

Folia Pharmacotherapeutica mai 2021

Informations récentes avril 2021: nouveautés, suppressions, autres modifications** Nouveauté en première ligne**

- sémaglutide oral (Rybelsus®)

 Nouveautés en médecine spécialisée

- ivacaftor + tezacaftor (Symkevi®)
- voretigène néparvovec (Luxtorna®)

 Nouveauté en oncologie

- acalabrutinib (Calquence®)
- brigatinib (Alunbrig®)
- cémipimab (Libtayo®)
- larotrectinib (Vitrakvi®)

 Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

- capsicum (Thermo Cream®)
- oestradiol + norgestrel (Cyclocur®)
- pranoprophène (Pranox®)
- vaccin vivant oral contre la fièvre typhoïde (Vivotif®)

Autres modifications

- budésonide poudre inhal.
- DHPC
- programme d'usage compassionnel (CUP)

▼: 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).

Les infos récentes de ce mois d'avril 2021 prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 31 mars 2021. Les nouveautés ou suppressions signalées après cette date seront reprises dans les infos récentes du mois de mai.

 Nouveautés en première ligne**sémaglutide oral (Rybelsus®▼)**

Une présentation **orale** du **sémaglutide (Rybelsus®▼, chapitre 5.1.6.)**, un analogue du GLP-1 indiqué dans le traitement du diabète de type 2, est commercialisée en Belgique depuis mars 2021, via un circuit de distribution parallèle, c'est-à-dire par une société pharmaceutique indépendante du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (voir site Web de l'EMA). Il s'agit pour le moment d'un médicament à usage hospitalier. Son coût est d'environ 97 €/mois, non remboursé au 1^{er} avril 2021.

Voir Folia de juin 2021 pour plus d'informations concernant l'efficacité et la sécurité du sémaglutide par voie orale.

 Nouveautés en médecine spécialisée**ivacaftor + tezacaftor (Symkevi®▼)**

L'association **ivacaftor + tezacaftor (Symkevi®▼, chapitre 20.3.)** est un médicament orphelin indiqué, en association avec ivacaftor 150 mg comprimés, dans le traitement des enfants ≥ 12 ans et des adultes atteints de mucoviscidose, homozygotes pour la mutation *F508del* ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une autre mutation de la protéine CFTR considérée sensible au traitement médicamenteux (synthèse du RCP).

Commentaire du CBIP L'association ivacaftor + tezacaftor améliore de manière significative la

fonction pulmonaire et la qualité de vie chez les enfants ≥ 12 ans et les adultes atteints de mucoviscidose porteurs de la mutation F508del, comparée au placebo et à l'ivacaftor en monothérapie. Cette association présente moins d'interactions médicamenteuses que l'association ivacaftor + lumacaftor (Orkambi®) et semble causer moins d'effets indésirables^{1,2}, mais il n'existe pas encore d'études comparatives. Davantage d'études et un suivi plus long sont nécessaires pour pouvoir déterminer sa place exacte. Le coût du traitement est très élevé et son usage est hospitalier.

Efficacité

- Le positionnement de l'ivacaftor en monothérapie a déjà été abordé dans les Folia de juillet 2020. La place de l'ivacaftor en association y était brièvement mentionnée.
- L'association ivacaftor + tezacaftor améliore de manière significative la fonction pulmonaire et la qualité de vie chez les enfants ≥ 12 ans et les adultes atteints de mucoviscidose porteurs de la mutation F508del, comparée au placebo ou à l'ivacaftor en monothérapie.



Dans une étude³, (n=504) les patients ont reçu soit l'association tezacaftor + ivacaftor, soit un placebo pendant 24 semaines. Dans une autre étude⁴, (n=244) les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir de façon séquentielle deux des interventions suivantes: tezacaftor + ivacaftor en monothérapie ou placebo, durant deux périodes d'intervention de 8 semaines séparées par une période sans médicament de 8 semaines. Dans les deux études, le paramètre d'évaluation principal était la variation du pourcentage de la valeur prédite du volume expiratoire maximal seconde (%pVEMS). Le traitement par l'association tezacaftor + ivacaftor a significativement amélioré le %pVEMS comparativement au placebo dans les deux études, et comparativement à l'ivacaftor en monothérapie dans la deuxième étude. Dans la première étude³, les patients recevant l'association tezacaftor + ivacaftor ont présenté significativement moins d'exacerbations pulmonaires par rapport aux patients du groupe placebo (78 vs 122). Dans les deux études, les patients sous traitement actif ont rapporté des scores significativement plus élevés que les patients du groupe placebo pour la section respiratoire du questionnaire de qualité de vie dans la mucoviscidose^{3,4} : différences moyennes entre tezacaftor + ivacaftor et placebo): 5,1 (IC à 95 % 3,2 ; 7,0) et 11,1 (IC 95% 8,7 ; 13,6), sur une échelle allant de 0 à 100.

Innocuité

- L'association ivacaftor + tezacaftor présente un meilleur profil d'effets indésirables que l'association ivacaftor + lumacaftor. Les effets indésirables (très) fréquents sont: céphalées, nausées, rhinopharyngite, vertiges, congestion des sinus. Des cas d'opacité du cristallin ont été observés. Au contraire de l'association ivacaftor + lumacaftor, l'association ne semble pas associée à l'encéphalopathie hépatique, à la hausse de la tension artérielle ni à une incidence accrue d'événements respiratoires.^{1,2}
- Grossesse et allaitement: on ne dispose pas de données sur l'innocuité du tezacaftor et de l'ivacaftor pendant la grossesse et l'allaitement. Les études animales ne montrent aucun indice de tératogénicité ou de problème de développement embryonnaire ou fœtal.
- Interactions: le tezacaftor et l'ivacaftor sont substrats du CYP3A4. L'ivacaftor est un faible inhibiteur de la P-gp, du CYP2C9 et du CYP3A4 (voir Tableaux Ic. et Id. dans Intro.6.3.).
- Précautions particulières: L'association ivacaftor + tezacaftor n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et la prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Il faut surveiller la fonction hépatique tous les 3 mois pendant la première année de traitement et annuellement par la suite. Un examen ophtalmologique au début du traitement, puis un suivi régulier doivent être effectués chez les enfants sous ivacaftor + tezacaftor.^{1,2,5}

Posologie: 1 comprimé de Symkevi® (tezacaftor /ivacaftor 100 mg/150 mg) le matin et 1 comprimé d'ivacaftor 150 mg le soir, avec un repas riche en graisses, en respectant un intervalle d'environ 12

heures entre chaque prise.

Coût: 4 568 € pour 28 comprimés.

voretigène néparvovec (Luxturna®▼▼)

Le voretigène néparvovec (Luxturna®▼▼, chapitre 16.10.3.) un vecteur adénoviral destiné au transfert de matériel génétique, est indiqué pour la perte visuelle due à une dystrophie rétinienne héréditaire, chez l'adulte et l'enfant (synthèse du RCP). Il s'agit d'un médicament orphelin à usage hospitalier.

Innocuité

- Contre-indications: infection (péri-)oculaire, infection intraoculaire active.
- Effets indésirables fréquents ou très fréquents: augmentation de la pression intraoculaire, hyperémie conjonctivale, cataracte, déchirure de la rétine, amincissement du stroma cornéen, trou maculaire, inflammation oculaire, irritation oculaire, douleur oculaire et maculopathie, endophtalmie, perte de la fonction fovéale et décollement de la rétine. Ces effets indésirables sont liés au procédé d'administration. Des dépôts rétinien, liés au voretigène néparvovec, sont fréquents mais se résorbent sans séquelle.⁶⁻⁸
- Du matériel Risk Minimization Activities (RMA ▼) est à disposition des professionnels de la santé.

Coût: pour le traitement d'un œil: 365 700 €.

Nouveautés en oncologie

acalabrutinib (Calquence®▼)

L'acalabrutinib (Calquence®▼, chapitre 13.2.2.8.) est un inhibiteur de protéines kinases, administré par voie orale et indiqué pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique, en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab (synthèse du RCP au moment de la commercialisation). Il s'agit d'un médicament à usage hospitalier.






Innocuité

- Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 10\%$) sont similaires à ceux observés avec la plupart des inhibiteurs de protéines kinases (chapitre 13.2.2.). Les douleurs musculosquelettiques sont également très fréquentes. Des événements hémorragiques majeurs, sont survenus chez des patients avec et sans thrombopénie. Des infections graves, y compris fatales, sont survenues chez des patients traités par l'acalabrutinib, en l'absence de neutropénie sévère. Des cas de réactivation de l'hépatite B et une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été signalés. Des cas de fibrillation auriculaire/flutter ont été rapportés. Des cancers primitifs sont survenus et des cancers cutanés ont été fréquemment rapportés.
- Interactions: L'acalabrutinib et son métabolite actif sont des substrats du CYP3A4 et de la P-gp. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs du CYP3A4/P-gp, peut respectivement augmenter ou diminuer leur concentration plasmatique (voir Tableaux Ic. et Id. dans Intro.6.3.). De plus, l'acalabrutinib est un inhibiteur du CYP3A4 et un inducteur du CYP1A2. Il existe un risque accru de saignement en cas d'utilisation concomitante avec des agents antithrombotiques. L'utilisation concomitante avec des antagonistes de la vitamine K n'est pas recommandée. Les inhibiteurs de sécrétion d'acide gastrique peuvent diminuer l'exposition à l'acalabrutinib. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons n'est pas recommandée. Un intervalle de 2 heures entre la prise d'un antiacide et de l'acalabrutinib est recommandé.⁹
- Il n'est pas recommandé d'utiliser l'acalabrutinib chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.


Coût: 6 085€/mois, non remboursé au 1^{er} avril 2021.

brigatinib (Alunbrig®[▼])

Le **brigatinib (Alunbrig®[▼]   )**, chapitre 13.2.2.1.) est un inhibiteur de protéines kinases, ciblant ALK, ROS1 et IGF-1R, administré par voie orale et indiqué en monothérapie pour le traitement de certains cancers bronchiques non à petites cellules présentant un réarrangement du gène ALK (ALK-positifs) (synthèse du RCP au moment de la commercialisation). Il s'agit d'un médicament à usage hospitalier.




Innocuité

- Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 25\%$) sont: hépatotoxicité, affections musculosquelettiques, hyperglycémie, hyperinsulinisme, hypophosphatémie, augmentations des enzymes pancréatiques, neuropathie périphérique, affections hématologiques et du système lymphatique, hypertension, éruption cutanée, troubles visuels, troubles gastro-intestinaux, fatigue et céphalée. Des effets indésirables respiratoires (infections, toux, dyspnée) sont très fréquents ($\geq 10\%$) et des pneumopathies inflammatoires sont fréquentes (1-10 %). Les effets indésirables pulmonaires graves, pouvant menacer le pronostic vital sont fréquents ($\geq 2\%$). Une bradycardie, une tachycardie ou un allongement de l'intervalle QT sont également fréquents (1-10 %). Une surveillance des symptômes respiratoires et cardiaques est recommandée.
- Interactions: le brigatinib est un substrat et un inducteur du CYP3A4. Lors de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs du CYP3A4, sa concentration plasmatique peut respectivement augmenter ou diminuer (voir Tableaux Ic. et Id. dans Intro.6.3.). Le brigatinib est également un inhibiteur de la P-gp et a le potentiel d'augmenter les concentrations plasmatiques des substrats de la P-gp.
- La posologie doit être adaptée en cas d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance hépatique sévère (voir RCP).¹⁰
- Du matériel Risk Minimization Activities (RMA ) est à disposition des professionnels de la santé.


Coût: 5 214 €/28 comprimés, non remboursé au 1^{er} avril 2021.

cémiplimab (Libtayo®[▼])

Le **cémiplimab (Libtayo®[▼] )**, chapitre 13.3.1.) est un anticorps monoclonal inhibiteur du checkpoint immunitaire administré par voie intraveineuse (délivrance hospitalière). Il est indiqué en monothérapie pour le traitement de certains carcinomes épidermoïdes cutanés métastatiques ou localement avancés (synthèse du RCP au moment de la commercialisation).



Innocuité

- Les effets indésirables sont ceux des inhibiteurs du checkpoint immunitaire (voir chapitre 13.3.1.). Il s'agit principalement de réactions immunologiques pouvant survenir aussi après l'arrêt du traitement. Des effets indésirables cutanés graves, dont le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique, ont été rapportés.¹¹
- Du matériel Risk Minimization Activities (RMA ) est à disposition des professionnels de la santé.

Coût: 5 992 €/flacon

larotrectinib (Vitrakvi®[▼])

Le **larotrectinib (Vitrakvi®[▼])**, chapitre 13.2.2.8.) est un inhibiteur de protéines kinases administré par voie orale. C'est un médicament à usage hospitalier indiqué en monothérapie pour le

traitement de certaines tumeurs solides présentant une fusion du gène NTRK (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase). (synthèse du RCP au moment de la commercialisation)



Innocuité

- Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$) sont similaires à ceux observés avec les inhibiteurs de protéines kinases. Des effets neurologiques tels que des sensations vertigineuses, des troubles de la marche et des paresthésies ont également été très fréquemment observés ($\geq 10\%$).
- Interactions: Le larotrectinib est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs du CYP3A4/P-gp, peut respectivement augmenter ou diminuer sa concentration plasmatique (voir Tableaux Ic. et Id. dans Intro.6.3.). Le larotrectinib est également un inhibiteur du CYP3A4.
- La dose initiale de larotrectinib doit être réduite de 50 % chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère.¹²

Coût: 7 717 € /28 jours

Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

capsicum (Thermo Cream®)

La spécialité Thermo Cream®, une crème à base de capsicum, de menthol et de salicylate de méthyle, est retirée du marché. Rappelons que l'efficacité de ce genre d'association n'est pas prouvée, et que ces associations provoquent plus d'effets indésirables que les préparations monocomposées à base d'un AINS.

oestradiol + norgestrel (Cyclocur®)

La spécialité Cyclocur® étant retirée du marché, il n'existe plus de spécialité à base de norgestrel. D'autres associations estroprogestatives sont disponibles pour le traitement des plaintes liées à la ménopause (voir chapitre 6.3.2.1.). Concernant le positionnement de ces médicaments, voir Folia de novembre 2019, Folia de février 2020 et Folia de novembre 2020.

pranoprophène (Pranox®)

La spécialité Pranox® est retirée du marché (voir chapitre 16.2.2.). Il n'y a plus de collyre à base de pranoprophène. D'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens à usage ophtalmique existent. Rappelons que les AINS à usage ophtalmique sont peu justifiés dans la conjonctivite allergique.

vaccin vivant oral contre la fièvre typhoïde (Vivotif®)

Le vaccin vivant oral contre la fièvre typhoïde (voir chapitre 12.1.2.8.) est retiré du marché. Il reste le vaccin polysidique injectable, dont la posologie diffère (1 seule injection versus 3 prises orales). Le vaccin oral présentait plus de contre-indications, interactions et précautions d'emploi que le vaccin injectable, et ne pouvait pas être administré à des enfants âgés de moins de 5 ans (injectable: à partir de 2 ans). Pour plus d'informations, nous renvoyons au Folia mai 2019 et au site <http://www.wanda.be>.

Autres modifications

budésonide poudre inhalation (Pulmicort®Turbohaler)

Le budésonide en poudre pour inhalation (Pulmicort®Turbohaler, chapitre 4.1.4.1) n'est plus remboursé

depuis le 1er avril 2021. Son prix est de 10,01 € pour 100 doses. La suspension pour inhalation par nébuliseur ainsi que d'autres spécialités à base de budésonide en poudre pour inhalation sont toujours remboursées (catégorie b).

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:

- Vaccin COVID-19 AstraZeneca®: Risque de thrombocytopenie et de troubles de la coagulation.
- Strimvelis® (fraction cellulaire autologue enrichie en CD34+ contenant des cellules CD34+ transduites avec un vecteur rétroviral codant la séquence d'ADNc du gène de l'adénosine désaminase [ADA] humain): premier cas de leucémie lymphoblastique à cellules T après oncogenèse par insertion.
- Tecentriq® (atezolizumab): Risque de réactions cutanées sévères (SCARs).
- Zolgensma® (onasemnogene abeparvec): Risque de microangiopathie thrombotique.

Programme d'usage compassionnel (CUP)

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

- Le selpercatinib (Retsemvo®) non encore commercialisé a été approuvé par l'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS) 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: Retsemvo®.

Sources générales

- British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, consulté la dernière fois le 31/03/2021
- Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>, consulté la dernière fois le 25/03/2021
- Martindale, The Complete Drug Reference <https://www.micromedexsolutions.com/>, consulté la dernière fois le 25/03/2021

Sources

- 1 Tezacaftor/Ivacaftor (Symdeko) for Cystic Fibrosis. *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics* 2018;60(1558):174-6
- 2 Symkevi®, Résumé des Caractéristiques du Produit
- 3 Taylor-Cousar, Munck A, McKone EF et al. Tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del. *New England Journal of Medicine* 2017; 377:2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1709846
- 4 Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC et al. Tezacaftor-ivacaftor in residual-function heterozygotes with cystic fibrosis. *New England Journal of Medicine* 2017; 377:2024. DOI: 10.1056/NEJMoa1709847
- 5 EMA EPAR-Assessment Report Symkevi®
- 6 Voretigène Néparvec-rzyl (Luxturna) for Inherited Retinal Dystrophy. *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics* 2018. 26;60(1543):53-5
- 7 Luxturna®, Résumé des Caractéristiques du Produit
- 8 EMA EPAR-Assessment Report Luxturna®
- 9 Calquence®, Résumé des Caractéristiques du Produit
- 10 Alunbrig®, Résumé des Caractéristiques du Produit
- 11 Libtayo®, Résumé des Caractéristiques du Produit
- 12 Vitrakvi®, 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.