



Reçu le :
24 juillet 2015
Accepté le :
2 août 2015
Disponible en ligne
15 septembre 2015



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Info-médicaments

Drugs news

C. Lengellé, T. Bejan-Angoulvant, F. Beau-Salinas, A.P. Jonville-Béra*

↓ *Département de pharmacologie, hôpital Bretonneau, CHRU de Tours, 2, boulevard Tonnelé, 37044 Tours cedex 9, France*

1. Essais thérapeutiques et méta-analyses

1.1. Losartan : pas mieux que l'aténolol chez les enfants atteints du syndrome de Marfan

Le syndrome de Marfan est une maladie rare (1/5000), autosomique dominante, liée à une mutation du gène de la fibrilline, composant de la matrice extracellulaire. Le pronostic est lié à la dilatation progressive de la racine aortique pouvant conduire à une dissection et au décès du patient. Les bêta-bloquants sont le traitement de référence pour ralentir cette dilatation.

Dans cet essai clinique randomisé, les auteurs ont inclus 457 enfants et 151 jeunes adultes (moyenne 11 ans, maximum 25 ans), dont > 50 % avaient déjà reçu des bêta-bloquants et tous avaient une dilatation de l'aorte ascendante (diamètre aortique indexé à la surface corporelle > 3). Ces enfants ont été aléatoirement répartis entre un groupe traité par aténolol (0,5 à 4 mg/kg/j, dose moyenne 2,7 mg/kg/j) ou losartan (0,4 à 1,4 mg/kg/j, dose moyenne 1,3 mg/kg/j). Le suivi moyen a été de 3 ans. L'objectif était de montrer la supériorité du losartan par rapport à l'aténolol sur la prévention de la dilatation aortique mesurée à l'échographie cardiaque. L'étude a été non concluante, puisqu'il n'y a pas eu de différence entre les 2 groupes sur l'évolution du diamètre aortique. Les 2 traitements ont été associés à une diminution du diamètre aortique au cours du temps, mais l'aténolol a été plus efficace pour conserver le diamètre absolu de la racine aortique que le losartan, critère de jugement secondaire.

Les enfants ont présenté un peu plus d'effets indésirables liés au traitement par aténolol que par losartan ($p = 0,003$) : plus de vertiges, de dysgueusies, de nausées, de douleurs musculaires ou de crampes. La fréquence cardiaque moyenne de repos était plus basse de 9 batt/min sous aténolol, sans

différence significative entre les deux groupes pour la pression artérielle. En revanche, les enfants traités par losartan ont eu un peu plus d'événements graves comparativement à l'aténolol : dissection aortique (2 vs 0), chirurgie de la racine aortique (18 vs 10), décès (1 vs 0).

Il faut signaler l'importance de cet essai clinique à financement académique (National Heart, Lung, and Blood Institute et Food and Drug Administration). Ainsi, les bêta-bloquants (initialement propranolol, mais aussi l'aténolol) restent le traitement de référence permettant de ralentir la dilatation de la racine aortique chez les enfants ayant un syndrome de Marfan, le losartan constituant au mieux une alternative en cas de contre-indication ou d'effet indésirable.

NEJM 2014;371:2061-71.

1.2. Propranolol : efficace dans l'hémangiome infantile

Les hémangiomes infantiles sont des tumeurs des tissus mous fréquentes dans l'enfance (3 à 10 %). Ils apparaissent dans les 4 à 6 semaines après la naissance, se développent dans les 5 premiers mois de vie, se stabilisent puis involuent progressivement. Leur évolution est généralement bénigne, mais des complications peuvent apparaître (10 % des hémangiomes) : ulcérations, mise en jeu du pronostic fonctionnel en fonction de leur localisation (œil, voies respiratoires), séquelles pouvant avoir des conséquences psychologiques.

Dans cet essai clinique randomisé, les auteurs ont inclus 460 enfants, âgés de 1 à 5 mois (en moyenne 3,5 mois), 405 enfants traités par propranolol et 55 traités par placebo. Tous avaient un hémangiome de diamètre minimal > 1,5 cm. Les enfants traités par propranolol étaient répartis en 4 groupes déterminés par la dose (1 ou 3 mg/kg/j) et la durée de traitement (3 ou 6 mois). Il s'agit d'un essai de phase II-III avec un design adaptatif : dans une première phase les 4 schémas dose + durée de propranolol étaient évalués (phase 1), puis le/les meilleur(s) schéma(s) étai(en)t choisi(s) pour l'évaluation

* Auteur correspondant.

e-mail : jonville-bera@chu-tours.fr (A.P. Jonville-Béra).

finale (phase 2). Le schéma thérapeutique de 3 mg/kg/j pendant 6 mois a été le plus efficace permettant la disparition ou presque disparition de l'hémangiome (critère principal) avec un taux de réponse de 60 % comparativement à 4 % avec le placebo ($p < 0,01$).

Les événements indésirables graves (7 % avec la dose de 3 mg/kg/j, 4 % avec la dose 1 mg/kg/j, 5 % avec le placebo) avaient une incidence peu différente. Il s'agissait soit d'infections infantiles habituelles, soit d'effets indésirables connus du propranolol : diarrhée, troubles du sommeil, extrémités froides, hyperréactivité bronchique.

Suite à cet essai industriel, la spécialité Hemangirol® (propranolol 3,75 mg/mL) a obtenu une AMM européenne en 2014. NEJM 2015;372:735-46.

J Pediatrics 2007; 150(3):291-94.

2. Pharmacovigilance – pharmacopidémiologie

2.1. Une estimation intéressante du risque d'insuffisance rénale avec les AINS

Les AINS sont une cause fréquente d'insuffisance rénale chez les patients en situation d'hypovolémie efficace ou traités par un médicament modifiant l'hémodynamique intra-rénale comme les médicaments bloqueurs du système rénine angiotensine (BSRA) (IEC, ARA II et aliskiren) et les diurétiques. Cependant, aucune étude n'avait à ce jour évalué les risques propres de l'association AINS, médicament du BSRA et diurétique et de ces médicaments associés 2 à 2. Cette étude cas témoin a estimé le risque d'insuffisance rénale (définie comme une augmentation d'au moins 50 % de la créatininémie par rapport aux valeurs antérieures) dans une cohorte de 78 379 patients traités par BSRA ou diurétique où chaque cas était apparié à 10 témoins. L'augmentation relative du risque d'insuffisance rénale est similaire entre les patients recevant AINS + BSRA + diurétique (1,64 [1,25-2,14]) et les patients recevant AINS + BSRA (1,6 [1,18-2,17]) ou AINS + diurétique (1,64 [1,17-2,29]).

Cependant, l'augmentation absolue du risque, exprimée en nombre de patients traités pour voir apparaître un événement, est plus parlante. Ainsi, pour que survienne 1 cas d'insuffisance rénale, il faut traiter 300 patients par une double association AINS + BSRA ou AINS + diurétique, alors qu'il suffit d'en traiter 158 par la triple association AINS + BSRA + diurétique. Plus intéressant, le nombre de patients à traiter par AINS + BSRA ou AINS + diurétique passe à 68 s'ils ont plus de 75 ans et à 75 s'ils ont un débit de filtration glomérulaire < 60 mL/min.

Ces chiffres, qui expriment un risque relatif, sont plus parlants que les estimations habituelles. Ils permettent de rappeler non seulement que l'insuffisance rénale liée aux AINS est loin d'être exceptionnelle, mais surtout qu'elle est évitable si l'on

prend en compte la présence de facteurs de risques : un traitement par BSRA ou diurétique, un âge supérieur à 75 ans et un débit de filtration glomérulaire < 60 mL/min. Kidney international, 15 avril 2015.

3. Médicaments, grossesse et allaitement

3.1. Topiramate et grossesse : risque confirmé de fente labio-narinaire et palatine

Le topiramate est un antiépileptique, également indiqué chez l'adulte dans le traitement prophylactique de la migraine. Ses effets tératogènes chez l'Homme sont rapportés depuis plusieurs années avec notamment un risque accru de malformations craniofaciales et d'hypospadias. Ainsi, un registre avait montré que l'incidence des malformations congénitales majeures était environ 3 fois supérieure à celle du groupe de référence (pas de traitement antiépileptique) lorsque le topiramate est utilisé en monothérapie en début de grossesse. En dehors du risque malformatif, il existait une prévalence plus élevée des faibles poids de naissance. Par ailleurs, dans plusieurs études, le risque de fente labio-narinaire et palatine était 3 à 5 fois plus élevé que dans la population générale, mais d'autres études n'avaient pas confirmé ce risque. Cette publication a repris toutes les études chez des femmes exposées au topiramate pendant la grossesse. Ainsi, 6 publications totalisant 3420 femmes traitées et plus de 1 200 000 témoins ont été analysées. Cette méta-analyse conclut à un risque de fente orale multiplié par 6,25 [3,13-12,51] en cas de traitement par topiramate pendant la grossesse. Chez une femme en âge de procréer, il est donc préconisé, dans la mesure du possible, de substituer le topiramate par un autre antiépileptique (bien sur autre que l'acide valproïque) avant la conception.

Reproductive Toxicology 2015;53:45-50.

4. Suivis de pharmacovigilance

4.1. Bilan du suivi de pharmacovigilance des vaccins antirotavirus

En France, deux vaccins vivants sont indiqués dans la prévention des infections à rotavirus : Rotarix® et Rotateq®, disponibles respectivement depuis 2006 et 2007. Dans son avis du 29 novembre 2013, le Haut Conseil de Santé publique (HCSP) recommandait la vaccination contre les infections à rotavirus des nourrissons âgés de moins de 6 mois.

Pour Rotarix®, le suivi national de pharmacovigilance a colligé 422 déclarations d'effet indésirable, dont 161 graves (38 %), pour plus de 700 000 doses délivrées sur le marché national depuis mai 2006, soit un taux de 119 cas/100 000 nourrissons vaccinés, dont 45,7/100 000 graves. Les EI recueillis sont principalement digestifs (74,6 %) à type de gastroentérite quelques fois sévère et 35 cas d'invaginations intestinales

aiguës (IIA) survenues dans le mois suivant la vaccination (dont 21 dans les 7 jours suivant la vaccination). Parmi eux, 3 étaient particulièrement graves (2 hospitalisations en réanimation et 1 décès). Parmi les 67 EI non digestifs, ont été rapportés 6 urticaires et 4 cas de malaises-apnées correspondant à des fausses routes probablement favorisées par les modalités d'administration (seringue par voie orale).

Pour Rotateq[®], le suivi national de pharmacovigilance a colligé 86 déclarations d'effet indésirable, dont 40 graves (47 %), pour plus de 400 000 doses délivrées sur le marché national depuis janvier 2007, soit un taux de 61,9 cas/100 000 nourrissons vaccinés, dont 28,8/100 000 graves. Les EI recueillis sont principalement digestifs (74,4 %) à type de gastroentérite quelques fois sévère et 12 cas d'invaginations intestinales aiguës (IIA) survenues moins d'un mois après la vaccination (dont 6 dans les 7 jours suivant la vaccination). Parmi eux, 1 était particulièrement grave (décès). Parmi les 15 EI non digestifs, ont été rapportés 1 urticaire et 2 cas graves de malaises-apnées correspondant à des fausses routes probablement favorisées par les modalités d'administration (seringue ou tube par voie orale).

L'analyse des données nationales de pharmacovigilance rapportées au 31 octobre 2014 a donc révélé l'existence de points sécuritaires préoccupants : un taux de notifications d'EI graves bien supérieur avec ces vaccins (10 à 23/100 000 doses) par rapport à celui d'autres vaccins pédiatriques recommandés dans le calendrier vaccinal (de l'ordre de 2,0/100 000 doses) ; un taux de notification des IIA survenant dans les 7 jours suivant la vaccination proche du risque attribuable estimé par une étude épidémiologique, de l'ordre de 6 cas supplémentaires d'IIA pour 100 000 nourrissons vaccinés. Cependant, en termes de gravité, les IIA post-vaccinales identifiées durant ce suivi national semblaient plus sévères que les IIA spontanées avec un taux de complications létales ou mettant en jeu le pronostic vital de 8,5 % (4/47 IIA post-vaccinales). Ce taux élevé de complications graves post-vaccinales pourrait s'expliquer par un âge plus jeune des nourrissons vaccinés (âge médian 3 mois), les IIA spontanées survenant plutôt vers 6 mois, ou par un retard de prise en charge (banalisation des symptômes post-vaccination ?) ; enfin, un risque de malaise au moment de l'administration (fausse route) qui pourrait nécessiter une information des professionnels sur les modalités d'administration et un risque de gastroentérite aiguë, même en l'absence de déficit immuno-combiné sévère.

Les membres du Comité technique de pharmacovigilance ont souhaité que des informations soient transmises aux professionnels de santé et aux familles sur la nécessité absolue de rappeler les signes cliniques d'appel de l'invagination intestinale aiguë au moment de la vaccination afin de permettre un diagnostic et une prise en charge précoces, ce qui en améliore le pronostic ; et que ce rapport soit transmis à la Haute Autorité de santé et à la Direction générale de la santé.

5. Informations de l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) et de l'Agence européenne du médicament (EMA)

5.1. Commission de suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé

Lors de la réunion du 25 novembre 2014, ont été abordées la révision du rapport bénéfice/risque des médicaments à base d'alizapride (Plitican[®]), de métopimazine (Vogalène[®] et Vogalib[®]), d'isotrétinoïne (Acnetrait[®], Contracne[®], Curacne[®] et Procuta[®]) et de tiapride (Tiapridal[®], Tiapride mylan[®], Tiapride panpharma[®], Tiapride sandoz[®]).

Les comptes rendus ont été mis en ligne sur le site de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Ordres-du-jour-comptes-rendus-des-groupes-de-travail-comites-commissions>.

5.2. ANSM – septembre 2014

5.2.1. Denosumab (Prolia[®], Xgeva[®]) : risques d'ostéonécrose de mâchoire (ONM) et d'hypocalcémie

Il est nécessaire d'évaluer les facteurs de risque d'ONM avant d'initier le traitement, de corriger une hypocalcémie préexistante, de compléter en calcium et vitamine D surtout en cas d'insuffisance rénale sévère et de surveiller les patients cliniquement et biologiquement (calcémie).

5.2.2. Interférons bêta : risque de microangiopathie thrombotique (MAT) et de syndrome néphrotique, parfois après plusieurs années

Un dépistage clinique et biologique régulier est désormais recommandé. L'arrêt du traitement doit être envisagé en cas de syndrome néphrotique et doit être immédiat en cas de MAT.

5.2.3. Basiliximab (Simulect[®]) : rappel de l'indication et nouvelle mise en garde

Simulect[®] est strictement indiqué dans la prévention du rejet aigu après transplantation rénale allogénique de novo, en l'absence d'étude randomisée suffisamment puissante dans d'autres indications et en raison du risque d'événements indésirables cardiaques graves plus élevé qu'avec d'autres immunosuppresseurs d'induction.

5.3. ANSM – octobre 2014

5.3.1. Céfépime (Axepim[®] et génériques) : rappel du risque d'encéphalopathie en cas de non-adaptation de la posologie à la fonction rénale

Il est nécessaire d'adapter les posologies au début et en cours de traitement, dès que la clairance de créatinine (selon Cockcroft et

Gault) est ≤ 50 mL/min, et de surveiller la fonction rénale en cas de traitement concomitant par des médicaments néphrotoxiques ou des diurétiques puissants.

5.4. ANSM – novembre 2014

5.4.1. Uvestérol® (D et ADEC)

Nouvelles formulations plus concentrées (diminution de l'osmolalité et du volume à administrer) et nouvelles pipettes graduées pour diminuer le risque de malaises et de fausses routes, en particulier chez les prématurés et nourrissons < 1 mois (cf. alerte 04/12/2013).

5.5. ANSM – décembre 2014

5.5.1. Stelara® (ustekinumab) : risque d'érythrodermie et de desquamation cutanée

Parfois dans un délai de quelques jours, chez des patients traités par ustekinumab pour psoriasis.

5.5.2. Tecfidera® (diméthyl fumarate) : premier cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) d'évolution fatale, secondaire à une lymphopénie sévère prolongée

Les patients doivent être informés du risque de LEMP, ceux ayant une lymphopénie doivent être étroitement surveillés afin de détecter la survenue de tout symptôme. Tecfidera® doit être immédiatement interrompu si une LEMP est suspectée.

5.5.3. Valproate et dérivés (Depakine® et génériques, Depakote®, Depamide®) : nouvelles restrictions d'utilisation et information des patientes

Des études récentes ont confirmé le risque élevé de troubles graves du développement après exposition in utero, outre les risques malformatifs déjà connus.

Désormais le valproate ne doit plus être prescrit aux filles, aux adolescentes, aux femmes en âge de procréer et aux femmes enceintes (sauf inefficacité ou intolérance à toutes les autres alternatives médicamenteuses). Il doit être initié et surveillé par un médecin spécialiste de l'épilepsie ou du trouble bipolaire. Son bénéfice/risque doit être évalué attentivement avant la 1^{re} prescription et régulièrement ensuite. Les professionnels doivent s'assurer que toutes les patientes traitées sont informées et ont bien compris les risques et les modalités de prescription, surveillance et réévaluation du traitement.

5.5.4. Procoralan® (ivabradine) : nouvelles contre-indications et recommandations pour minimiser le risque de survenue de bradycardie sévère et d'événements cardiovasculaires

L'association de l'ivabradine avec le vérapamil ou le diltiazem est désormais contre-indiquée.

Par ailleurs, dans l'angor stable chronique, l'ivabradine est indiquée comme traitement symptomatique en l'absence de bénéfice sur les événements cardiovasculaires. Elle ne doit être initiée que chez les patients pour lesquels la FC de repos est ≥ 70 battements/minute (bpm) et en cas d'intolérance ou de contre-indication aux bêta-bloquants ou en association aux bêta-bloquants chez des patients insuffisamment contrôlés.

La FC doit être régulièrement contrôlée : avant et après le début du traitement et après chaque changement de posologie. En cas de FC < 50 bpm ou de bradycardie symptomatique la dose doit être diminuée ; l'ivabradine doit être arrêtée si la FC reste < 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent malgré la diminution de la dose.

Le risque de fibrillation auriculaire (FA) est augmenté chez les patients traités par l'ivabradine (incidence 4,86 % vs 4,08 % avec le placebo) ce qui nécessite une surveillance clinique régulière. En cas de survenue d'une FA, le rapport bénéfice-risque de la poursuite de l'ivabradine doit être reconsidéré. Enfin, l'ivabradine doit être arrêtée si les symptômes de l'angor ne s'améliorent pas dans les 3 mois.

5.6. ANSM – janvier 2015

5.6.1. Mycophénolate mofétil (Cellcept® et génériques) et mycophénolate sodique (Myfortic®) : risque d'hypogammaglobulinémie, de bronchectasie, de pneumopathie interstitielle

La substitution du mycophénolate par un autre immunosuppresseur a parfois permis une amélioration.

5.6.2. Bouteilles INOmax (monoxyde d'azote)

Défaut du robinet de certaines bouteilles et risque d'arrêt prématuré de la délivrance de NO.

5.6.3. Rapiscan® (régadénoson) : risque d'accident vasculaire cérébral et de prolongation de crises convulsives après l'administration d'aminophylline

Des cas d'accident vasculaire cérébral ont été rapportés avec le régadénoson, parfois après augmentation de la pression artérielle, hypotension artérielle sévère ou aggravation d'une fibrillation auriculaire. Par ailleurs, en cas d'utilisation d'aminophylline (qui peut être administrée pour atténuer les effets indésirables sévères ou persistants du régadénoson), une prolongation de crises convulsives induites par le régadénoson a été mise en évidence.

Il est désormais recommandé d'envisager le report d'administration du régadénoson en cas d'hypertension artérielle jusqu'à un bon contrôle de la pression artérielle ; de ne pas l'administrer en cas d'hypotension artérielle sévère ; l'aminophylline n'est pas recommandée si son seul but est de faire cesser une crise convulsive induite par le régadénoson ; le régadénoson doit être utilisé avec prudence en cas d'antécédent de fibrillation

auriculaire ou de flutter auriculaire, de crises convulsives ou d'autres facteurs de risque de convulsion (tels que l'administration concomitante de médicaments qui diminuent le seuil épileptogène).

5.7. ANSM – février 2015

5.7.1. Hydroxyzine (Atarax[®] et génériques) : restrictions d'utilisation en raison du risque d'allongement du QT

Il est recommandé une posologie maximale de 100 mg/jour chez l'adulte et 2 mg/kg/jour chez l'enfant (jusqu'à 40 kg), une durée de traitement la plus courte possible, de ne pas l'utiliser chez le sujet âgé, de l'utiliser avec précaution chez les patients traités par des médicaments bradycardisants ou hypokaliémisants, inhibiteurs du CYP 3A4 ou de l'alcool dés-hydrogénase.

5.7.2. Bromocriptine et lactation (Parlodel[®] 2,5 mg et génériques) : rappel des recommandations

En raison des risques cardiovasculaires (AVC, IDM, HTA), neurologiques (convulsions), psychiatriques (hallucinations, confusion mentale).

5.8. ANSM – mars 2015

5.8.1. Haldol[®] injectable 5 mg/mL (halopéridol) : rappel : la voie IV n'est plus autorisée

En raison d'un risque accru d'effets indésirables cardiaques (allongement du QT, trouble du rythme ventriculaire et mort subite), la voie d'administration est uniquement intramusculaire.

5.8.2. Kétoconazole HRA[®] : risque d'hépatotoxicité

Dose-dépendante, généralement au cours des 6 premiers mois de traitement ou en cas d'augmentation de posologie.

5.9. ANSM – avril 2015

5.9.1. Sibelium[®] (flunarizine) : modifications importantes de prescription et de suivi

Le bénéfice/risque dans le traitement de fond de la migraine reste positif chez les adultes et, à titre exceptionnel, chez les enfants ≥ 12 ans (migraine invalidante et autres thérapeutiques inefficaces ou mal tolérées). La posologie et la durée du traitement doivent être limitées et la survenue d'une dépression, de symptômes extrapyramidaux ou d'un autre effet indésirable grave impose son arrêt.

5.9.2. Vaccins antirotavirus (Rotarix[®], RotaTeq[®]) : rappel sur l'invagination intestinale aiguë post-vaccinale

L'IIA (spontanée ou post-vaccinale) est une urgence médico-chirurgicale. Les professionnels de santé doivent systématiquement informer les parents d'enfants vaccinés contre le rotavirus de ce risque et des symptômes devant amener à

consulter immédiatement pour une prise en charge médicale rapide (cf. rubrique suivis de pharmacovigilance).

5.9.3. Nicardipine (Loxen[®] et génériques) IV : restrictions d'indications

La nicardipine est uniquement recommandée en traitement de l'HTA aiguë menaçant le pronostic vital et de l'HTA post-opératoire, avec des conditions de prescription, administration et surveillance précises.

5.9.4. Imnovid[®] (pomalidomide)

Risques d'hépatotoxicité, de pneumopathie interstitielle et d'insuffisance cardiaque.

5.10. ANSM – mai 2015

5.10.1. Isotrétinoïne orale : prescription initiale restreinte aux dermatologues

En raison de la persistance de grossesses exposées à ce médicament tératogène. L'importance du respect des mesures en place est rappelée, en particulier pour les femmes, d'une contraception efficace et d'un test de grossesse (bêta-HCG plasmatique) obligatoire dans les 3 jours précédant toute prescription (à l'initiation et à chaque renouvellement mensuel) et 5 semaines après l'arrêt du traitement.

Commission de la transparence (HAS)

La commission de transparence (CT) de la Haute Autorité de santé se prononce sur le service médical rendu (SMR) d'un médicament et sur son éventuelle amélioration (ASMR). Le SMR (fonction notamment du produit et de la gravité de la maladie) détermine le taux de remboursement : 65 %, 35 %, 15 % ou 0 % si le SMR est jugé respectivement important, modéré, faible ou insuffisant. L'ASMR correspondant au progrès thérapeutique apporté par rapport aux traitements existants : I (majeur) à V (absence de progrès), va servir de base de négociation du prix et constitue une information utile au prescripteur. Les avis de la CT doivent être « remis en main propre lors de la visite médicale ». Ils sont souvent suivis d'une « synthèse d'avis » (1 page) disponible en ligne : <http://www.has-sante.fr>.

Les avis mis en ligne entre le 08/09/2014 et le 06/03/2015 sont les suivants (liste non exhaustive, et ne comprenant pas les génériques, certains compléments de gamme et les réévaluations si elles n'ont pas entraîné de modification du SMR ou ASMR).

5.11. ASMR II : progrès thérapeutique important

Extensions d'indication :

- Kalydeco[®] (ivacaftor) : est maintenant indiqué pour le traitement de la mucoviscidose chez les patients de 6 ans et plus, porteurs de l'une des mutations (G551D, G1244E, G1349D,

G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R) de défaut de régulation du gène *CFTR*.

5.12. ASMR III : amélioration modérée

Nouveaux médicaments :

- Iclusig[®] (ponatinib) : est indiqué pour le traitement de la LMC toutes phases ou LAL Ph+, lorsque la mutation T315I est présente ;
- Revestive[®] (teduglutide) : analogue du *glucagon-like peptide-2*, il est indiqué chez l'adulte pour le traitement du syndrome de l'intestin court ;
- Vimizim[®] (elosulfase alpha) : indiqué pour le traitement de la mucopolysaccharidose de type IV A (syndrome de Morquio A) chez les patients de tous âges.

Extensions d'indication :

- Revlimid[®] (lénalidomide) : est maintenant indiqué pour le traitement des patients présentant une anémie avec dépendance transfusionnelle due à un syndrome myélodysplasique de risque faible ou intermédiaire-1 associé à une anomalie cytogénétique de type délétion 5q isolée (lorsque les autres options thérapeutiques sont insuffisantes ou inappropriées).

5.13. ASMR IV : amélioration mineure

Nouveaux médicaments :

- Granupas[®] (acide para-aminosalicylique) : indiqué en association, chez l'adulte et le nourrisson > 28 jours, pour le traitement de la tuberculose multi-résistante ;
- Iclusig[®] (ponatinib) : pour le traitement des LAL Ph+, en l'absence de mutation T315I, avec résistance ou intolérance au dasatinib et lorsqu'un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié ;
- Topiscab[®] (perméthrine) : est indiqué pour le traitement topique de la gale sarcoptique humaine ;
- Translarna[®] (ataluren) : est indiqué chez les patients de 5 ans et plus, pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne, avec une mutation non sens dans le gène de la dystrophine.

Extensions d'indication :

- Botox[®] (toxine botulinique de type A) : est maintenant indiqué en seconde intention pour le traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique associée.

5.14. ASMR V : absence d'amélioration

Nouveaux médicaments :

- Adempas[®] (riociguat) : HTAP de classe fonctionnelle II ou III ;
- Bemfola[®] (follitropine alfa) : biosimilaire de GONAL-F[®] ;
- Bydureon[®] (exénatide) : diabète de type 2 en association (metformine, sulfamides hypoglycémiantes ou les 2) ;
- Cholib[®] (fénofibrate/simvastatine) : dans la dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire et de la pratique d'une activité physique ;

- Grastofil[®] (filgrastim) : biosimilaire de NEUPOGEN[®] ;
- Iclusig[®] (ponatinib) : LMC toutes phases en l'absence de mutation, chez les patients précédemment traités par un ou plusieurs inhibiteurs de la tyrosine kinase et pour lesquels l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib ne sont pas considérés comme des traitements appropriés ;
- Inflectra[®] (infliximab) : biosimilaire de REMICADE[®] ;
- Invokana[®] (canagliflozine) : bithérapie (avec metformine), et en trithérapie (metformine et sulfamide ou metformine et insuline) ;
- Insuman implantable[®] (insuline humaine) : pour les patients adultes diabétiques de type 1 non contrôlés par insuline SC ou pompe ;
- Jardiance[®] (empagliflozine) : en bithérapie (metformine) ou trithérapie (metformine et sulfamide hypoglycémiant ou insuline et metformine) ;
- Remsima[®] (infliximab) : biosimilaire de REMICADE[®] ;
- Ribavox[®] (ribavirine) : hybride contenant 600 mg (Copegus[®] 200 mg) ;
- Triumeq[®] (dolutégravir/abacavir/lamivudine) : traitement infection au VIH pour les adultes et adolescents > 12 ans et pesant > 40 kg ;
- Veletri[®] (époprosténol) : HTAP idiopathique ou héritable et HTAP associée à une connectivité chez les patients en classe fonctionnelle III-IV ;
- Velphoro[®] (oxyhydroxyde sucro-ferrique) : contrôle du taux de phosphate sérique chez les patients adultes atteints de néphropathie chronique sous hémodialyse ou sous dialyse péritonéale ;
- Vipidia[®] (alogliptine) : en bithérapie (metformine ou sulfamide hypoglycémiant), et en trithérapie (metformine et insuline).

Extensions d'indication :

- Byetta[®] (exénatide) : association à l'insuline basale et à la metformine ;
- Eucras[®] (vildagliptine/metformine) : trithérapie avec de l'insuline ;
- Formodual[®], Innovair[®] (dipropionate de béclo-métasone/fumarate de formotérol) : chez les patients avec une BPCO sévère (VEMS < 50 %) et des antécédents d'exacerbations répétées, et résistants un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée ;
- Galvus[®] (vildagliptine) : trithérapie (insuline et la metformine) ;
- Icandra[®] (vildagliptine/metformine) : trithérapie (insuline) ;
- Innohep[®] (inzaparine) : traitement prolongé curatif et préventif de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique chez les patients atteints d'un cancer en évolution et/ou en cours de chimiothérapie ;
- Jalra[®] (vildagliptine) : trithérapie (avec insuline et metformine) ;
- Komboglyze[®] (saxagliptine/metformine) : en association à un sulfamide hypoglycémiant ;

- Natulan[®] (procarbazine) : lymphome de Hodgkin chez les enfants de 2 à 18 ans, en association ;
- Octagam[®] (immunoglobuline humaine normale) : polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques ;
- Onglyza[®] (saxagliptine) : en association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ;
- Zonegran[®] (zonisamide) : traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire, chez le patient présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée, et en association dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez les adolescents et les enfants > 6 ans.

5.15. SMR/ASMR non évaluables

Nouveaux médicaments ou extension d'indication :

- Veletri[®] (époprosténol) : SMR non évaluable pour la dialyse rénale lorsque l'utilisation de l'héparine comporte un risque élevé de provoquer ou d'exacerber des saignements, ou lorsque l'héparine est contre-indiquée ;
- Yttriga[®] (yttrium) : précurseur radio-pharmaceutique avec SMR et ASMR non évaluables.

5.16. SMR insuffisant (non-remboursement)

Non-remboursement :

- Allochrysin[®] (aurothiopropyl sulfonate de sodium) : traitement symptomatique d'action lente des rhumatismes inflammatoires chroniques (PR) ;
- Curosurf[®] (poractant alfa) : en prophylaxie chez des nouveau-nés prématurés à haut risque ;
- Cynomel[®] (liothyronine sodique) : traitement d'appoint pour le freinage de la sécrétion de TSH ;
- Ethyol[®] (amifostine) ;

- Evicel[®] (fibrinogène la fibronectine thrombine humaine) : renforcement de suture lors de la fermeture de la dure-mère ;
- Iasocholine[®] (chlorure de fluorocholine [¹⁸F]) : localisation des lésions de carcinome hépatocellulaire bien différencié avéré (TEP) ;
- Invokana[®] (canagliflozine) : en monothérapie et bithérapie ;
- Jardiance[®] (empagliflozine) : en monothérapie et bithérapie ;
- Neoral[®], Sandimmun[®] (ciclosporine) : formes actives et sévères de PR ;
- Veregen[®] (extrait sec de feuille de thé vert *Camellia sinensis*) ;
- Vipidia[®] (alogliptine) : en bithérapie et trithérapie.

5.17. Réévaluation ayant modifié SMR, ASMR ou stratégie thérapeutique

Modifications de SMR, ASMR ou stratégie thérapeutique pour :

- Altim[®] (cortivazol) : SMR faible en injection épidurale pour les radiculalgies ;
- Beromun[®] (tasonermine) : a maintenant une ASMR IV pour le traitement des sarcomes des tissus mous avant résection chirurgicale ;
- Vercyte[®] (pipobroman) : a un SMR important pour le traitement de la polyglobulie primitive chez les patients intolérants ou réfractaires à l'hydroxycarbamide.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.