétimibe** (**Nustendi®▼**, chapitre 1.12.10) sont maintenant admises au remboursement sous certaines conditions (chapitre IV, catégorie a ou b selon les conditions, contrôle a priori). Ces deux spécialités ont été récemment commercialisées avec pour indication le traitement de l'hypercholestérolémie primaire et de la dyslipidémie mixte de l'adulte (synthèse du RCP). Leur place dans ce traitement n'est pas encore claire. Un effet bénéfique sur des critères d'évaluations forts (décès et événements cardiovasculaires) n'a pas encore été démontré. Les résultats d'une étude sont attendus pour 2022.

### Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

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

- Le lenvatinib (Lenvima®, chapitre 13.2.2.11) et le roxadustat (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*).
- Les spécialités suivantes ont fait l'objet d'amendements : enzalutamide (Xtandi®, chapitre 13.5.4), pirfenidone (Esbriet® ▼, chapitre 4.3.3) et risankizumab (Skyrizi®▼, chapitre 12.3.2.2).
- Pour obtenir les documents d'information pour le patient et le consentement éclairé, voir le site de l'AFMPS: lenvatinib, roxadustat, enzalutamide, pirfenidone, risankizumab.

## Sources générales

- British National Formulary (BNF), https://www.medicinescomplete.com, consulté la dernière fois le 3 février 2022
- Farmacotherapeutisch Kompas, https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/, consulté la dernière fois le 3 février 2022

## Sources spécifiques

**1** Bijuva®_Résumé des Caractéristiques du Produit
**2** Ponvory®-Résumé des Caractéristiques du Produit
**3** Med Lett Drugs Ther. 2021 Aug 9;63(1630):123-5
**4** Ponesimod in Relapsing Multiple Sclerosis. NEJM J Watch April 12, 2021.

Bon à savoir

## COVID-19: Traitement médicamenteux précoce de la COVID-19 dans le contexte ambulatoire : balises belges

La **Task Force belge « COVID Therapeutics »** a publié le 25 février 2022 des **Balises pour le traitement précoce ambulatoire des patients atteints d'infection non sévère à SARS-COV-2**.[1] Ce document, qui se concentre sur le **contexte ambulatoire**, fournit des **avis concrets aux médecins généralistes**, en s'appuyant sur les preuves disponibles au sujet des médicaments (autorisés ou en cours d'évaluation) utilisés chez les patients ambulatoires atteints de COVID-19. Des **couleurs** sont utilisées pour schématiser la place des différents médicaments. Le document propose un résumé des données probantes ; un rapport scientifique complet sera disponible bientôt. Les balises seront régulièrement mises à jour.
Diverses organisations, dont le CBIP, ont collaboré à la réalisation de ce document, sous la coordination du KCE. Le CBIP vous tiendra au courant des mises à jour publiées.

### Sources

1. **Task Force "COVID Therapeutics"**: Balises pour le traitement médicamenteux du COVID-19 > Usage ambulatoire. Sur le site Web du KCE, ou directement sous format PDF: **Balises pour le traitement précoce ambulatoire des patients atteints d'infection non sévère à SARS-COV-2**

**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.