

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JANVIER 2022

INTRO :

Ce mois-ci dans les Folia

ARTICLES

ISRS contre l'éjaculation prématurée

Une nouvelle *Cochrane Review* a évalué l'efficacité et les effets indésirables des ISRS dans l'éjaculation prématurée primaire, mais les résultats n'ont qu'une utilité limitée dans la pratique quotidienne.

Remerciements aux experts

BON À SAVOIR

COVID-19 : concernant les antiviraux oraux molnupiravir et PF-07321332+ritonavir : aucune étude publiée pour le moment (situation au 06/12/21)

COVID-19: Anticorps monoclonaux (AcM) neutralisant le SARS-CoV-2 : lesquels sont autorisés et/ou disponibles en Belgique au 1/12/2021, et quelle est leur place actuelle ? [Mise à jour du 6/1/22]

COVID-19: Vaccination contre la COVID-19 des enfants de 5 à 11 ans: le Conseil supérieur de la Santé et le Comité consultatif de Bioéthique recommandent fortement la vaccination des enfants présentant des comorbidités

Douleurs chroniques: changement pour le remboursement de certains analgésiques à partir du 1er janvier 2022

Le Répertoire "édition 2022": plusieurs chapitres en ligne mis à jour

Consensus belge pour la contraception d'urgence

AUDITORIUM

Nouvel e-learning : Antibiothérapie des infections cutanées et urogénitales ? Le guide BAPCOC, une aide précieuse !

INFORMATIONS RÉCENTES

décembre 2021: nouveautés, suppressions, autres modifications

Nouveautés en médecine spécialisée

- acide bempédoïque (Nilemdo[®]▼) et acide bempédoïque + ézétimibe (Nustendi[®]▼)
- lisdexamfétamine (Elvanse[®])
- onasemnogène abéparvovec (Zolgensma[®]▼)
- ozanimod (Zeposia[®] ▼)
- romosozumab (Evenity[®]▼)
- tralokinumab (Adtralza[®]▼)

Nouveautés en oncologie

- chlorméthine (Ledaga[®])

Suppressions et interruptions de commercialisation (>1 an)

- ambroxol comprimés (Surbronc[®])
- gonadotrophine chorionique (Pregnyl[®])
- lorazépam injectable (Temesta[®])
- phénazopyridine (Uropyrine[®])
- tiapride injectable (Tiapridal[®])

Autres modifications

- Modifications de remboursement
- Direct Healthcare Professional Communications
- Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

PHARMACOVIGILANCE

Aggravation du phénomène de Raynaud lors de l'utilisation d'anti-CGRP en prophylaxie de la migraine

Les anti-CGRP (anticorps monoclonaux anti-CGRP) sont de nouveaux médicaments pour la prophylaxie de la migraine. Une étude de cohorte récente met en évidence des complications potentiellement graves chez des patients présentant un phénomène de Raynaud (ou des facteurs de risque du phénomène de Raynaud) et traités par des anti-CGRP.

Ce mois-ci dans les Folia

Dans ce numéro des Folia, nous consacrons une place importante aux anticorps monoclonaux qui neutralisent le SARS-CoV-2 et qui pourraient réduire le risque de progression vers une forme grave de la maladie chez des patients à risque. Des données de la littérature récente sont présentées, ainsi que les recommandations de l'OMS et de l'Agence européenne des médicaments (EMA).

Dans le traitement de la COVID-19, à côté des anticorps monoclonaux injectables, des médicaments antiviraux oraux sont développés tels le molnupiravir ou l'association PF-07321332-ritonavir. Si ces traitements sont porteurs d'espoir, il ne faut pas que l'urgence sanitaire réduise la démonstration de preuves d'efficacité ; *« il faut des preuves et pas de l'optimisme »*.

Une Cochrane Review récente revoit la place des inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS), en particulier de la dapoxétine, dans l'indication d'éjaculation prématurée primaire. Cette revue souligne aussi les effets indésirables fréquents.

Nous présentons le module e-learning consacré aux antibiotiques sur notre plateforme Auditorium : « Antibiothérapie des infections cutanées et urogénitales ? Le guide BAPCOC, une aide précieuse ! ».

Nous indiquons les changements concernant le remboursement de certains analgésiques dans les douleurs chroniques depuis le 1^{er} janvier.

ISRS contre l'éjaculation prématurée

Une *Cochrane Review* de plusieurs RCT conclut que les ISRS sont plus efficaces que le placebo dans l'éjaculation prématurée, mais sont associés à un plus grand taux d'abandon en raison d'effets indésirables. Les résultats concernent seulement une population sélectionnée d'hommes souffrant d'éjaculation prématurée primaire (c.-à-d. présente depuis le début de leur vie sexuelle). En raison des lacunes méthodologiques des études disponibles, de la courte durée du suivi et de l'absence d'analyse comparative avec d'autres traitements, cette *Cochrane Review* n'a qu'une utilité limitée pour la pratique clinique.

- Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont connus pour provoquer une perte de libido ou des troubles de l'érection. C'est précisément en raison de ces effets indésirables qu'ils sont utilisés dans l'éjaculation prématurée, pour retarder l'éjaculation.
- Dans les Folia de janvier 2019, nous avons déjà souligné le rapport bénéfice/risque douteux de la dapoxétine, le seul ISRS enregistré en Belgique dans le traitement de l'éjaculation prématurée chez l'homme adulte. La dapoxétine doit être administrée uniquement comme traitement « à la demande », environ 1 à 3 heures avant une activité sexuelle prévue¹. Outre les effets indésirables associés aux ISRS en général (notamment nausées, diarrhée, céphalées, agitation, vertiges, voir Répertoire, chapitre 10.3.1.1), la dapoxétine est également associée à un risque dose-dépendant d'hypotension orthostatique et de syncope.
- Une nouvelle *Cochrane Review* de plusieurs RCT contrôlées par placebo² a évalué le profil d'efficacité et d'innocuité des ISRS (prise quotidienne ou selon les besoins) chez des hommes adultes souffrant d'une éjaculation prématurée sans cause organique depuis le début de leur vie sexuelle (éjaculation prématurée primaire ou innée). La *Review* n'incluait pas les études portant sur l'éjaculation prématurée secondaire ou acquise.

Résultats de la *Cochrane Review*

- Les auteurs ont choisi l'amélioration subjective et la satisfaction du patient comme critères d'évaluation primaires pour la méta-analyse de l'efficacité, mais ces critères n'ont été rapportés que dans très peu d'études. Les résultats de la méta-analyse concernent essentiellement la dapoxétine (études qui duraient généralement 12 semaines). Les ISRS se sont avérés plus efficaces que le placebo sur les critères d'évaluation primaires « amélioration selon le participant » (RR 1,92 ; degré de certitude modéré) et « satisfaction des rapports sexuels » (RR 1,63 ; degré de certitude modéré). Le sentiment de contrôle sur l'éjaculation était un critère d'évaluation secondaire (RR 2,29 ; degré de certitude modéré). Le temps de latence de l'éjaculation intravaginale (« *intravaginal ejaculatory latency time* » ou IELT) a été rapporté dans beaucoup plus d'études, mais ne constituait pas un critère d'évaluation primaire dans la *Cochrane Review*. L'éjaculation pouvait être retardée d'environ 3 minutes avec un ISRS par rapport au placebo (faible degré de certitude).
- Le traitement par ISRS était plus fréquemment abandonné en raison d'**effets indésirables** par rapport au placebo (critère d'évaluation primaire, faible degré de certitude).
- Les études présentaient plusieurs **lacunes méthodologiques** et un biais de publication ne peut être exclu.

Discussion

Quelques réflexions concernant cette *Cochrane Review* :

- Les études incluses dans cette *Cochrane Review* ne concernent que les hommes dont les symptômes sont présents depuis le premier rapport sexuel. Chez les hommes dont les symptômes sont apparus plus tard, le problème sous-jacent doit être traité, estiment les auteurs.
- Seul un nombre limité d'études donnait des informations suffisantes pour l'analyse des critères d'évaluation primaires concernant l'efficacité.
- Les auteurs ne fournissent pas d'informations sur les effets indésirables graves, tels que les syncopes sévères, ni sur le nombre de participants qui abandonnent le traitement pour d'autres raisons que les effets indésirables. Selon une étude observationnelle, le taux d'abandon peut atteindre près de 80 % après six mois. L'abandon s'expliquait notamment par la déception liée à l'incurabilité de l'éjaculation prématurée et l'obligation de prendre la dapoxétine lors de chaque rapport sexuel, les effets indésirables et l'efficacité limitée (voir les Folia de janvier 2019).
- La *Review* ne fournit aucune information sur le rapport bénéfice/risque des ISRS par rapport à une approche non-médicamenteuse, ou par rapport à d'autres médicaments étudiés dans l'éjaculation prématurée (clomipramine, inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, tramadol, anesthésiques locaux³).

Le **CBIP reste d'avis**, comme énoncé dans les Folia de janvier 2019, que la dapoxétine a une place tout au plus limitée dans la prise en charge de l'éjaculation prématurée. Ceci vaut également pour les autres ISRS (utilisés en *off-label*). Le CBIP est d'avis que les médecins doivent informer le patient des incertitudes et des risques liés à un tel traitement, et en discuter avec lui.

Sources

1 Prigily®. Résumé des Caractéristiques du Produit (consulté le 12/10/2021)

2 Sathianathen NJ, Hwang EC, Mian R, Bodie JA, Soubra A, Lyon JA, Sultan S, Dahm P. Selective serotonin re-uptake inhibitors for premature ejaculation in adult men. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 3. Art. No.: CD012799. DOI: 10.1002/14651858.CD012799.pub2

3 Bouma J, De Boer JJ, De Jong J, et al. NHG-Standaard seksuele klachten (M87). Nederlands Huisartsen Genootschap november 2015, versie 2.0.
<https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/seksuele-klachten>

Remerciements aux experts

Les Folia sont édités sous la responsabilité du CBIP. Les rédacteurs en chef sont assistés par les membres du Comité de rédaction et de nombreuses autres personnes. Lors de la préparation des articles, ceux-ci sont régulièrement revus par des experts. Nous les remercions ainsi que tous les collaborateurs de la rédaction.

Nous remercions particulièrement les experts suivants qui nous ont envoyé leurs commentaires en 2021: H Beele, M Berliere, K Boussey, M Danckaerts, T De Backer, J de Hoon, A Denis, M De Pauw, J Devulder, R El Tahry, P Emmery, L Gilissen, S Kiridis, G Leroux-Roels, J Longueville, N Maenhaut, U Maniewski, B Morlion, M-C Nassogne, P Neven, K Paemeleire, W Peetermans, J Schoenen, J Steyaert, P Van Damme, M Van De Casteele, N Vandenbussche, S van Wessel, R Westhovens.

Nous espérons qu'ils ne seront pas offensés si toutes leurs suggestions n'ont pas été retenues. Nous vous prions de nous excuser en cas d'omission éventuelle.

Les rédacteurs en chef Prof. Dr. T Christiaens, Prof. Dr. JM Maloteaux.

Bon à savoir

COVID-19 : concernant les antiviraux oraux molnupiravir et PF-07321332+ritonavir : aucune étude publiée pour le moment (situation au 06/12/21)

Les médias ont beaucoup parlé des antiviraux oraux contre la COVID-19, le molnupiravir et l'association PF-07321332 + ritonavir. Que savons-nous à leur sujet pour le moment ?

- Pour chacun de ces deux antiviraux, l'Agence européenne des médicaments (EMA) fait référence à une étude randomisée, contrôlée par placebo, menée chez des patients non hospitalisés présentant une forme légère à modérément sévère de COVID-19 et à risque de développer une forme sévère, dont les résultats intermédiaires montrent un effet positif sur le risque d'hospitalisation ou de décès. **Les résultats de ces études ne sont pas disponibles en détail et n'ont pas été examinés par des pairs, ni été publiés** (situation au 06/12/21).
- **Molnupiravir (Lagevrio®)**
 - Le métabolite actif du molnupiravir, le N-hydroxy-cytidine triphosphate, est incorporé dans l'ARN viral et bloque ainsi la réplication virale.
 - L'étude ayant évalué le molnupiravir est l'étude MOVE-OUT (étude de phase II/III). Le communiqué de presse initial de la firme, qui faisait état d'une réduction de 50% du risque « d'hospitalisation ou de décès » par rapport au placebo, a depuis été révisé. Le dernier communiqué de presse de la firme (26/11/2021) parle d'une réduction de 30% du risque : la réduction du risque n'est donc pas aussi grande que ce qui avait été annoncé initialement. Il convient également de mentionner qu'une étude avec le molnupiravir chez des patients hospitalisés (étude MOVE-IN) a été arrêtée prématurément au printemps 2021 parce qu'un bénéfice clinique dans cette population de patients était considéré comme peu probable (communiqué de presse 15/04/21).
 - Le molnupiravir n'est actuellement **pas autorisé au sein de l'Union européenne**. Une demande d'autorisation est en cours d'évaluation auprès de l'Agence européenne des médicaments (EMA), pour une utilisation chez les patients non hospitalisés présentant une forme légère à modérément sévère de COVID-19 et à risque de développer une forme grave (situation au 06/12/21). L'EMA a publié un avis le 19/11/21 pour assister les États membres qui décideraient d'utiliser le molnupiravir avant l'octroi d'une autorisation. L'EMA a publié une sorte de RCP « provisoire », même si les données d'étude devront par la suite être nuancées, voire ajustées, en fonction des données finales (voir ci-dessus, concernant le dernier communiqué de presse de la firme).
- **PF-07321332 + ritonavir (Paxlovid®)**
 - Le PF-07321332 est un inhibiteur de protéase du SARS-CoV-2 et bloque ainsi la réplication virale. Le ritonavir (également un inhibiteur de protéase, mais non actif contre le SARS-CoV-2) y est associé, à faible dose, pour ralentir le métabolisme du PF-07321332.
 - Cette association n'est actuellement **pas autorisée au sein de l'Union européenne** et aucune demande d'autorisation n'est en cours d'évaluation (situation au 06/12/21). L'EMA a annoncé le 19/11 qu'elle préparait un avis pour assister les États membres qui décideraient d'utiliser cette association avant l'octroi d'une autorisation.
 - L'étude ayant évalué le PF-07321332 + ritonavir est l'étude EPIC-HR : seul un communiqué de presse de la firme est disponible (05/11/21).

Commentaire du CBIP

Les antiviraux oraux présentent l'avantage, par rapport aux anticorps monoclonaux administrés par voie intraveineuse, de pouvoir être utilisés plus largement en contexte ambulatoire. Cependant, on ne dispose pas encore des données nécessaires pour évaluer correctement l'efficacité et l'innocuité du molnupiravir et de l'association PF-07321332+ritonavir. Les auteurs de l'éditorial du BMJ *Safety and efficacy of antivirals against SARS-CoV-2. We need evidence not optimism* (28/10/21)¹ soutiennent que les médicaments antiviraux contre la COVID-19 devraient être autorisés et utilisés sur la base de preuves, et non d'optimisme. Les auteurs soulignent également que le prix de ces médicaments n'a pas été rendu public. Ils rappellent également les expériences passées avec le VIH, où l'utilisation d'antiviraux en monothérapie avait entraîné le développement de résistances. Le rédacteur en chef du BMJ note également, dans un éditorial intitulé *Covid 19: Why we need a global pandemic treaty* (02/12/21), que l'on assiste aujourd'hui à une fixation inquiétante et coûteuse sur les médicaments antiviraux, dont l'efficacité n'est pas suffisamment prouvée à l'heure actuelle.

Le CBIP souligne que la recherche urgente de médicaments contre la COVID-19 ne doit pas nous faire oublier les principes de la pharmacothérapie rationnelle (voir également la déclaration de l'*International Society of Drug Bulletins*, organisation à laquelle le CBIP est également affilié : COVID-19 and the quest for drugs and vaccines: Statement from the International Society of Drug Bulletins (04/04/2020).

Sources spécifiques

1. Sidebottom DB, Smith DD en Gill D. Safety and efficacy of antivirals against SARS-CoV-2. Editorial. BMJ 2021;375:n2611. Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n2611> (28/10/21)
2. Godlee F (editor in chief). Covid 19: Why we need a global pandemic treaty. Editor's Choice. BMJ 2021;375:n2963. Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n2963> (02/12/21)

Bon à savoir

COVID-19: Anticorps monoclonaux (AcM) neutralisant le SARS-CoV-2 : lesquels sont autorisés et/ou disponibles en Belgique au 1/12/2021, et quelle est leur place actuelle ? [Mise à jour du 6/1/22]

Cet article fournit des informations sur les **anticorps monoclonaux (AcM) dirigés contre la protéine Spike du virus SARS-CoV-2**. Quels sont les AcM neutralisant le SRAS-CoV-2 autorisés et/ou disponibles en Belgique au 1/12/21, et comment sont-ils positionnés actuellement dans quelques sources importantes ?

Quels sont les AcM neutralisant le SARS-CoV-2 autorisés et/ou disponibles en Belgique au 1/12/21 ?

- À l'heure actuelle, deux AcM sont autorisés au niveau européen : casirivimab + imdévimab (Ronapreve®) et regdanvimab (Regkirona®).^{1,3} Ces AcM ne sont pas disponibles en Belgique actuellement. Ronapreve® a été disponible ces derniers mois en Belgique, à des conditions strictes, mais les stocks sont épuisés (situation au 09/12/21 ; communication avec l'AFMPS). Ronapreve® et Regkirona® sont indiqués en traitement de la COVID-19 chez les patients ne nécessitant pas d'oxygénothérapie mais à risque de développer une forme sévère. Ronapreve® est également indiqué en « prévention de la COVID-19 » [prophylaxie post-exposition (PEP) et prophylaxie pré-exposition (PrEP), voir plus loin dans ce texte].
- Un autre AcM, le **sotrovimab (Xevudy®)**, n'est **pas autorisé**, mais l'Agence européenne des médicaments (EMA) a publié un avis le 21/05/21 pour soutenir les États membres qui décideraient d'utiliser le sotrovimab avant l'octroi de l'autorisation. L'EMA a publié une sorte de RCP « provisoire », en mentionnant comme groupe cible les patients COVID-19 qui ne nécessitent pas d'oxygénothérapie mais à risque de développer une forme grave. Une demande d'autorisation est en cours d'évaluation à l'EMA. Le sotrovimab est actuellement disponible en Belgique à des conditions strictes, à usage hospitalier [situation au 09/12/21 ; source : communication avec l'AFMPS et arrêté ministériel du 28/09/21 (publié le 04/10/21)]. **[Mise à jour 6/01/22 : le sotrovimab (Xevudy®) a été autorisé au niveau européen le 17/12/21 (EMA : EPAR sotrovimab (Xevudy®)).]**

Quelle est la place actuelle des anticorps neutralisant le SARS-CoV-2 dans le traitement et la prévention de la COVID-19 ?

Voici comment ces anticorps monoclonaux contre la COVID-19 sont positionnés actuellement dans quelques sources importantes.

- Traitement de la COVID-19 :**
 - D'après la recommandation belge *Interim clinical guidance for adults with suspected or confirmed COVID-19 in Belgium (november 2021, version 24)*, disponible sur le site Web de Sciensano, les AcM neutralisant le SARS-CoV-2 (tels que le casirivimab + imdévimab, le regdanvimab, le sotrovimab) peuvent être envisagés sur une base individuelle chez les patients présentant une forme légère à modérément sévère de COVID-19 et étant à haut risque de développer une forme sévère. Ceci à condition que ces médicaments puissent être administrés peu après l'infection et de préférence chez les patients ayant un test sérologique négatif. L'attention est attirée sur le fait que ces médicaments sont peu documentés chez les patients immunodéprimés (ndlr : qui constituent pourtant un groupe cible important) et les patients vaccinés.
 - Voici ce que disent les auteurs de la *Cochrane Review sur les anticorps neutralisant le SARS-CoV2 en traitement de la COVID-19** (version 02/09/21).
 - Chez les patients *non hospitalisés présentant une forme légère de COVID-19*, le casirivimab + imdévimab et le regdanvimab pourraient réduire (*may reduce*) l'incidence des hospitalisations et des décès par rapport au placebo. Le sotrovimab pourrait réduire (*may reduce*) le besoin d'oxygène ; aucune déclaration ne peut être faite quant à l'effet du sotrovimab sur la mortalité.
 - Chez les *patients hospitalisés atteints de formes modérées à sévères de COVID-19*, le casirivimab + imdévimab (ajouté aux « soins usuels ») a probablement peu ou pas d'effet sur la mortalité ou le besoin de ventilation artificielle par rapport aux « soins usuels » seuls. La *Cochrane Review* ne dit rien sur le regdanvimab et le sotrovimab dans cette population.
 - Les auteurs sont critiques. Le degré de certitude (*certainty of evidence*) concernant l'effet bénéfique des AcM (y compris le casirivimab + l'imdévimab, le regdanvimab et le sotrovimab) sur un certain nombre de critères d'évaluation prédéfinis (mortalité globale aux jours 30 et 60, progression clinique, hospitalisation) est évalué comme étant faible (*low certainty evidence*) chez les patients non hospitalisés, et comme étant très faible à modéré (*very low to moderate certainty evidence*) chez les patients hospitalisés. Les auteurs considèrent que **les preuves actuelles sont insuffisantes pour tirer des conclusions significatives sur l'utilisation de ces médicaments en traitement de la COVID-19**. Des études complémentaires sont nécessaires, ainsi que des données à plus long terme des études existantes, pour confirmer les résultats initiaux d'un effet positif éventuel sur les hospitalisations et les décès, et pour comprendre comment les nouveaux variants du virus influencent l'efficacité de ces AcM. La *Cochrane Review* est accessible gratuitement.

- Dans la *living WHO guideline on drugs for COVID-19*⁶ (update 5, **24 septembre 2021**), l'OMS formule une « recommandation conditionnelle » pour l'utilisation du casirivimab + imdévimab chez les patients COVID non gravement malades présentant « le plus haut » risque d'hospitalisation, tout en soulignant la disponibilité limitée de ces médicaments et le bénéfice très limité obtenu chez les patients à faible risque. En l'absence d'une définition validée des « patients à plus haut risque d'hospitalisation », l'OMS donne comme caractéristiques typiques : le fait de ne pas être vacciné, un âge avancé, l'immunodéficience et/ou une maladie chronique (comme le diabète). Le guideline de l'OMS donne également une « recommandation conditionnelle » pour l'utilisation du casirivimab + indevimab chez les patients COVID-19 séronégatifs et gravement malades. La *living WHO guideline* ne dit rien sur le regdanvimab ou le sotrovimab.
- **Prévention de la COVID-19 [prophylaxie post-exposition (PEP) et prophylaxie pré-exposition (PrEP)] :**
 - La place des AcM dans la prévention après un contact à haut risque de COVID-19 n'est pas claire.
 - La recommandation belge *Interim clinical guidance for adults with suspected or confirmed COVID-19 in Belgium* (novembre 2021) ne dit rien sur la place des AcM dans ces indications. La *Cochrane Review* mentionnée plus haut a exclu les études sur la prophylaxie par AcM.
 - Le SWAB néerlandais⁷ conclut qu'à l'heure actuelle, la PrEP ou la PEP par anticorps monoclonaux n'est pas conseillée.
- **Effets indésirables** : des réactions anaphylactiques et des réactions liées à la perfusion ont été rapportées.
- On ne dispose pas de données concernant leur usage chez l'enfant et la femme enceinte.
- **Voie d'administration** : perfusion i.v. Selon le RCP, le casirivimab + imdévimab peut également être administré par injection s.c. lorsque l'administration i.v. n'est pas possible.

Sources spécifiques

1. EMA: COVID-19: EMA recommends authorisation of two monoclonal antibody medicines. News 11/11/21
2. EMA: EPAR casirivimab + imdevimab (Ronapreve®)
3. EMA: EPAR regdanvimab (Regkironar®)
4. Kreuzberger N, Hirsch C, Chai KL et al. DOI: 10.1002/14651858.CD013825.pub2. De Cochrane-review zal worden bijgewerkt in functie van nieuwe evidentie
5. Weinreich D.M., Sivapalasingam S., Norton T. et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2108163
6. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ* 2020; 370:m3379. Doi: <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m3379> (Published 04 September 2020). Update 5, 24 september 2021. Zie ook website WHO
7. SWAB. Website SWABhoofdstuk 4.1.5
8. O'Brien M.P., Forleo-Neto E., Musser B.J. et al. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 385:1184-95 DOI: 10.1056/NEJMoa2109682

Bon à savoir

COVID-19: Vaccination contre la COVID-19 des enfants de 5 à 11 ans: le Conseil supérieur de la Santé et le Comité consultatif de Bioéthique recommandent fortement la vaccination des enfants présentant des comorbidités

Le **Conseil supérieur de la Santé (CSS)**¹ a publié le 17/12/21 son avis au sujet de la **vaccination contre la COVID-19 des enfants de 5 à 11 ans** en Belgique. L'avis concerne la vaccination avec le vaccin Pfizer (Comirnaty®), le seul vaccin contre la COVID-19 approuvé dans l'Union européenne pour utilisation dans cette tranche d'âge (EMA, 25/11/21).²

En outre, le **Comité consultatif de Bioéthique en Belgique**³ a également publié le 17/12 un avis préliminaire sur la vaccination des 5 à 11 ans.

- Tant le CSS que le Comité consultatif de Bioéthique **recommandent fortement la vaccination des enfants de 5 à 11 ans présentant des comorbidités (maladies sous-jacentes)**. Le CSS recommande également la vaccination des enfants ayant des contacts rapprochés avec des personnes à risque élevé.
- Pour les enfants de **5 à 11 ans sans comorbidités**, une vaccination généralisée n'est actuellement pas préconisée: le CSS estime que la vaccination peut être "proposée", et doit s'effectuer "sur une base individuelle et volontaire par l'enfant, les parents ou le tuteur légal de l'enfant".
- Les avis présentent les arguments pour décider de vacciner ou non ces jeunes enfants, alors qu'il reste de nombreuses incertitudes, surtout alors que le variant Omicron deviendra dominant d'ici quelques semaines. Nous en mettons quelques-unes en exergue ci-dessous.
 - Chez des enfants en bonne santé, le risque de COVID-19 sévère est très faible. Dans de très rares cas, un syndrome inflammatoire multisystémique (MIS-C, *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children*) se manifeste. Il est généralement traité efficacement en milieu hospitalier à l'aide de médicaments anti-inflammatoires. Il n'y a pas encore suffisamment de données au sujet du syndrome de "COVID long" chez l'enfant. Les enfants présentant des comorbidités courent un risque accru de prise en charge aux soins intensifs en raison de la COVID-19.
 - L'impact d'un taux de vaccination élevé chez les jeunes enfants par rapport à l'accélération du taux de vaccination des adolescents et des adultes sur la propagation du virus dans la communauté et sur l'incidence d'hospitalisation et de décès liés à la COVID-19 n'est pas clair, surtout dans le contexte de la progression du variant Omicron. Il existe un certain nombre de données indirectes qui ne peuvent que susciter des hypothèses.
 - Chez les enfants de 5 à 11 ans, le vaccin Pfizer induit une bonne réponse immunitaire et a fait preuve d'une bonne protection contre l'apparition de la COVID-19, avec un profil d'innocuité favorable, mais les données ne concernent qu'un nombre limité d'enfants et une durée de suivi limitée. Il n'existe actuellement pas de données sur la protection par la vaccination contre l'apparition du MIS-C. Il n'est pas clair si l'immunité acquise après la maladie offre une protection meilleure et plus durable que l'immunité suscitée par la vaccination.
 - Nous ne disposons que de très peu de données sur les éventuels effets indésirables rares (comme la myo- ou la péricardite ?). Ces données sont surveillées en continu et les données de programmes de vaccination dans d'autres pays apporteront plus de clarté.
 - En outre, comme pour la vaccination des enfants plus âgés, des adolescents et des adultes, des incertitudes demeurent au sujet de la protection apportée par le vaccin COVID-19 contre le variant Omicron.
- Remarque : il n'y a pas de données sur l'administration simultanée de vaccins du schéma de vaccination de base et du vaccin COVID-19. Le CSS estime que d'autres vaccins peuvent être administrés simultanément, bien qu'il souligne que la priorité doit toujours être accordée aux vaccins du schéma de vaccination de base.

Sources spécifiques

¹ Conseil supérieur de la Santé Vaccination contre la COVID-19 des enfants âgés de 5 à 11 ans en Belgique. Avis 9680. 17/12/21.

² EMA. Comirnaty COVID-19 vaccine: EMA recommends approval for children aged 5 to 11 News 25/11/21. Zie ook EPAR Comirnaty

³ Comité consultatif de Bioéthique. Avis par lettre n° 11 du 17 décembre 2021 du Comité consultatif de Bioéthique au sujet des défis éthiques d'une vaccination COVID 19 chez des enfants de 5 à 11 ans.

⁴ Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. NEJM, online 09/11/21 DOI: 10.1056/NEJMoa2116298

Bon à savoir

Douleurs chroniques: changement pour le remboursement de certains analgésiques à partir du 1er janvier 2022

À partir du 1er janvier 2022, les autorisations annuelles de remboursement des analgésiques dans le cadre de douleurs chroniques ne seront plus valables (basées sur l'arrêté de 2007). Les analgésiques en question sont marqués du symbole "Chr" sur notre site web.

La demande pour le remboursement des analgésiques, chez les patients souffrant de **douleurs chroniques**, se fera uniquement sur base du chapitre IV (paragraphe 5460000, catégorie b) [communiqué INAMI, 17/11/21]¹.

Cette mesure de l'INAMI signifie en pratique que les spécialités qui étaient désignées par la mention "Chr" (quelques petits conditionnements à base de paracétamol et quelques spécialités à base de paracétamol + codéine) **ne sont plus** remboursées à partir du 01/01/2022. Tous les analgésiques remboursés selon le chapitre IV (paragraphe 5460000, catégorie b) sont des monopréparations de paracétamol en grands conditionnements, faisant partie de la catégorie des "médicaments les moins chers" (affichés sur fond vert clair sur le site Web du CBIP). Rappelons qu'aussi certaines préparations magistrales sont remboursées dans le cadre de douleurs chroniques, après avis favorable du médecin-conseil de l'organisme-assureur. Il s'agit de préparations d'acide acétylsalicylique, de caféine, de chlorhydrate de dextropropoxyphène, de codéine, de codéine phosphate, de paracétamol, prescrites séparément ou en association.

En pratique pour le médecin:

- Le médecin doit adapter la prescription des patients, qui utilisent encore un analgésique remboursé sur base d'une autorisation annuelle (symbole "Chr"), aux spécialités remboursables par le système selon le chapitre IV (paragraphe 5460000). Pour la liste des spécialités concernées, voir le communiqué de l'INAMI.
- Le médecin doit introduire une nouvelle demande auprès du médecin-conseil de la mutualité (un lien vers le formulaire de demande apparaît lorsque vous cliquez sur le symbole " " au niveau de la spécialité dans le Répertoire). Le remboursement n'est octroyé qu'après accord préalable du médecin-conseil.
- Il n'y a pas de changement pour les patients qui utilisent un analgésique déjà remboursé selon le chapitre IV (paragraphe 5460000).
- L'autorisation via le chapitre IV (paragraphe 5460000) a une durée de validité illimitée.

En pratique pour le patient:

- Le patient, dont l'autorisation de remboursement actuelle a une durée limitée à un an, doit consulter son médecin avant le 1^{er} janvier 2022.
- En passant à une spécialité remboursée selon le chapitre IV (paragraphe 5460000), le patient bénéficiera d'une meilleure intervention: remboursement de 75% du prix public au lieu de 20%.

Sources spécifiques

¹ INAMI. Douleurs chroniques : Un remboursement des antidouleurs plus avantageux et plus simple à partir du 1er janvier 2022. Site web INAMI

Bon à savoir

Le Répertoire “édition 2022” : plusieurs chapitres en ligne mis à jour

Comme annoncé, le Répertoire Commenté des Médicaments ne sera plus imprimé à partir de 2022. La révision annuelle du Répertoire peut donc désormais se faire plus progressivement, par étapes successives réparties sur l'année.

Une première série de chapitres vient d'être révisée et publiée en ligne. Il s'agit des chapitres: Système cardio-vasculaire, Système gastro-intestinal, Infections, Médicaments antitumoraux, Dermatologie, Anesthésie et Agents de diagnostic. Les autres chapitres suivront dans les mois à venir (en mars et en juin 2022).

Les textes introductifs de ces chapitres ont été mis à jour, comme chaque année, avec l'aide de nombreux experts. Vous trouverez de plus amples informations sur le contenu et la méthodologie des rubriques des différents chapitres dans l'Introduction du Répertoire (voir Intro.2. Guide d'utilisation du Répertoire).

Les principales nouveautés des chapitres mis à jour sont détaillées ci-dessous.

Bon à savoir

Consensus belge pour la contraception d'urgence

Suite au constat que les recommandations existant en Belgique concernant la contraception d'urgence n'étaient pas uniformes, divers organismes scientifiques et associations de professionnels de première ligne se sont concertés pour proposer un consensus sur la stratégie à adopter en cas de nécessité de contraception d'urgence.

Ce consensus a été validé par le CEBAM. Il est élaboré sous forme d'arbre décisionnel et propose des stratégies dans deux situations :

- en cas d'absence de contraception
- en cas d'oubli de contraception hormonale (contraception orale estroprogestative et progestative seule).

Il a pour but de répondre à ces deux questions :

- quel type de contraception d'urgence utiliser ?
- comment reprendre ou poursuivre une contraception hormonale?

Le consensus n'aborde pas la question de savoir quand une contraception d'urgence est nécessaire. Pour savoir quand une contraception d'urgence est nécessaire en cas d'oubli de pilule, nous référons au Tableau 6a "Conseil en cas d'oubli de la pilule contraceptive monophasique" du Répertoire.

Dans tous les cas où une contraception d'urgence est nécessaire, il faut de plus utiliser un préservatif jusqu'à la prise de 7 pilules consécutives.

Les informations dans notre Répertoire sont concordantes avec ce consensus, et l'organigramme y est inclus [voir Arbre décisionnel contraception d'urgence].

Voir aussi Recommandations contraception d'urgence 2021.

Des **formations à ce sujet sont prévues**, notamment sous forme de webinaires (voir ci-dessous en "plus d'info")

Nouvel e-learning : Antibiothérapie des infections cutanées et urogénitales ? Le guide BAPCOC, une aide précieuse !

Faut-il prescrire des antibiotiques pour une cystite aiguë ? Dans quels cas oui, dans quels cas non ? Et en cas de morsure ? Lesquels prescrire ? Et pour combien de temps ?

Il vous arrive parfois d'hésiter ? Alors ce nouvel e-learning est fait pour vous !

Ce module vous apprend :

- quelques principes de base sur le bon usage des antibiotiques
- où trouver les recommandations sur les infections urogénitales et cutanées dans le nouveau guide de la BAPCOC
- comment appliquer ces connaissances à plusieurs cas concrets.

Cet e-learning a été développé du point de vue du médecin généraliste, mais ne manquera pas d'intéresser aussi les pharmaciens !

Durée totale : 60 minutes.

Une accréditation est prévue pour les médecins et les pharmaciens d'officine.

Après une inscription unique, vous accédez gratuitement à toutes nos formations en ligne.

Informations récentes décembre 2021: nouveautés, suppressions, autres modifications

Nouveautés en médecine spécialisée

- acide bempédoïque et acide bempédoïque + ézétimibe
- lisdexamfétamine
- onasemnogène abéparovéc
- ozanimod
- romosozumab
- tralokinumab

Nouveautés en oncologie

- chlorméthine

Suppressions et interruptions de commercialisation (>1 an)

- ambroxol comprimés
- gonadotrophine chorionique
- lorazépam injectable
- phénazopyridine
- tiapride injectable

Autres modifications

- Modifications de remboursement: certains analgésiques en cas de douleur chronique et sémaglutide par voie orale
- 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).

Les infos récentes de ce mois de décembre prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 30 novembre. Les changements signalés après cette date seront repris dans les infos récentes du mois de janvier.

Nouveautés en médecine spécialisée

acide bempédoïque (Nilemdo®▼) et acide bempédoïque + ézétimibe (Nustendi®▼)

L'acide bempédoïque est le premier inhibiteur de l'ATP-citrate lyase, une enzyme qui intervient dans la synthèse hépatique du cholestérol. Il est commercialisé en monopréparation (**Nilemdo®**, chapitre 1.12.9) ou en association avec l'ézétimibe (**Nustendi®**, chapitre 1.12.10). Les deux spécialités ont pour indication le traitement de l'hypercholestérolémie primaire et de la dyslipidémie mixte de l'adulte, en association ou non avec une statine et/ou d'autres hypolipémiants, chez les patients chez qui on vise une diminution plus prononcée du LDL-cholestérol, ou en cas d'intolérance ou de contre-indication aux statines (synthèse du RCP).

Commentaire du CBIP

La place de l'acide bempédoïque dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie et du risque cardiovasculaire n'est pas encore claire. Bien qu'il diminue le taux de LDL-cholestérol, un effet bénéfique sur des critères d'évaluations cardiovasculaires n'a pas encore été démontré. Il faut être attentif au risque d'hyperuricémie et de goutte, ainsi qu'au risque de majoration des effets indésirables des statines en cas d'utilisation concomitante.

Efficacité

- L'acide bempédoïque n'a pas encore été évalué sur des critères forts (décès et événements cardiovasculaires). Une étude est attendue pour 2022.
- L'acide bempédoïque a diminué le LDL-cholestérol d'environ 17% après 12 semaines (critère primaire, résultat maintenu jusqu'à 52 semaines) dans 2 études versus placebo chez 3000 patients présentant majoritairement une athérosclérose avérée. Les patients recevaient déjà une statine à la dose maximale tolérée ou en association avec d'autres hypolipémiants.¹⁻⁴
- L'association acide bempédoïque + ézétimibe a été évaluée dans une étude à 4 bras de 12 semaines chez des patients avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, une athérosclérose avérée ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires. Les résultats sur le LDL-cholestérol pour l'association, l'acide bempédoïque, l'ézétimibe et le placebo étaient de respectivement -36%, -17%, -23%, +1,8%.^{2,5}

Innocuité

- Contre-indications
 - Grossesse, allaitement, administration concomitante de simvastatine à une dose supérieure à 40 mg.
 - Association acide bempédoïque + ézétimibe : aussi administration concomitante de statine en cas d'affection hépatique évolutive ou d'augmentation persistante des enzymes hépatiques.
- Effets indésirables
 - Acide bempédoïque : les plus fréquents (1-10%): hyperuricémie, douleur aux extrémités, anémie, augmentation des enzymes hépatiques, goutte.
 - Acide bempédoïque + ézétimibe : aussi constipation, perte d'appétit, céphalées, hypertension, toux, troubles gastro-intestinaux, sécheresse buccale, augmentation de la créatinine et des créatine kinases, myalgies, arthralgies, fatigue.
 - L'acide bempédoïque peut augmenter l'uricémie, avec un risque de crise de goutte chez les patients prédisposés.
 - Une étude de 24 semaines réalisée chez des patients intolérants aux statines a montré plus d'arrêts de traitements pour effets indésirables dans le groupe acide bempédoïque que dans le groupe placebo (18% vs 12%), bien qu'il y ait eu moins de symptômes musculaires (13% vs 16%).⁶
- Grossesse et allaitement : comme les autres hypolipidémiants, l'acide bempédoïque pourrait diminuer la production de dérivés du cholestérol nécessaires au développement du fœtus ou de l'enfant allaité.
- Interactions
 - Augmentation des concentrations plasmatiques des statines, avec un risque de myopathie.
- Précautions particulières
 - La fonction hépatique doit être évaluée en début de traitement, et régulièrement chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère. Il doit être interrompu si les transaminases sont trois fois supérieures à la limite supérieure de la norme. L'association acide bempédoïque + ézétimibe est déconseillée en cas d'insuffisance hépatique modérée.^{7,8}

Posologie : 1 comprimé p.j.

Coût : entre 245€ et 265€ pour 3 mois de traitement, non remboursé au 1^{er} décembre 2021.

lisdexamfétamine (Elvanse®)

La lisdexamfétamine (Elvanse® , chapitre 10.4., assimilé aux stupéfiants) a pour indication le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez les enfants à partir de 6 ans en cas de réponse insuffisante au méthylphénidate, sous la supervision d'un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant ou de l'adolescent (synthèse du RCP). La lisdexamfétamine est une prodrogue de la dexamphétamine, toutes deux utilisées depuis longtemps dans d'autres pays. En Belgique, la dexamphétamine est disponible en préparation magistrale.

Commentaire du CBIP

Comme pour les autres traitements médicamenteux du TDAH, les études sont majoritairement de courte durée et il existe peu d'études comparatives. La lisdexamfétamine pourrait être une option en cas d'efficacité insuffisante du méthylphénidate. La croissance, ainsi que l'état cardiovasculaire et psychique, doivent être surveillés pendant toute la durée du traitement. Il faut être attentif au risque de mésusage ou d'abus. Un article plus détaillé sera prochainement publié dans nos Folia.

Innocuité

- Contre-indications : traitement concomitant ou dans les 2 semaines précédentes avec un IMAO, hyperthyroïdie, agitation, maladie cardiovasculaire symptomatique, artériosclérose avancée, hypertension artérielle modérée, glaucome.
- Effets indésirables
 - Très fréquents ($\geq 10\%$) : diminution d'appétit et perte de poids, insomnie, céphalées, douleurs abdominales.
 - Fréquents (1-10%) : vertiges, somnolence, tachycardie, sécheresse buccale, troubles gastro-intestinaux, irritabilité, fatigue, pyrexie
 - Enfants : tics, labilité émotionnelle, agressivité, rash
 - Adolescents : anxiété, dépression, impatiences, tremblements, palpitations, dyspnée, nervosité.
 - Augmentation du rythme cardiaque et de la tension artérielle, cardiomyopathies. Des cas de morts subites ont été rapportés chez des enfants et adolescents, notamment en cas d'anomalies ou de troubles cardiaques.
 - Apparition ou aggravation de troubles psychiatriques, convulsions, troubles visuels.
 - Retard de croissance pendant le traitement.

- Interactions
 - Risque de crise hypertensive en cas d'association avec des IMAO.
 - Diminution de l'effet des antihypertenseurs.
 - Risque de syndrome sérotoninergique en cas d'association avec d'autres médicaments ayant des propriétés sérotoninergiques comme les ISRS et les ISRN (à propos du syndrome sérotoninergique, voir Intro 6.2.4).
 - Potentialisation de l'effet analgésique des opioïdes.
 - La lisdexamfétamine est un inhibiteur faible du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3).
 - Les médicaments modifiant le pH urinaire ont un effet sur l'élimination des amphétamines : l'acidification augmente leur élimination, tandis que l'alcalinisation la diminue.
- Précautions particulières
 - La **croissance**, l'**état cardiovasculaire** (y compris la tension artérielle) et l'**état psychique** doivent être surveillés pendant toute la durée du traitement.
 - Il faut être attentif au **risque de mésusage ou d'abus**. Les signes d'intoxication chronique sont : dermatose, insomnie, irritabilité, hyperactivité, trouble de la personnalité, psychose.
 - En cas d'insuffisance rénale sévère, la posologie ne peut pas dépasser 50 mg p.j.
 - L'arrêt brutal peut entraîner une fatigue extrême et un état dépressif⁹⁻¹²

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

Posologie : à partir de 20-30 mg p.j. à augmenter par paliers de 10 ou 20 mg chaque semaine (max 70 mg p.j.).

Coût : 80 à 105 € pour 30 comprimés, en fonction du dosage, non remboursé au 1^{er} décembre 2021.

onasemnogène abéparovéc (Zolgensma®▼)

L'**onasemnogène abéparovéc (Zolgensma®▼, chapitre 20.3, usage hospitalier)** est un médicament orphelin de thérapie génique permettant l'expression de la protéine de survie des motoneurons (SMN) humaine. Il a pour indication le traitement de certains types d'amyotrophie spinale 5q (synthèse du RCP).

ozanimod (Zeposia® ▼)

L'**ozanimod (Zeposia®▼, chapitre 12.3.2.4.3)**, comme le fingolimod et le siponimod, est un modulateur des récepteurs à la sphingosine-1-phosphate (S1P) à administration orale. Il a pour indication les formes actives de sclérose en plaques (SEP) récurrente-rémittente (synthèse du RCP). Sa place par rapport aux autres traitements de la SEP n'est pas claire. Il n'a été comparé que par rapport à l'interféron β -1, avec une efficacité supérieure sur le taux de rechutes, mais sans bénéfice supérieur sur la progression de l'invalidité à 6 mois. Certains effets indésirables rares sont potentiellement graves.

romosozumab (Evenity®▼)

Le **romosozumab s.c. (Evenity®▼ , chapitre 9.5.5.2.)** est un anticorps monoclonal humanisé qui inhibe la sclérostine, augmentant ainsi la formation osseuse et la production de matrice osseuse. Il a pour indication le traitement de l'ostéoporose sévère chez les femmes ménopausées (synthèse du RCP).

Commentaire du CBIP

Le romosozumab augmente la densité minérale osseuse (DMO) et diminue le risque de fractures (vertébrales et cliniques). Il s'est avéré être plus efficace que l'alendronate pour prévenir les fractures vertébrales et les fractures cliniques (vertébrales symptomatiques et non-vertébrales) et plus efficace que le téraparatide pour augmenter la DMO de la hanche totale. Les données de sécurité sont préoccupantes en raison des risques majorés d'événements cardiovasculaires graves et de décès dans certaines études. Au vu des données disponibles, la Haute Autorité de Santé (HAS)²¹ en France estime que le romosozumab est une nouvelle option thérapeutique à utiliser **uniquement** chez les patientes ménopausées de **moins de 75 ans**, atteintes d'ostéoporose sévère, avec un antécédent de fracture sévère et en l'absence d'antécédent de coronaropathie. Le romosozumab ne doit pas être utilisé chez les femmes ayant un antécédent d'infarctus du myocarde ou d'AVC. Il ne doit pas non plus être utilisé pour une durée de traitement supérieure à 12 mois. Etant donné les incertitudes quant à sa

tolérance, des données supplémentaires sont nécessaires afin d'établir sa balance bénéfique/risque. Il importe aussi de tenir compte de son prix puisque le romosozumab est plus coûteux que les alternatives disponibles dans le traitement de l'ostéoporose, y compris le dénosumab et le tériparatide.

Effacité

- Le romosozumab augmente la DMO et réduit le risque de fractures cliniques (vertébrales symptomatiques et non-vertébrales) et vertébrales versus placebo.
- Après un an, son effet sur la formation osseuse s'amenuise mais la réduction du risque de fractures se maintient lorsque le traitement avec le romosozumab est suivi d'un autre traitement anti-résorptif (p.ex. un biphosphonate ou le dénosumab). Dans l'étude principale versus placebo, le traitement a été suivi chez toutes les participantes par un traitement avec le dénosumab 60 mg une fois tous les 6 mois pendant 12 mois supplémentaires.
- L'essai versus placebo a été réalisé sur une population comptant seulement 40% de participantes avec un risque élevé de fractures.
- Le traitement séquentiel par le romosozumab suivi de l'alendronate a été démontré supérieur à l'alendronate seul en termes de réduction des fractures (vertébrales, vertébrales symptomatiques et non-vertébrales). La réduction du risque absolu de fractures non-vertébrales est toutefois faible.²²⁻²⁵
- Il a été montré que le romosozumab était supérieur au tériparatide pour augmenter la DMO (critère d'évaluation intermédiaire) chez les femmes ménopausées prétraitées par des bisphosphonates, au cours de la première année suivant la transition.²²⁻²⁵
- Il n'y a pas eu d'étude comparative versus dénosumab.

Innocuité

- Effets indésirables
 - Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 10\%$) sont rhinopharyngite et arthralgie.
 - Des réactions liées à l'hypersensibilité sont survenues chez 6,7% des patients.
 - Dans les études, une augmentation du nombre d'événements cardiovasculaires graves (infarctus du myocarde et AVC) a été observée chez les patients traités par romosozumab.^{28,29}
 - Il existe des données inquiétantes à prendre en compte suggérant une augmentation de la mortalité chez les plus de 75 ans.²⁹
 - Une hypocalcémie a été rapportée peu fréquemment (0,4% des patients).
 - Des effets osseux graves (ostéonécrose de la mâchoire, fracture fémorale atypique) ont également été rapportés.
- Contre-indications:
 - Antécédents d'infarctus du myocarde ou d'AVC
 - Hypocalcémie.
- Au vu des incertitudes sur la sécurité, l'EMA a imposé des mesures d'atténuation des risques²⁹ :
 - L'indication a été restreinte aux patientx à **risque élevé de fractures**
 - Le romosozumab est **contre-indiqué chez les patients ayant déjà subi un AVC ou une crise cardiaque.**
 - Un suivi de pharmacovigilance des effets cardiovasculaires graves par rapport aux autres médicaments de l'ostéoporose a été demandé.
- Les signes et symptômes d'une hypocalcémie doivent être surveillés. Les patients doivent être supplémentés de manière adéquate en calcium et en vitamine D avant et pendant le traitement. Les taux de calcium doivent être surveillés chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.²⁸
- Du matériel Risk Minimization Activities (RMA) est à disposition des professionnels de la santé.

Posologie : 210 mg (2 injections s.c.) une fois par mois, sans dépasser 12 mois. Une supplémentation adéquate en calcium et en vitamine D avant et pendant le traitement doit être mise en place.

Coût : 469,05 € par mois remboursé en b!

tralokinumab (Adtralza®▼)

Le **tralokinumab s.c. (Adtralza®▼)**, chapitre 12.3.2.2.) est un anticorps monoclonal humain qui se lie à l'interleukine-13 (IL-13) et inhibe son activité. Il a pour indication le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique (synthèse du RCP).

Commentaire du CBIP

Le tralokinumab a montré une efficacité pour réduire l'étendue et la gravité de la dermatite atopique après échec des corticostéroïdes topiques chez des patients atteints d'une maladie modérée à sévère. Il s'agit d'une alternative supplémentaire dans le traitement des dermatites atopiques modérées à sévères.

Le manque d'étude versus comparateurs actifs ainsi que le manque de recul sur son efficacité et sa sécurité à long terme nous ne permettent pas de conclure quant à sa place parmi les options thérapeutiques de la dermatite atopique. Son coût est très élevé.

Effacité

- L'efficacité a été étudiée en monothérapie ou en association aux corticostéroïdes topiques chez 1976 patients atteints d'une maladie modérée à sévère ayant préalablement présentés une réponse insuffisante aux corticostéroïdes topiques et candidats pour une thérapie systémique.
- Le tralokinumab en monothérapie et en association aux corticostéroïdes topiques a été efficace dans 3 RCT versus placebo pour réduire de manière cliniquement pertinente l'étendue et la gravité de la dermatite atopique, mesurée selon un score de « blanchiment » de la peau (score IGA) ou un score de surface et de sévérité de l'eczéma (score EASI) après 16 semaines de traitement (critère d'évaluation primaire).³⁰
- Seulement 50 à 60% des patients ayant obtenu une réponse satisfaisante après 16 semaines de traitement (score IGA 0 ou 1 (pas ou presque pas de lésions) et/ou réduction de 75% du score EASI) ont conservé ce bénéfice lorsque l'administration du tralokinumab en monothérapie (à un régime de 1x/2 semaines) a été prolongée de 36 semaines.
- Une proportion plus importante de patients (80% à 90%) a pu maintenir une réponse satisfaisante lorsque des corticostéroïdes topiques ont été appliqués conjointement à l'administration de tralokinumab. Toutefois, ceci a été évalué sur une période nettement plus courte de seulement 16 semaines supplémentaires.
- Dans les différentes études, seuls environ 40% des patients avaient déjà reçu un traitement antérieur par un immunosuppresseur systémique.
- La manque d'étude versus comparateur actif, ce qui aurait pu être bénéfique pour le positionnement du tralokinumab dans l'arsenal thérapeutique de la dermatite atopique, est à déplorer.

Innocuité

- Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 10\%$) sont des infections des voies respiratoires supérieures (23,4%). Des réactions au site d'injection, conjonctivites ou éosinophilies sont également fréquentes (1 à 10 %).
- Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés au cours du traitement par le tralokinumab³³

Posologie : dose initiale : 600 mg (4 injections s.c.), ensuite 300 mg (2 injections s.c.) toutes les 2 semaines. Le tralokinumab peut être utilisé avec ou sans corticostéroïdes topiques.

Coût : 1 233,28 €/ mois non remboursé au 1er décembre 2021.

Nouveautés en oncologie

chlorméthine (Ledaga®)

La **chlorméthine (Ledaga®** , chapitre 15.12., médicament orphelin) est un agent alkylant bifonctionnel du groupe des moutardes azotées. Elle a pour indication le traitement topique des lymphomes T cutanés de type mycosis fongoïde (synthèse du RCP).

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](http://afmps-pharmastatut.be).

ambroxol comprimés (Surbronc®)

L'**ambroxol** en comprimés (**Surbronc®**, chapitre 4.2.2.4.) n'est plus disponible sur le marché belge. L'utilité des mucolytiques et des expectorants en cas de toux n'est pas établie, ni chez l'enfant, ni chez l'adulte. D'autres expectorants et mucolytiques en comprimés restent disponibles (chapitre 4.2.2.).

gonadotrophine chorionique (Pregnyl®)

La **gonadotrophine chorionique humaine** (HCG) (**Pregnyl®**, chapitre 6.5.2.) est retirée du marché. Elle était utilisée dans le cadre de la procréation médicalement assistée, pour le déclenchement de l'ovulation, ou pour le soutien de la phase lutéale. La HCG biosynthétique (choriogonadotropine) est une alternative (chapitre 6.5.2.) mais son coût est beaucoup plus élevé.

lorazépam injectable (Temesta®)

Le **lorazépam injectable** (**Temesta®** , chapitre 10.1.1.) n'est plus disponible. L'administration intraveineuse lente de lorazépam constituait une option pour arrêter les convulsions en cas de crises tonico-cloniques prolongées (plus de 5 min). Le midazolam par voie intramusculaire ou buccale (chez l'enfant) est préféré. Le diazépam par voie intraveineuse ou rectale est une autre alternative toujours disponible (voir Folia de septembre 2015 et Folia de juin 2016). Les différentes formes orales y compris le lyophilisat Expidet® restent également disponibles.

phénazopyridine (Uropyrine®)

La **phénazopyridine** (**Uropyrine®**, chapitre 7.4.) n'est plus disponible sur le marché belge. Elle était proposée sans arguments pour le soulagement de divers symptômes (douleur, brûlure) au niveau du tractus urinaire.

tiapride injectable (Tiapridal®)

Le **tiapride injectable** (**Tiapridal®** , chapitre 10.2.3.) est retiré du marché. Il reste disponible par voie orale. Le tiapride est parfois utilisé, sans beaucoup de preuves, dans les états d'agitation psychomotrice, notamment dans l'éthylisme chronique. D'autres antipsychotiques injectables sont toujours disponibles.

Autres modifications

Modifications de remboursement

- À partir du 1^{er} janvier 2022, le remboursement de certains analgésiques pour les patients souffrant de douleurs chroniques sera simplifié. Les autorisations annuelles (A.R. du 03.06.2007) ne seront plus valables : les analgésiques en question sont indiqués sur notre site par le symbole "Chr". Seul le système de remboursement selon le Chapitre IV des médicaments (contrôle *a priori*, catégorie B), valable à vie, sera conservé. Ce système de remboursement unique sera plus avantageux à la fois pour le patient, pour le médecin et pour l'assurance soins de santé. Voir Bon à savoir du 1^{er} décembre 2021 et site de l'INAMI.
- Le **sémaglutide par voie orale** (**Rybelsus®**▼, chapitre 5.1.6), qui était déjà disponible via importation parallèle mais non remboursé, est maintenant commercialisé en Belgique et remboursé en a ! (100€ pour un mois de traitement). Concernant le positionnement du sémaglutide par voie orale, voir Folia juin 2021.

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:

- Lymphoseek® (tilmanocept) : kit 502 mg pour préparation radiopharmaceutique, prolongation temporaire de la durée de conservation.
- Visudyne® (vertéporfine) : restriction continue de l'approvisionnement jusqu'à la fin du 1^{er} trimestre 2022.
- Beovu® (brolucizumab) : mise à jour des recommandations pour réduire le risque d'inflammation intraoculaire.
- Sildénafil® (sildénafil) : ne peut pas être utilisé pour le retard de croissance intra-utérine.
- Prostin®, Pripidil®, Propess® (dinoprostone) : restriction d'utilisation et mise à jour des posologies et mises en garde. Ajout de recommandations sur les risque d'hyperstimulation et rupture utérine, et de mortalité fœtale/néonatale.

Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

Pour plus d'informations sur ces programmes, voir [Folia décembre 2019](#).

- Le daratumumab (Darzalex®▼ , chapitre 13.2.1) a été approuvé par l'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS) dans le cadre du programme médical d'urgence (*medical need*).
- La leriglitazone, non encore commercialisée, a été approuvée 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 : leriglitazone , daratumumab.

Sources spécifiques

- 1 Bempedoic Acid for Lowering LDL Cholesterol. Honigberg, M. C.; Natarajan, P. JAMA (2019 Jan 1) 322 (18): 1769-1771.
- 2 Bempedoic Acid (Nexletol) for Lowering LDL-Cholesterol .Med Lett Drugs Ther. 2020 Apr 6;62(1595):53-5
- 3 Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease. The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. Anne C. Goldberg, MD et al. JAMA. 2019;322(18):1780-1788. doi:10.1001/jama.2019.16585
- 4 Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. Ray, K. K. et al. Clear Harmony Trial. N Engl J Med (2019 Jan 1) 380 (11): 1022-1032.
- 5 Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. Christie M Ballantyne et al. Eur J Prev Cardiol. 2020 Apr;27(6):593-603. doi: 10.1177/2047487319864671. Epub 2019 Jul 29.
- 6 CLEAR Serenity Trial: More Clarity for the Future of Bempedoic Acid in Patients Unable to Take Statins? Xiaoming Jia, and Salim S. Virani. Journal of the American Heart Association. 2019;8:e012352. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012352>
- 7 Nilemdo®-Résumé des Caractéristiques du Produit
- 8 Nustendi®- Résumé des Caractéristiques du Produit
- 9 Elvanse®- Résumé des Caractéristiques du Produit
- 10 Prise en charge médicamenteuse et non médicamenteuse du TDA/H. Avis du Conseil Supérieur de la Santé n°9547. Mars 2021. https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/20210308_css-9547_tdah_vweb_0.pdf
- 11 Medicamenteuze behandeling bij kinderen en jongeren met ADHD. Zorgstandaard ADHD. Februari 2019. https://www.ggzstandaarden.nl/uploads/side_products/67bda2e7f344c55e2414f7008c5deb1a.pdf
- 12 Attention deficit hyperactivity disorder (update) [C] Evidence reviews for pharmacological efficacy and sequencing pharmacological treatment. NICE guideline NG87 Evidence review March 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng87/evidence/c-pharmacological-efficacy-and-sequencing-pdf-4783686303>
- 13 Zolgensma®, Résumé des Caractéristiques du Produit
- 14 Onasemnogène abéparvovec (Zolgensma®)-Des résultats encourageant à poursuivre l'évaluation, La Revue Prescrire, Aout 2021 ; 41(454) : 571-2
- 15 Zolgensma-Thérapie génique en dose unique contre l'amyotrophie spinale, Med Lett Drugs Ther, 2019 ; 43(9) : 65
- 16 Zeposia®-Résumé des Caractéristiques du Produit
- 17 Med Lett Drugs Ther. 2020 Aug 24;62(1605):132-4
- 18 Med Lett Drugs Ther. 2021 Mar 22;63(1620):42-8
- 19 Ozanimod for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. NICE guidance 2021.<https://www.nice.org.uk/guidance/ta706>
- 20 Ozanimod for multiple sclerosis. Aust Prescr 2021;44:65-6. First published 10 March 2021<https://doi.org/10.18773/austprescr.2021.013>
- 21 HAS- Commission de la transparence-Avis du 10 mars 2021-romosozumab première évaluationhttps://www.has-sante.fr/jcms/p_3243905/fr/evenity-romosozumab
- 22 Romosozumab for osteoporosis, Drug and Ther Bulletin, 2021; 59(11): 169
- 23 Romosozumab, Aust Prescr 2021;44 (3):109-10
- 24 Romosozumab (Evenity) dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique, Med Lett Drugs Ther, 2019 ; 43(5) : 35

- 25** Romosozumab - Evenity°. Ostéoporose postménopausique sévère : peut-être un surcroît de mortalité et d'accidents cardiovasculaires pour une efficacité peu différente de celle de l'acide alendronique, Rev Prescrire, 2020 ; 40 (445) : 814-815
- 26** K G Saag, J Petersen et al., Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis, N Engl J Med 2017; 377(15):1417-1427. doi: 10.1056/NEJMoa1708322.
- 27** B L Langdahl, C Libanati, et al., Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial, The Lancet, 2017; 390(10102): 1585-1594, DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31613-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31613-6)
- 28** Evenity®, Résumé des Caractéristiques du Produit
- 29** Romosozumab-EMA- EPAR-Assessment Report -Procedure No. EMEA/H/C/004465/0000 :https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evenity-epar-public-assessment-report_en.pdf
- 30** Tralokinumab-EMA-EPAR-Assessment Report-Procedure No. EMEA/H/C/005255/0000:https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adtralza-h-c-5255-0000-epar-assessment-report_en.pdf
- 31** A Wollenberg , A Blauvelt, et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2), Br J Dermatol, 2021 ; 184(3):437-449. doi: 10.1111/bjd.19574.
- 32** J I Silverberg , D Toth , et al. Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial Br J Dermatol, 2021 ;184(3):450-463. doi: 10.1111/bjd.19573.
- 33** Adtralza®, Résumé des Caractéristiques du Produit
- 34** Ledaga®, Résumé des Caractéristiques du Produit
- 35** Chlorméthine en gel-Ledaga°. Mycosis fongoiide : un alkylant cutané avec AMM, ce qui évite de recourir à des préparations magistrales, Rev Prescrire, 2018 ; 38(412): 100-102

Aggravation du phénomène de Raynaud lors de l'utilisation d'anti-CGRP en prophylaxie de la migraine

• Message clé

- Des anti-CGRP (anticorps monoclonaux anti-CGRP (*calcitonin gene-related peptide* ou peptide relié au gène calcitonine): érénumab, frémanezumab, galcanézumab) sont depuis peu disponibles pour la prophylaxie de la migraine en Belgique [Folia d'août 2021]. Une récente étude de cohorte signale un risque potentiellement accru de complications microvasculaires graves chez les patients présentant un phénomène de Raynaud (ou des facteurs de risque du phénomène de Raynaud) et utilisant des anti-CGRP.
- Les professionnels de la santé sont invités à signaler toute suspicion de cas au Centre de Pharmacovigilance (la division « Vigilance ») de l'AFMPS, sur www.notifieruneffetindesirable.be.

• En quoi cette étude est-elle importante ?

- Les anti-CGRP sont de nouveaux médicaments dont l'innocuité à long terme est encore peu documentée.
- Il existe une explication biologique au lien qui pourrait exister entre les anti-CGRP et le phénomène de Raynaud : le CGRP (peptide relié au gène calcitonine) a de puissants effets vasodilatateurs et un déficit en CGRP pourrait jouer un rôle important dans la physiopathologie du phénomène de Raynaud et de la sclérodémie.
- L'aggravation du phénomène de Raynaud n'est pas mentionnée comme effet indésirable dans le RCP.

• Protocole de l'étude

- Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective menée aux États-Unis sur 169 adultes ayant été traités avec un anti-CGRP, en prophylaxie de la migraine, entre mai 2018 et septembre 2020. Les critères d'inclusion étaient un diagnostic de migraine, un diagnostic de phénomène de Raynaud primaire ou secondaire et l'utilisation antérieure ou actuelle d'anti-CGRP.
- Les critères d'évaluation primaires étaient les complications microvasculaires (telles que l'aggravation du phénomène de Raynaud, l'ulcération digitale et la nécrose avec gangrène) survenant suite à l'exposition à l'anti-CGRP. Les patients étaient âgés en moyenne de 46 ans.

• Résultats en bref

- Neuf des 169 patients ont présenté des complications microvasculaires sous traitement par anti-CGRP.
- Cinq des neuf patients avaient un phénomène de Raynaud connu avant l'étude, dont trois étaient idiopathiques et deux secondaires à une sclérodémie. Les quatre autres patients ont eu un phénomène de Raynaud nouvellement diagnostiqué.
- Deux de ces neuf patients ont eu des complications graves. Le premier patient (avec sclérodémie connue) a eu une aggravation des télangiectasies du visage. Le second patient (sans antécédents de phénomène de Raynaud) a souffert d'une nécrose digitale nécessitant une amputation.

• Limites de l'étude

- Il se pourrait que la population étudiée soit de trop petite taille et la durée de suivi trop courte pour pouvoir détecter de manière fiable des complications microvasculaires.
- Le groupe traité n'a pas été comparé à un groupe témoin. Il est donc difficile de comparer : combien de patients souffriraient de complications microvasculaires suite à une évolution naturelle du phénomène de Raynaud ? Selon les études, un phénomène de Raynaud primaire ne semble toutefois pas être associé à des ulcérations digitales, ni à une évolution vers la sclérodémie ou à d'autres affections rhumatismales secondaires. En revanche, un phénomène de Raynaud secondaire évolue dans 50 % des cas vers des ulcérations digitales.
- L'utilisation d'une base de données médicales comme seule source de données peut avoir conduit à une sous-estimation des complications.
- Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective qui ne permet pas de démontrer une relation causale.

• Conclusion

- Chez les patients présentant un phénomène de Raynaud ou des facteurs de risque du phénomène de Raynaud, l'utilisation d'anti-CGRP (anticorps monoclonaux anti-CGRP (*calcitonin gene-related peptide* ou peptide relié au gène calcitonine)) pourrait provoquer ou aggraver des complications microvasculaires (progression de la maladie vers une forme plus grave, ulcérations digitales et nécroses). Des études complémentaires sont toutefois nécessaires, sur une population plus importante et avec un groupe témoin, pour pouvoir évaluer la pertinence clinique de ces résultats et la fréquence de cet effet indésirable.
- Etant donné la voie d'administration parentérale et la durée prolongée (quelques semaines) des effets de ces médicaments, il est probablement prudent de les éviter lorsque ces antécédents sont présents.

Sources

- Rédaction Prescrire. Erenumab et autres anti-CGRP : phénomènes de Raynaud. La Revue Prescrire 2021 ; 41:827
- Breen ID, Brumfiel CM, Patel MH, et al. Evaluation of the Safety of Calcitonin Gene-Related Peptide Antagonists for Migraine Treatment Among Adults With Raynaud Phenomenon. JAMA Netw Open. 2021;4(4):e217934. Published 2021 Apr 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.7934

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.