

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA NOVEMBRE
2024

Nouveautés médicaments

Nouveautés médicaments novembre 2024

Nouveautés en première ligne

- tirzépatide (Mounjaro®▼) : diabète de type 2, surpoids, obésité
- vaccin rage (Verorab®)

Nouveautés en médecine spécialisée

- iptacopan (Fabhalta®▼) : hémoglobinurie paroxystique nocturne
- lévodopa + carbidopa oral (Doporio®) : maladie de Parkinson
- linzagolix (Yselyt®) : fibromes utérins
- maralixibat (Livmarli®▼) : prurit cholestatique (maladie d'Alagille) et cholestase intrahépatique progressive familiale
- zilucoplan (Zilbrysq®▼) : myasthénie autoimmune généralisée

Retours sur le marché

- amitriptyline (Redomex® 10 en 25 mg) et
- nortriptyline (Nortrilen® 25mg)

Nouvelles indications

- mirabégron (Betmiga®) : hyperactivité détrusorienne neurogène chez les enfants
- nirsévimab (Beyfortus®▼) : prévention du VRS jusqu'à l'âge de 24 mois
- vaccin virus respiratoire syncytial (Arexvy®▼) : à partir de l'âge de 50 ans

Remboursements

- ustékinumab (Stelara®)

Prescriptions

- pseudoéphédrine et acide fusidique

Arrêts de commercialisation

- acide folinique oral (Rescuvoлин®)
- *Cynara scolymus* (Cynarol®)
- ramipril + amlodipine (Ramipril/Amlodipine AB®)
- ulipristal (Esmya®)

Indisponibilités critiques en ambulatoire

- cinacalcet (Mimpara®)

▼: 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/1,73m²).

contre-indication ou réduction de dose déjà en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 60 ml/min/1,73m²), 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 31 octobre 2024. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois de décembre.

Les textes du Répertoire concernant ces actualités seront mis à jour à la date du 22 novembre 2024.

Nouveautés en première ligne

tirzépatide (Mounjaro®▼)

Le **tirzépatide** (Mounjaro®▼, **administration sous-cutanée**) est le premier médicament « double agoniste » à la fois du GLP1 et du polypeptide insulino-trope dépendant du glucose (GIP : glucose-dependent insulino-tropic polypeptide). Il a pour **indications** chez les adultes (synthèse du RCP):

- le **diabète de type 2** insuffisamment contrôlé malgré des mesures hygiéno-diététiques
 - en monothérapie si la metformine est contre-indiquée ou non tolérée
 - en association avec d'autres traitements du diabète
- le **contrôle du poids**, en complément des mesures hygiéno-diététiques en cas de
 - obésité (BMI ≥ 30 kg/m²)
 - surpoids (BMI entre 27 et 30 kg/m²) et au moins un facteur de comorbidité lié au poids¹

Le profil d'innocuité semble similaire à celui des agonistes du GLP1, avec principalement **troubles gastro-intestinaux**, ainsi qu'un risque d'interactions médicamenteuses.¹⁻⁵

Nous publierons dans le Folia de novembre 2024 un article au sujet du profil d'innocuité, des études dans la perte de poids chez les personnes avec excès pondéral ou obésité sans diabète, et au sujet des dernières études dans le diabète. L'effet du tirzépatide sur le contrôle du diabète de type 2 a déjà fait l'objet d'un article dans le Folia de septembre 2023.

Posologie: injection sous-cutanée (cuisse, abdomen ou haut du bras)

- dose initiale de 2,5 mg/semaine
- augmenter par paliers de 2,5 mg toutes les 4 semaines jusqu'à une dose de d'entretien entre 5 et 15 mg/semaine

Coût : 232,80€ pour 4 doses de 2,5 ou 5 mg, non remboursé au 1^{er} novembre 2024.

vaccin rage (Verorab®)

Un nouveau **vaccin contre la rage** est commercialisé (Verorab®, chapitre 12.1.1.8, administration intramusculaire ou intradermique).

La souche inactivée incluse est différente de celle du Rabipur®, mais selon les recommandations de l'OMS, les deux vaccins sont équivalents et peuvent être utilisés en **prophylaxie pré ou post-exposition** dans les groupes à risque (métiers à risque, voyageurs, morsures suspectes).^{1,2}

En Belgique, c'est l'**Institut de Médecine Tropicale** qui est le centre d'expertise pour toute question concernant la rage (voir *Wanda for doctors-Rabies*).

Posologie

- Schéma pré-exposition : 2 doses IM à minimum 7 jours d'intervalle voir <https://artsen.wanda.be/en/a-z-index/rabies>
- Schéma post-exposition : voir <https://artsen.wanda.be/storage/travelhealth/pep-rabies-2024.pdf>

Coût : 64,88€ pour une injection, remboursée en b au 1^{er} novembre 2024.

Nouveautés en médecine spécialisée

iptacopan (Fabhalta®▼)

L'**iptacopan** (Fabhalta®▼, chapitre 12.3.2.6.3 médicament orphelin, délivrance hospitalière, administration orale) est un inhibiteur du facteur B du complément.

Il a pour indication le traitement de l'**hémoglobinurie paroxystique nocturne avec anémie hémolytique** chez les adultes (synthèse du RCP).

Il s'agit du **premier traitement par voie orale** pour cette indication.

Il a montré une meilleure efficacité à 6 mois que le ravulizumab ou l'éculizumab pour augmenter les niveaux

d'hémoglobine sans recours à une transfusion chez des patients réfractaires à l'un de ces traitements (82% versus 2%). Les effets indésirables principaux sont des céphalées, diarrhées et infections des voies respiratoires supérieures (avec un risque d'infections à méningocoque, pneumocoque et *Haemophilus influenzae* de type B).^{1,2}

Coût : 26 712€ pour 1 mois de traitement, remboursé en au 1^{er} novembre 2024.

lévodopa + carbidopa oral (Doporio®)

L'association de lévodopa + carbidopa (Doporio® 100/25mg et 50/12,5 mg, chapitre 10.6.1, administration orale) est commercialisée par voie orale pour le traitement de la maladie de Parkinson (synthèse du RCP). Elle était déjà commercialisée sous forme de gel à administrer par sonde duodénale (Duodopa®).

Il ne s'agit pas d'une réelle nouveauté puisque cette association existait auparavant sous le nom Sinemet® mais n'était plus commercialisée en Belgique.

Le profil de sécurité est celui de la lévodopa.¹

Les associations lévodopa + inhibiteur de la dopadécarboxylase par voie orale telles que celle-ci peuvent être un 1^{er} choix de traitement au début de la maladie de Parkinson.²⁻⁵

Le coût est similaire à celui du Prolopa®.

Posologie : 1 comprimé de 100/25mg 3 x/j à augmenter progressivement jusqu'à maximum 2 comprimés 4x/j.

Coût : 17,03 et 20,20€ suivant le dosage, pour 100 comprimés, remboursé en b au 1^{er} novembre 2024.

linzagolix (Yselty®▼)

Le linzagolix (Yselty®▼ , chapitre 6.9.2., administration orale) est un antagoniste de la gonadoréline qui a pour indication le traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer (RCP).

Le linzagolix a été efficace dans deux études versus placebo pour diminuer les saignements menstruels chez des femmes ayant auparavant des saignements importants. Il n'a pas été comparé à d'autres traitements médicamenteux des fibromes utérins.

Ses effets indésirables sont principalement ceux de la déprivation hormonale, avec notamment un risque de diminution de la densité minérale osseuse.

Il existe aux dosages de 100 et 200 mg. A la dose de 100mg, il peut être utilisé sans traitement hormonal d'appoint, ce qui peut être utile chez pour les femmes chez qui un traitement hormonal d'appoint est contre-indiqué ou non souhaité.^{1,2}

Posologie : commencer le traitement au cours de la 1^{ère} semaine du cycle, à prendre en continu

- Traitement chronique : 100 mg (si nécessaire 200 mg) 1x/j en association avec un traitement hormonal d'appoint (estradiol 1 mg et 0,5 mg de noréthistérone).
- Traitement chronique : 100 mg 1x/j en monothérapie chez les femmes chez qui un traitement hormonal d'appoint n'est pas recommandé ou non souhaité.
- Traitement de 6 mois maximum en vue de réduire le volume des fibromes : 200 mg 1x/j en monothérapie . Cette indication n'est pas mentionnée formellement dans la rubrique « Indications » du RCP.

Coût : 300,18€ pour 3 mois de traitement, non remboursé au 1^{er} novembre 2024.

maralixibat (Livmarli®▼)

Le maralixibat (Livmarli®▼ , chapitre 20.3, médicament orphelin, délivrance hospitalière, administration orale) a pour indications le traitement (synthèse du RCP) :

- du prurit cholestatique dans le syndrome d'Alagille
- de la cholestase intrahépatique progressive familiale

Il s'agit du second inhibiteur réversible du transporteur iléal des acides biliaires, le premier étant l'odéxivibat (Bylvay®▼). Il est commercialisé sous forme de sirop (l'odéxivibat est sous forme de gélules). Il expose principalement à des troubles gastro-intestinaux.^{1,2}

Coût : 26 500€ pour un flacon de 30 ml, remboursé en au 1^{er} novembre 2024 (voir formulaire et conditions).

zilucoplan (Zilbrysq®▼)

Le zilucoplan (Zilbrysq®▼, chapitre 12.3.2.6.1, délivrance hospitalière, administration sous-cutanée) est un inhibiteur de C5 du système du complément. Il a pour indication le traitement de la myasthénie auto-immune généralisée de l'adulte avec anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine, en association au traitement standard (synthèse du RCP). Il s'agit du 1^{er} inhibiteur du complément qui peut être utilisé en auto-administration sous-cutanée. Les autres inhibiteurs de C5 du complément éculizumab (Soliris®) et ravulizumab (Ultomiris®) sont administrés par voie intraveineuse.

L'efficacité du zilucoplan a été évaluée versus placebo, avec des résultats atteignant tout juste la différence minimale cliniquement pertinente. Il n'a pas été comparé à d'autres traitements.²⁻⁴

Dans la myasthénie, le traitement standard inclut la pyridostigmine et les corticostéroïdes (l'azathioprine et le mycophénolate sont aussi utilisés « *off label* »). Pour le traitement de la myasthénie, voir aussi 10.10. Médicaments de la myasthénie.

Il expose fréquemment à des réactions au site d'injection et des infections des voies respiratoires supérieures.

En raison d'un risque d'infection à méningocoque, du matériel Risk Minimization Activities (RMA) est à disposition des professionnels de la santé.

Coût : de 3544 à 6667€ selon le dosage pour une semaine de traitement, remboursé en au 1^{er} novembre 2024 (voir conditions et formulaire).

Retours sur le marché

amitriptyline (Redomex® 10 et 25 mg) et

nortriptyline (Nortrilen® 25mg)

L'**amitriptyline 10 et 25 mg** (Redomex®) et la **nortriptyline 25 mg** (Nortrilen®) sont **de nouveau disponibles** sans restriction aux mêmes dosages qu'auparavant. La firme avait annoncé un retrait du marché cet été, ce qui était problématique pour ces médicaments essentiels pour certains patients (voir Folia juillet 2024).

Nouvelles indications

mirabégron (Betmiga®)

Le **mirabégron** (Betmiga® , chapitre 7.1.1, administration orale) a reçu une **extension d'indication** pour le traitement de **l'hyperactivité détrusorienne neurogène chez les enfants** de 3 à 18 ans (synthèse du RCP). Il avait déjà pour indication l'hyperactivité vésicale chez l'adulte.

Cette extension d'indication est basée sur une étude montrant une efficacité du mirabégron pour augmenter la capacité vésicale à 24 semaines par rapport à l'inclusion chez des enfants de 3 à 18 ans. Il n'a pas été évalué versus comparateur actif ni placebo.

Son profil d'innocuité semble similaire à celui des adultes, avec des infections urinaires et des troubles gastro-intestinaux.^{1,2} Les comprimés de 25 mg peuvent être administrés à partir de 35 kg. Pour les enfants de moins de 35 kg, des granulés pour suspension buvable devraient être utilisés mais cette forme n'est pas commercialisée en Belgique (situation au 1^{er} novembre 2024).

Posologie : à partir de 35 kg : 1 comprimé 1x/j, à augmenter si nécessaire jusqu'à 50 mg 1x/j

Coût : 130€ pour 2 mois de traitement, non remboursé au 1^{er} novembre 2024

nirsévimab (Beyfortus®▼)

Le **nirsévimab** (Beyfortus®▼, chapitre 11.4.2) a reçu une **extension d'indication** pour la prévention des infections à VRS chez les **enfants jusqu'à l'âge de 24 mois qui restent vulnérables lors de leur seconde saison de circulation du VRS** (synthèse du RCP). Il était auparavant indiqué jusqu'à l'âge de 12 mois.

Cette extension d'indication est basée sur la réponse immunitaire de deux études, l'une versus placebo pour évaluer la sécurité du nirsévimab chez des enfants à haut risque d'infection à VRS, l'autre en *open label* non contrôlée évaluant la tolérance et la sécurité du nirsévimab chez des enfants immunodéprimés de moins de 24 mois. Dans ces études, l'efficacité était un critère d'évaluation secondaire.^{1,2}

Le **Conseil Supérieur de la Santé** s'était déjà prononcé **en faveur de l'utilisation du nirsévimab jusqu'à 24 mois chez les enfants à risque** (pour plus de détails, voir Folia août 2024).

Le nirsévimab est remboursé pour les enfants jusque l'âge de 1 an uniquement (situation au 1^{er} novembre 2024).

Posologie : dose unique de 200 mg en 2 injections IM avant le début de la 2^{ème} saison de VRS

Coût : 1554,88€ pour 200 mg, non remboursé dans cette indication au 1^{er} novembre 2024

vaccin virus respiratoire syncytial (Arexvy®▼)

Le **vaccin contre le virus respiratoire syncytial (VRS)** (Arexvy®▼, chapitre 12.1.1.18) a reçu une **extension d'indication** pour prévenir la maladie des voies respiratoires inférieures due au VRS chez les **adultes de 50 à 59 ans à risque accru d'infection à VRS** (synthèse du RCP). Arexvy® était déjà autorisé pour les personnes à partir de l'âge de 60 ans.

Cette extension d'indication est basée sur les résultats d'une étude de non-infériorité et de sécurité en simple aveugle versus placebo comparant la réponse immunitaire sous Arexvy® entre des personnes de plus de 60 ans et des personnes entre 50 et 59 ans en bonne santé ou avec des pathologies à risque d'infection sévère à VRS (maladie pulmonaire, rénale ou hépatique chronique, maladie cardiovasculaire, diabète de type 1 ou 2). La réponse immunitaire chez les personnes entre 50 et 59 ans n'était pas inférieure à celle des personnes à partir de 60 ans.^{1,2}

Le Conseil Supérieur de la Santé n'a pas encore rendu d'avis au sujet de la vaccination chez les personnes entre 50 et 59 ans à risque d'infection sévère à VRS (situation au 4 novembre 2024).

Posologie : une dose IM

Coût : 206,30€, non remboursé au 1^{er} novembre 2024

Remboursements

ustékinumab (Stelara)

L'ustékinumab (Stelara®, chapitre 12.3.2.2.5, administration intraveineuse ou sous-cutanée) est maintenant remboursé en **pour le traitement chez l'adulte de la maladie de Crohn modérée à sévère et de la colite ulcéreuse sévère (voir conditions et formulaires).**

Coût : 1404,71€ pour un flacon, remboursé en au 1^{er} novembre 2024.

Prescriptions

pseudoéphédrine et acide fusidique

Les **médicaments à base de (pseudo-)éphédrine et d'acide fusidique sont soumis à prescription** depuis le 1^{er} novembre 2024 en raison d'un risque d'effets indésirables graves et de mésusage pour la (pseudo-)éphédrine, et d'une augmentation de la résistance bactérienne pour l'acide fusidique. Pour plus de détails et la liste des spécialités concernées, voir Folia octobre 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.

acide folinique oral (Rescuvinol®)

L'acide folinique oral (Rescuvinol®, chapitre 14.2.2.7) n'est plus commercialisé. Son isomère actif par voie orale reste disponible (Elvorine®, acide lévofolinique 7,5 mg, ce qui correspond à 15 mg d'acide folinique). Il est utilisé pour contrecarrer les effets indésirables du méthotrexate ou comme traitement adjuvant dans certains cancers.

Cynara scolymus (Cynarol®)

Le *Cynara scolymus* (Cynarol®, chapitre 3.3.2) n'est plus commercialisé. Il était utilisé comme cholagogue et cholérétique sur base de l'usage traditionnel.

ramipril + amlodipine (Ramipril/Amlodipine AB®)

L'association ramipril + amlodipine (Ramipril/Amlodipine AB®) n'est plus commercialisée. D'autres associations IECA + antagoniste du calcium pour le traitement de l'hypertension artérielle sont disponibles (voir 1.1.4. Associations).

ulipristal (Esmya®)

L'ulipristal avec pour indication le traitement des fibromes utérins (Esmya®) n'est plus commercialisé. Sa balance bénéfice-risque dans cette indication était négative en raison d'un risque de toxicité hépatique grave, et son usage avait été restreint. L'ulipristal ayant pour indication la contraception d'urgence (EllaOne®) est toujours disponible (voir Contraception d'urgence).

Indisponibilités critiques en ambulatoire

Cette rubrique concerne les médicaments indisponibles, jugés essentiels et pour lesquels il n'y a pas d'alternative disponible selon l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé. La liste des indisponibilités et la date estimée du retour sur le marché peuvent être consultées sur le site de l'AFMPS-Pharmastatut.

En cas d'indisponibilité critique, l'AFMPS émet globalement les recommandations suivantes

- Pour les médecins
 - Réserver le médicament à l'indication autorisée
 - Réserver ce traitement aux patients ne pouvant passer à une autre forme ou dosage
 - Privilégier une autre forme disponible autant que possible pendant la période de pénurie
 - Pour les nouveaux patients, privilégier une autre forme ou une autre molécule avec des propriétés similaires
- Pour les pharmaciens
 - Garder du stock pour une durée maximale d'un mois et ne délivrer le produit aux patients que pour une durée maximale d'un mois.
 - Evaluer l'urgence éventuelle de leur commande auprès du grossiste et lui signaler si ce n'est pas urgent.

Les **nouvelles indisponibilités critiques** signalées par l'AFMPS sont:

cinacalcet (Mimpara®)

(voir PharmaStatut, cliquer sur le symbole « i » pour des Informations complémentaires)

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 générales

- Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>, consulté la dernière fois le 31 octobre 2024

Sources spécifiques

tirzépatide

1. Mounjaro®- Résumé des Caractéristiques du Produit
2. Med Lett Drugs Ther. 2022 Jul 11;64(1654):105-7
3. Tirzépatide et obésité : mi-2024, pas de progrès démontré par rapport au sémaglutide. Rev Prescrire 2024 ; 44 (489) : 488
4. Tirzépatide (Mounjaro®) et diabète de type 2. Pas mieux que les agonistes du GLP-1. Rev Prescrire 2024 ; 44 (489) : 485-489
5. Med Lett Drugs Ther. 2023 Mar 20;65(1672):41-5 doi:10.58347/tml.2023.1692c

vaccin rage

1. Verorab®- Résumé des Caractéristiques du Produit
2. <https://artsen.wanda.be/storage/travelhealth/pep-rabies-2024.pdf>

mirabégron

1. Betmiga®- Résumé des Caractéristiques du Produit
2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/betmiga>

nirsévimab

1. Beyfortus®- Résumé des Caractéristiques du Produit
2. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/beyfortus-h-c-005304-ii-0005-epar-assessment-report-variation_en.pdf

vaccin virus respiratoire syncytial

1. Arexvy®- Résumé des Caractéristiques du Produit
2. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/arexvy-h-c-006054-ii-0008-epar-assessment-report_en.pdf

iptacopan

1. Fabhalta®-Résumé des Caractéristiques du Produit
2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fabhalta>

lévodopa + carbidopa oral

1. Doporio®-Résumé des Caractéristiques du Produit
2. BMJ Best Practice>Parkinson's disease>Management>Approach. Consulté le 30 octobre 2024. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/147/management-approach>
3. DynaMed>Parkinson's disease>Management>Medications. Consulté le 30 octobre 2024.<https://www.dynamed.com/>
4. JAMA. 2020;323(6):548-560. doi:10.1001/jama.2019.22360
5. https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/l/levodopa_carbidopa

linzagolix

1. Yselty®- Résumé des Caractéristiques du Produit
2. Lancet 2022; 400: 896–907

maralixibat

1. Livmarli®- Résumé des Caractéristiques du Produit
2. Maralixibat (Livmarli®) et syndrome d'Alagille. Beaucoup trop d'inconnues Rev Prescrire 2024 ; 44 (485) : 175-178

zilucoplan

1. Zilbrysq®- Résumé des Caractéristiques du Produit
2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zilbrysq>
3. https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.96.15_supplement.1817
4. Med Lett Drugs Ther. 2024 Apr 15;66(1700):60-2 doi:10.58347/tml.2024.1700c

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
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.