

Folia Pharmacotherapeutica janvier 2024

Nouveautés médicaments janvier 2024**Nouveautés en première ligne**

- vaccin virus respiratoire syncytial (Abrysvo®▼)

Nouveautés en médecine spécialisée

- pasiréotide (Signifor®) : acromégalie et maladie de Cushing
- roxadustat (Evrenzo®▼) : anémie liée à la maladie rénale chronique
- vutrisiran (Amvuttra®▼) : amylose à transthyrétine

Nouveautés en oncologie

- polatuzumab védotine (Polivy®▼) : lymphome diffus à grandes cellules B

Nouvelles indications

- rélugolix + estradiol + noréthistérone (Ryeqo®▼)

Arrêts de commercialisation

- clorofène (Neo-Sabeny®)
- zidovudine 100 mg gélules (Retrovir®)

Remboursements

- aciclovir (Aciclovir®AB 🇧🇪)
- insuline glargine (Abasaglar® 🇧🇪)
- interféron alfa-2a (Pegasys® 🇧🇪)

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

🇧🇪 contre-indication ou réduction de dose en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine entre 30 et 15 ml/min).

🇧🇪 contre-indication ou réduction de dose déjà en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 60 ml/min), ou en cas d'insuffisance rénale sans précision du degré de sévérité.

Les actualités médicamenteuses de ce mois prennent en compte les changements portés à notre connaissance jusqu'au 8 janvier. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois de février.

Les textes du Répertoire concernant ces actualités seront mis à jour à la date du 26 janvier.

Nouveautés en première ligne**vaccin virus respiratoire syncytial (Abrysvo®▼)**

Un second vaccin contre le virus respiratoire syncytial (VRS) est disponible en Belgique depuis le 10 janvier 2024: **Abrysvo®▼**(chapitre 12.1.1.18., vaccin recombinant contenant la glycoprotéine F, stabilisée en forme pré-fusion, une protéine de surface du VRS, pour injection intramusculaire). Il a pour indication la prévention des infections des voies respiratoires à VRS par l'immunisation active des **personnes d'au moins 60 ans**, et la protection passive des **nourrissons jusqu'à l'âge de 6 mois via la vaccination des femmes enceintes** entre 24 et 36 semaines de grossesse (synthèse du RCP).

Le vaccin VRS Arexvy® commercialisé en août 2023 a comme indication uniquement l'immunisation active des personnes d'au moins 60 ans (situation au 1^{er} janvier 2024). Pour plus

d'informations, voir nos articles dans les Folia de janvier 2024 : « Protection passive des nourrissons contre le VRS par vaccination maternelle » et « Deuxième vaccin contre le VRS : profil d'efficacité et d'innocuité chez les plus de 60 ans ».

Posologie : administration intradeltoidienne

- ≥ 60 ans: 1 injection
- Femmes enceintes: 1 injection entre la 24^{ème} et la 36^{ème} semaine d'aménorrhée.¹

Coût : 185,10€, non remboursé au 1^{er} janvier 2024.

Nouveautés en médecine spécialisée

pasiréotide (Signifor®)

Le **pasiréotide (Signifor®)**, chapitre 5.5.5. pour injection intramusculaire, médicament orphelin) est un **analogue de la somatostatine** qui a pour indication le traitement de l'**acromégalie** et de la **maladie de Cushing** en cas d'échec ou de contre-indication à la chirurgie (synthèse du RCP).

Efficacité

- Dans une étude comparant les doses de 10 et 30 mg en intramusculaire (avec une augmentation possible de la dose après 4 mois si nécessaire), le cortisol urinaire a pu être normalisé chez environ 40% des patients atteints d'une maladie de Cushing à 7 mois (critère primaire).
- Le RCP mentionne une étude dans l'acromégalie ayant comparé le pasiréotide 40 ou 60 mg IM au lanréotide ou octréotide chez des patients insuffisamment contrôlés sous ces traitements. A 24 semaines, 10 à 13% des patients traités avec le pasiréotide ont obtenu une normalisation de l'hormone de croissance vers 0% pour le comparateur actif.
- L'efficacité du pasiréotide n'a **pas été évaluée sur les complications** de ces maladies.

Innocuité

- Les principaux effets indésirables sont l'**hyperglycémie**, la **cholélithiase**, le **diabète** et les **troubles digestifs**.
- Des bradycardies et des allongements de l'intervalle QT ont été rapportés¹⁻³

Posologie : une injection IM toutes les 4 semaines

Coût : 2661,32€ pour une injection, remboursé en A au 1^{er} janvier 2024.

roxadustat (Evrenzo®▼)

Le **roxadustat (Evrenzo®▼)**, chapitre 2.3.1.2, administration orale) **est la première molécule** d'une nouvelle classe de médicaments : **les inhibiteurs de la prolyl hydroxylase du facteur induit par l'hypoxie**.

Il a pour indication le **traitement de l'anémie symptomatique liée à la maladie rénale chronique** (synthèse du RCP).

Sur base des données actuelles, la **balance bénéfice-risque** du roxadustat semble **défavorable**. **Par rapport aux époétines**, son **efficacité est similaire**, mais il semble exposer à un **surcroît de mortalité, d'événements thrombotiques** (en particulier de l'accès vasculaire utilisé pour la dialyse) et **d'infections**. Pour cette raison, la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine n'a pas accordé d'autorisation de mise sur le marché au roxadustat.

Pour les patients dialysés, la prise orale ne présente pas d'avantage sur les époétines puisque leur administration se fait lors de la dialyse. Pour les patients non dialysés, la prise orale pourrait être un avantage, mais le **schéma posologique expose à un risque d'erreur**.

La prise orale expose aussi à un **risque de mésusage** dans le cadre du dopage.¹⁻³

En cas d'hypoxie, le facteur induit par l'hypoxie (HIF) stimule la production de globules rouges et d'hémoglobine. La prolyl hydroxylase est une enzyme qui intervient dans sa dégradation. Le roxadustat inhibe cette enzyme, ce qui doit avoir pour effet d'augmenter l'HIF.

Efficacité

- Le roxadustat a été évalué dans des études de non-infériorité et non aveugles versus époétines, chez environ 5000 patients dialysés (4 études) et non-dialysés (1 étude).
- Sur le taux de répondeurs mesuré par l'hémoglobine à partir de 24 semaines ou entre 28 et 36 semaines, le roxadustat a été non-inférieur à une époétine.
- Les résultats concernant l'efficacité du roxadustat sur le recours à une transfusion ou sur la quantité de fer reçue par voie intraveineuse sont hétérogènes.
- L'efficacité du roxadustat chez les patients non répondeurs aux époétines n'a pas été évaluée.^{1,3}

Innocuité

- Une **surmortalité versus époétines** a été constatée dans certains groupes de patients, notamment ceux en dialyse stable sous époétines, les non-répondeurs ou avec une hémoglobine > 12 g/dL.
- Sur base du mécanisme d'action, deux publications du *Lancet* et de *La Revue Prescrire* font part de leur inquiétude au sujet d'un risque possible notamment de troubles cardiovasculaires, thromboemboliques, glycémiques et de cancers.^{2,3}
- Contre-indications
 - 3^{ème} trimestre de la grossesse et allaitement
 - Allergie à l'arachide ou au soja
- Effets indésirables
 - Les plus fréquents (≥10%) : hypertension, thrombose de l'accès vasculaire, troubles gastro-intestinaux, œdème périphérique et hyperkaliémie.
 - Fréquents (1-10%) : sepsis, insomnie, convulsions, céphalées, thrombose veineuse profonde.
 - Des cas d'hypothyroïdie et de dermatite exfoliative généralisée ont également été rapportés.
- Grossesse et allaitement
 - Le 3^{ème} trimestre de grossesse et l'allaitement sont des contre-indications.
 - Une contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement jusqu'à une semaine après l'arrêt.
- Interactions
 - Le roxadustat doit être pris au moins 1h après l'administration de chélateurs du phosphate ou de compléments contenant du calcium, du fer, du magnésium ou de l'aluminium.
 - Le roxadustat est un substrat du CYP2C8. Le taux d'hémoglobine doit être surveillé en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs ou inducteurs puissants du CYP2C8 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).
 - Le roxadustat est un inhibiteur de l'OATP1B1 et peut augmenter les concentrations plasmatiques (et le risque d'effets indésirables) des statines.
- Précautions particulières
 - L'utilisation de roxadustat est déconseillée en cas d'insuffisance hépatique sévère¹

Posologie : dosage en fonction du poids, 3 jours non consécutifs par semaine.

Coût : entre 51,76€ et 327,65€ selon le dosage pour un mois de traitement, remboursé en A au 1^{er} janvier 2024

vutrisiran (Amvuttra®▼)

Le vutrisiran (Amvuttra®▼, chapitre 20.3, administration sous-cutanée, médicament orphelin) a pour indication le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine chez les adultes avec une polyneuropathie de stade 1 ou 2 (synthèse du RCP).

- L'amylose à transthyrétine est une maladie héréditaire rare d'évolution potentiellement fatale en raison d'une atteinte neurologique centrale, périphérique et cardiaque. Elle entraîne une polyneuropathie sensorielle et puis motrice.
- Le vutrisiran est similaire au patisiran, qui a la même indication. Ce sont des petits ARN interférents qui inhibent la synthèse de transthyrétine et limitent les dépôts amyloïdes. Le vutrisiran s'administre par voie sous-cutanée et le patisiran par voie intra-veineuse.
- Des données indirectes suggèrent une efficacité similaire au patisiran sur des scores mesurant l'atteinte neurologique.
- Les effets indésirables les plus fréquents sont les arthralgies et douleurs aux extrémités, ainsi que la dyspnée et des réactions au site d'injection.^{1,2}

Posologie : 1 injection SC par trimestre

Coût : 105 205€ pour une injection, remboursé en a ! au 1^{er} janvier 2024.

Nouveautés en oncologie

polatuzumab védotine (Polivy®▼)

Le **polatuzumab védotine (Polivy®▼**, chapitre 13.2.1., médicament orphelin, administration intraveineuse, usage hospitalier) est l'association d'un anticorps monoclonal et d'un agent antimitotique qui se lie aux lymphocytes B malins, entraînant leur apoptose. Il a pour indication, en association avec d'autres traitements, le traitement de certains lymphomes diffus à grandes cellules B (synthèse du RCP).

- Bien que le polatuzumab védotine améliore la survie sans progression (critère d'évaluation intermédiaire), il n'améliore pas la survie globale par rapport au traitement de référence.
- Il expose principalement (> 30%) à un risque de neuropathie périphérique, troubles gastrointestinaux et neutropénie.
- Les effets indésirables sévères les plus fréquents (34%) sont la neutropénie fébrile et la pneumonie.
- Un cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive fatal a été rapporté.^{1,3}

Coût : 2119€ ou 10 384€ suivant le dosage, remboursé en a ! au 1^{er} janvier 2024.

Nouvelles indications

rélugolix + estradiol + noréthistérone (Ryeqo®▼)

- L'**association rélugolix + estradiol + noréthistérone (Ryeqo®▼**, chapitre 6.9.2) a reçu une **nouvelle indication** pour le traitement de l'**endométriose** chez des femmes ayant auparavant reçu un traitement médical ou chirurgical (synthèse du RCP). Elle avait déjà comme indication le traitement des fibromes utérins.
- Son efficacité dans l'endométriose a été évaluée dans 2 études randomisées contrôlées versus placebo, au design identique, sur un total de 1261 femmes présentant une endométriose modérée à sévère.
 - L'association s'est avérée **plus efficace que le placebo** à 24 semaines pour obtenir une **réponse au niveau de la dysménorrhée** (réponse chez 75% des patientes versus 27-30% pour le placebo) **et des douleurs pelviennes non-menstruelles** (réponse chez 59-66% des patientes versus 40-43% pour le placebo) (co-critères primaires).
 - L'association a également été plus efficace pour diminuer le recours aux opioïdes, mais pas la dyspareunie (critères secondaires). Il s'agissait dans les études d'une population qui consommait beaucoup d'opioïdes.
- Une évaluation à 6 mois n'a pas montré de diminution de la densité minérale osseuse versus placebo, mais les femmes incluses étaient jeunes (âge moyen 34 ans), et une évaluation à 6 mois, en particulier

dans le cadre d'un traitement potentiellement chronique, n'est pas suffisante pour s'assurer qu'il n'y aura pas de perte de masse osseuse.

- Une étude d'extension à 80 semaines est en cours pour préciser l'efficacité et la sécurité de l'association à plus long terme.^{1,2}
- Pour le profil d'innocuité plus détaillé, voir chapitre 6.9.2.

Posologie : 1 comprimé p.j.

Coût : 253,35€ pour un mois de traitement, non remboursé dans cette indication (situation 1^{er} janvier 2024).

Arrêts de commercialisation

Cette rubrique concerne les arrêts définitifs de commercialisation. Les spécialités concernées ne sont plus mentionnées dans le Répertoire.

La liste des médicaments indisponibles peut être consultée sur le site de l'AFMPS-Pharmastatut.

clorofène (Neo-Sabenyl®)

Le clorofène (Neo-Sabenyl®) utilisé pour l'antisepsie cutanée et la désinfection d'instruments, n'est plus commercialisé.

D'autres solutions antiseptiques sont disponibles (chloroxylénol, hypochlorite de sodium, tosylchloramide).

zidovudine 100 mg gélules (Retrovir®)

La zidovudine 100 mg en gélules (Retrovir®) n'est plus commercialisée. Ce dosage existe encore sous forme de sirop (Retrovir® sirop) pour l'usage pédiatrique, ce qui peut s'avérer moins pratique à l'emploi pour les enfants habitués aux gélules. Les gélules de 250 mg sont toujours commercialisées, mais en indisponibilité temporaire (situation au 9 janvier 2024).



Remboursements

aciclovir (Aciclovir® AB)



La spécialité **Aciclovir® AB 200 mg comprimés** est maintenant **remboursée en b**. Toutes les autres spécialités à base d'aciclovir par voie orale ou intraveineuse nécessitent l'accord préalable du médecin conseil pour pouvoir être remboursées.

L'aciclovir 200 mg par voie orale est indiqué en cas d'**herpès génital**: primo-infection, auto-traitement en cas de récurrence et traitement prophylactique en cas de récurrences fréquentes (à évaluer annuellement) (voir posologies).

insuline glargine (Abasaglar®)

La spécialité **Abasaglar®  ** (insuline glargine) n'est **plus remboursée**. D'autres insulines glargines au même dosage sont toujours remboursées en a.

interféron alfa-2a (Pegasys®)

L'interféron alfa-2a (Pegasys®  ) est maintenant aussi remboursé en a¹ dans le traitement du lymphome cutané T (voir conditions et formulaire). Il était déjà remboursé en b¹ dans le traitement de l'hépatite B

et C (voir conditions et formulaire).

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 les articles « nouveautés médicamenteuses », les sources suivantes sont consultées : RCP et dossier d'évaluation à l'EMA (EPAR) du produit, The Medical Letter, NEJM Journal Watch.

Sources spécifiques

vaccin virus respiratoire syncytial

1 Abrysvo®-Résumé des Caractéristiques du Produit

rélugolix + estradiol + norethisterone

1 Ryeqo®-Résumé des Caractéristiques du Produit

2 Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2). *Lancet* 2022 June 18;399(10343):2267-2279. DOI :[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00622-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00622-5)

pasiréotide

1 André Lacroix et al. Efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: a 12 month clinical trial *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Jan;6(1):17-26. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30326-1. Epub 2017 Oct 12.

2 Pasiréotide intramusculaire - Signifor® et maladie de Cushing *Rev Prescrire* 2019 ; 39 (425) : 172

3 Signifor®-Résumé des Caractéristiques du Produit

roxadustat

1 Evrenzo®- Résumé des Caractéristiques du Produit

2 Roxadustat (Evrenzo®) et anémie liée à une insuffisance rénale chronique. Plus dangereux qu'une époétine injectable, sans être plus efficace. *Rev Prescrire* 2022 ; 42 (469) : 807

3 Anaemia in chronic kidney disease: what do new generation agents offer? *Lancet* 2022 Feb 19;399(10326):702-703. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00120-9.

vutrisiran

1 Amvuttra®- Résumé des Caractéristiques du Produit

2 Vutrisiran (Amvuttra®) et polyneuropathie liée à une amylose à transthyrétine *Rev Prescrire* 2023 ; 43 (477) : 496

polatuzumab védotine

1 Polivy®- Résumé des Caractéristiques du Produit

2 Polatuzumab vedotin (Polivy) for Lymphoma. *Med Lett Drugs Ther.* 2023 May 29;65(1677):e89-90 doi:10.58347/tmL2023.1677f

3 Polatuzumab vedotin for B-cell lymphoma. *Aust Prescr* 2020;43:218-9. First published 22 October 2020.<https://doi.org/10.18773/austprescr.2020.069>

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.