Folia Pharmacotherapeutica août 2022

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

Nouveautés en première ligne
- vaccin antipneumococcique conjugué 15-valent
- vaccin antipneumococcique conjugué 20-valent

Nouveautés en médecine spécialisée
- abrocitinib

Nouveautés en oncologie
- pémigatinib

Arrêts et interruptions de commercialisation (>1 an)
- abacavir + lamivudine + zidovudine
- alizapride oral
- céfadroxil sirop
- éprosartan
- saxagliptine + metformine
- siméticone + aluminium

Autres modifications
- DHPC
- Programmes médicaux d'urgence et d'usage compassionnel

▼: médicaments soumis à une surveillance particulière et pour lesquels la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée (entre autres médicaments contenant un nouveau principe actif, médicaments biologiques).
▼ : médicaments pour lesquels des procédures additionnelles de minimisation des risques (*Risk Minimization Activities*: RMA) ont été imposées par l'autorité qui délivre l'autorisation de mise sur le marché (voir Folia de mars 2015), telles que du matériel éducatif ou des brochures.

Les infos récentes de ce mois prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 27 juin 2022. Les changements signalés après cette date seront repris dans les infos récentes du mois d'août.

Nouveautés en première ligne

vaccin antipneumococcique conjugué 15-valent (Vaxneuvance®▼) et 20-valent (Apexxnar®▼)

Deux nouveaux vaccins antipneumococciques conjugués sont commercialisés (chapitre 12.1.2.6) : un **vaccin polysaccharidique conjugué contre 15 types de pneumocoques** (PCV15, **Vaxneuvance®▼**), et un **vaccin polysaccharidique conjugué contre 20 types de pneumocoques** (PCV20, **Apexxnar®▼**). Ils ont pour indication l'immunisation active et la prévention des infections invasives et des pneumonies à pneumocoques chez la personne âgée de 18 ans et plus (synthèse des RCP).
- Le PCV15 contient tous les antigènes inclus dans le vaccin antipneumococcique conjugué 13-valent (PCV13) déjà disponible plus les antigènes des sérotypes 22F et 33F.
Le PCV20 contient, en plus des antigènes inclus dans le PCV15, les sérotypes 8, 10A, 11A, 12F et 15B.
- Ces deux nouveaux vaccins ne sont pas approuvés pour les nourrissons et les enfants (situation au 27 juin 2022).
- Le PCV15 est aussi immunogène que le PCV13 pour les sérotypes communs. Le PCV20 est aussi immunogène que le PCV13 et PPV23 pour les sérotypes communs, excepté pour le sérotype 8 : la réponse immunitaire au sérotype 8 (prédominant actuellement en Belgique), était plus faible avec

le PCV20 qu'avec le PPV23 et n'a pas atteint la limite de « non-infériorité ».
- Il n'y a pas d'études portant sur des critères cliniques pour ces vaccins.

Commentaire du CBIP :
Un suivi continu de l'évolution de l'épidémiologie et des sérotypes circulants reste essentiel, même avec ces nouveaux vaccins. Il a en effet été décrit qu'une utilisation prolongée et à grande échelle de ces vaccins est susceptible d'induire un glissement vers des sérotypes non présents dans les vaccins. Les dernières recommandations du Conseil Supérieur de la Santé concernant la vaccination antipneumococcique chez les adultes (avis 9562 du CSS) datent de 2020 et ne prennent pas en considération les PCV15 et PCV20. Des recommandations révisées suivront prochainement et seront discutées dans un article Folia.

Situation épidémiologique belge

- Selon les données de 2021, concernant tous les groupes d'âge, **le sérotype 8** était le plus répandu (14,7 % des isolats d'infections invasives à pneumocoques), suivi par les sérotypes 19A (13,6 %), 3 (10,7%), 23B (5,4%) et 6C (4,5%). Le **sérotype 8** n'est présent que dans le vaccin non conjugué 23-valent (PPV23) et le PCV20. Les sérotypes 23B et 6C ne sont inclus dans aucun vaccin.
- Les sérotypes 22F et 33F, disponibles dans le PPV23, et maintenant aussi le PCV15 et le PCV20, ont été retrouvés respectivement dans 4,3 % et 2,6 % des isolats.
- Les sérotypes supplémentaires contenus dans le PCV20 par rapport au PCV15 (et déjà présents dans le PPV23) représentent les pourcentages des isolats suivants : 8 (14,7%), 10A (3,4%), 11A (2,8%), 12F (3,1%) et 15B (1,5%).
- En raison du nombre remarquablement plus faible de souches reçues par le *National Reference Centre for invasive S. pneumoniae* (UZ Leuven) en 2020-2021, les changements entre ces années et les années précédentes (pré-COVID) doivent être interprétés avec prudence.[1]

***Efficacité*:**

PCV15

- Deux études réalisées chez les adultes de 18 à 49 ans et de 50 ans et plus ont montré une **immunogénicité** similaire pour les sérotypes communs entre PCV13 et PCV15. Aucune donnée sur l'efficacité clinique n'est disponible actuellement. L'évaluation de l'effet protecteur du PCV15 est basée sur la similarité des résultats avec le PCV13.

PCV20

- Trois études ont évalué l'immunogénicité du PCV20 chez des patients adultes immunocompétents avec affections sous-jacentes dans différents groupes d'âges. Globalement, la réponse immunitaire au PCV20 était non-inférieure au PCV13 et au PPV23 pour les sérotypes communs. Cependant, la réponse au sérotype 8 (prédominant actuellement en Belgique) était plus faible et n'a pas satisfait au critère de non-infériorité.[3,4]
- Il n'existe pas d'étude clinique portant sur l'effet du PCV20 sur les infections invasives ou les pneumonies à pneumocoques.

Innocuité

- Les contre-indications, effets indésirables, interactions et précautions particulières sont similaires à ceux du PCV13 (voir chapitre 12.1.2.6.).[2-4]

Posologie: 1 dose IM. La nécessité éventuelle d'une dose de rappel ou une vaccination séquentielle avec d'autres vaccins existants n'est pas connue.

Coût : (non remboursés au 1er juillet 2022)

- PCV15 : 74,55€
- PCV20 : 80,98€

Nouveautés en médecine spécialisée

abrocitinib (Cibinqo®▼ ▼)

L'abrocitinib (Cibinqo®▼▼ , chapitre 12.3.2.5) est un inhibiteur de protéines kinases (janus kinases : JAK) qui a pour indication le **traitement de la dermatite atopique modérée à sévère** nécessitant un traitement systémique chez l'adulte (synthèse du RCP).
Dans les études, il s'est avéré efficace versus placebo et plus efficace de façon cliniquement pertinente que le dupilumab, avec une réponse généralement maintenue à 1 an. Il n'a pas été comparé à d'autres traitement systémiques tels que ciclosporine, corticostéroïdes oraux, d'autres inhibiteurs de JAK ou d'interleukine ayant la même indication.[5]
Son profil de sécurité est similaire à celui des autres inhibiteurs de JAK, avec des effets indésirables fréquents et/ou potentiellement graves tels que infections sévères, cancers cutanés, thromboembolies veineuses.[6,7]
L'EMA a demandé une évaluation du profil de sécurité des inhibiteurs de JAK utilisés dans les maladies inflammatoires (voir communiqué du 10 juin 2022).

Commentaire du CBIP : comme pour les autres inhibiteurs de JAK, la balance bénéfice-risque de l'abrocitinib n'est pour l'instant pas favorable vu son profil de sécurité interpellant.

Efficacité

- L'abrocitinib a été évalué en monothérapie ou en association avec un traitement topique versus placebo. Il a aussi été évalué versus dupilumab.
- Critères à l'inclusion : ≥ 12 ans, Score IGA (Investigator Global Assessment) ≥ 3 (évaluation globale par l'investigateur : échelle évaluant la sévérité de la dermatite atopique de 0 à 4), score EASI (*Eczema Area and Severity Index* [Indice de surface et de sévérité de l'eczéma de 0 à 72]) ≥ 16, atteinte de la surface corporelle ≥ 10 % et échelle d'évaluation numérique du prurit maximal (*Peak Pruritus Numerical Rating Scale* — PP-NRS de 0 à 10) ≥ 4 à l'inclusion. Dans ces études, environ un tiers des patients avaient une dermatite atopique sévère, et environ la moitié avait déjà reçu un traitement systémique.
- Résultats :
  - Dans les études versus placebo, à 12 semaines, pour les critères d'évaluation principaux, 44% des patients sous abrocitinib 200 mg ont eu un score IGA à 0 ou 1 versus 8 % pour le placebo, et 63% des patients sous abrocitinib 200 mg ont eu une amélioration du score EASI d'au moins 75% (EASI-75), versus 12% pour le placebo.[8,9]
  - Dans une étude de 12 semaines versus dupilumab en injection sous-cutanée, l'abrocitinib 200 mg s'est avéré supérieur également : score IGA à 0 ou 1 : 48,4% versus 36,5 %, score EASI-75 à 70,3% versus 58,1% (p<0,001 pour les 2 comparaisons). Tous les patients recevaient également un traitement topique. Les patients n'ayant pas répondu au dupilumab ont ensuite reçu l'abrocitinib après une période de wash out de 4 semaines. Après 12 semaines de traitement pas abrocitinib 200 mg, 80% des patients ont obtenu un EASI-75.[10]
  - Les patients de ces études ayant répondu au traitement ont ensuite été inclus dans une étude de follow-up, et ont en majorité maintenu leur réponse au traitement à 48 semaines (abrocitinib 200 mg score IGA 70%, score EASI-75 83%).[11]

Innocuité

- Les contre-indications, effets indésirables et précautions particulières sont celles des inhibiteurs de JAK (voir 12.3.2.5).
- Interactions
  - L'abrocitinib est un substrat des CYP2C19 et CYP2C9 : (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).[6]
- Du matériel Risk Minimization Activities (RMA ▼) est à disposition des professionnels de la santé.

Posologie : 1 co p.j.

Coût : 3723,49€ pour 3 mois de traitement, non remboursé au 1er juillet 2022.

Nouveautés en oncologie

pémigatinib (Pemazyre®▼)

Le pémigatinib (Pemazyre®▼, chapitre 13.2.2.11 médicament orphelin, délivrance hospitalière) est un inhibiteur de protéines kinases FGFR qui a pour indication le traitement en monothérapie des adultes atteints de certains **cholangiocarcinomes** n'ayant pas répondu à un traitement antérieur (synthèse du RCP).
Son profil d'innocuité est celui des inhibiteurs de protéines kinases oncologiques : entre-autres troubles gastro-intestinaux, stomatite, toxicité oculaire ou au niveau des ongles, hyperphosphatémie et ses complications, augmentation de la créatinine. [12-14]

Posologie : 1 co de 13,5 mg p.j. pendant 14 jours, suivis d'une pause de 7 jours

Coût : 7376€ pour 14 jours de traitement, remboursé en a !

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.

abacavir + lamivudine + zidovudine (Trizivir®)

L'association **abacavir + lamivudine + zidovudine** (**Trizivir®**) utilisée pour traitement du VIH, n'est plus commercialisée. D'autres associations sont disponibles et si possible à privilégier par rapport à une prise séparée afin d'optimiser l'observance au traitement (voir Antirétroviraux contre le VIH).

alizapride oral (Litican®)

L'**alizapride par voie orale** (**Litican®**) est en **interruption de commercialisation**. Il est utilisé pour la prévention des nausées et vomissements, notamment en cas de chimio ou radiothérapie. La forme IV/IM reste disponible, ainsi que le dompéridone et le métoclopramide par voie orale (voir Gastroprocinétiques).

céfadroxil sirop (Duracef®)

Le **céfadroxil sirop** (**Duracef®**) n'est **plus commercialisé**. Il était positionné dans les infections suivantes selon la BAPCOC :

- Mal de gorge aigu, comme alternative à la pénicilline V. La pénicilline V peut être obtenue en préparation magistrale (voir Formulaire Thérapeutique Magistral) mais son coût publique est important (41,35€, prix patient 2,45€). L'amoxicilline est un deuxième choix (moins coûteux, environ 7€ par flacon, remboursé en c), mais la disponibilité de la forme sirop est pour l'instant fluctuante (retards de production). La recommandation BAPCOC est en cours de révision à ce sujet.
- Impétigo, si un traitement par voie orale est nécessaire, comme alternative à la flucloxacilline.

Dans les 2 cas, en cas d'allergie à la pénicilline Ig-E médiée, l'azithromycine est une alternative.

éprosartan (Teveten®)

L'**éprosartan (Teveten®)** est en **interruption de commercialisation**. Pour le traitement de l'hypertension artérielle, s'ils sont indiqués, d'autres sartans sont disponibles (voir Sartans).

saxagliptine + metformine (Komboglyze®)

L'**association saxagliptine + metformine (Komboglyze®)** n'est **plus commercialisée**. D'autres associations de gliptine + metformine sont disponibles (voir Gliptine + metformine).

siméticone + aluminium (Maalox Antacid + Antigas®)

L'association **siméticone + aluminium (Maalox Antacid + Antigas®)** n'est **plus commercialisée**. Elle était utilisée dans les troubles digestifs tels que pyrosis et flatulences. D'autres antiacides sont disponibles pour le pyrosis (voir Antiacides). Il n'existe pas de traitement démontré efficace pour diminuer les flatulences.

Autres modifications

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:

- Dexmédétomidine® : risque augmenté de mortalité pour les patients de 65 ans et moins en unité de soins intensifs.
- Solutions pour perfusion à base d'hydroxyéthylamidon (HEA) : suspension des autorisations de mise sur le marché en raison de la persistance de l'utilisation chez des patients présentant des contre-indications avec un risque accru de préjudice grave.

Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

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

Voici les DHPC récemment approuvées par l'AFMPS/l'EMA:

- L'association elexacaftor + ivacaftor (Kaftrio®, non encore commercialisé) et l'abémaciclib (Verzenios® ▼) 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 : elexacaftor ivacaftor et abémaciclib.

Sources spécifiques

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.

1 Report National Reference Centre Streptococcus pneumoniae 2021 (UZ Leuven)

2 EMA EPAR-Assessment Report Vaxneuvance®, procedure No. EMEA/H/C/005477/0000 : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vaxneuvance-epar-public-assessment-report_en.pdf

3 Apexxnar®-Résumé des Caractéristiques du Produit

4 Apexxnar_EPAR Public Assessment Report_EMA/12384/20222

5 Drugs for Atopic Dermatitis. Med Lett Drugs Ther. 2020 Jun 15;62(1600):89-96

6 Cibinqo®- Résumé des Caractéristiques du Produit

7 Cibinqo_EPAR_Public Assessment Report_EMA/647846/2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cibinqo-epar-public-assessment-report_en.pdf

8 Simpson E. et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Simpson E. et al. The Lancet 2020; 396(10246):255-266. DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30732-7

9 Silverberg J. et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. Silverberg J. et al. JAMA Dermatol. 2020;156(8):863-873. doi:10.1001/jamadermatol.2020.1406

10 Bieber T. et al. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. Bieber T. et al. N Engl J Med 2021; 384:1101-1112. DOI: 10.1056/NEJMoa2019380

11 Vivian Y. Shi et al. Phase 3 efficacy and safety of abrocitinib in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis after switching from dupilumab (JADE EXTEND), Journal of the American Academy of Dermatology, 2022, ISSN 0190-9622, https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.04.009

12 Pemazyre®- Résumé des Caractéristiques du Produit

13 Pemazyre_EPAR_Public Assesment Report_EMA/CHMP/105411/2021

14 Pemigatinib for treating relapsed or refractory advanced cholangiocarcinoma with FGFR2 fusion or rearrangement Technology appraisal guidance Published: 25 August 2021

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.