

## 1. Essais thérapeutiques

Essais cliniques en pédiatrie : les résultats sont insuffisamment publiés ! L'arrêt d'un essai clinique en cours et l'absence de publication des résultats d'un essai terminé ne sont pas rares et les difficultés de mise en place des essais cliniques en pédiatrie (accord des parents, faible recrutement, durée plus longue...) les rendent plus vulnérables à ces 2 écueils. Les auteurs de cette étude ont déterminé le taux d'arrêt des essais cliniques médicamenteux en pédiatrie et le taux de non-publication pour ceux ayant été menés à terme en utilisant la base ClinicalTrial.gov de laquelle ils ont extrait les essais cliniques randomisés réalisés chez des enfants âgés de moins de 17 ans enregistrés entre 2008 et 2010. Ils ont identifié 559 études cliniques, dont à peu près un quart portait sur un vaccin. Les essais cliniques portant sur les médicaments étaient les plus fréquents (68 %), 44 % étaient académiques, 64 % étaient en double insu et la taille moyenne de l'étude était d'environ 160 enfants (interquartile 60 à 424). Parmi les 559 études, 104 (19 %) ont été arrêtées, soit près de 8400 enfants inclus. Dans un tiers des cas, le motif était une difficulté de recrutement des patients, ce qui est comparable au taux d'interruption des essais cliniques réalisés chez l'adulte. Les essais arrêtés précocement étaient plus souvent les essais académiques et de petite taille. Ainsi, près d'un quart des études cliniques académiques se terminent prématurément contre seulement 15 % de celles financées par l'industrie (d'après les auteurs probablement en raison de meilleures conditions de recherche en termes d'infrastructure et de ressources humaines). A contrario, dans les essais terminés, un essai financé par l'industrie avait un taux de non-publication 2 fois plus élevé à 2 ans qu'un essai académique et un taux 3 fois plus élevé à 3 ans. Ceci représente plus de 70 000 enfants inclus

dans des essais cliniques menés à terme pour lesquels aucun résultat n'a été publié à 5 ans. Les auteurs signalent toutefois que si pour un tiers des essais non publiés les résultats figurent sur le site ClinicalTrial.gov, il est difficile de les interpréter, car l'hypothèse testée et l'analyse statistique n'y figurent pas. Les auteurs concluent qu'environ un tiers des essais cliniques portant sur un médicament en pédiatrie qui sont menés à terme ne sont pas publiés, ce qui pose un réel problème à la fois éthique et de santé publique. Un essai stoppé prématurément, représente plus qu'une simple perte financière, car il n'apporte pas de réponse à la question posée et est dommageable pour les patients inclus, vis-à-vis desquels le promoteur se doit de le mener à terme. L'absence de publication modifie la perception du produit à l'étude, car les essais non publiés sont en général ceux dont les résultats sont négatifs. Ceci conduit à mettre en place d'autres essais sur la même problématique, ce qui est délétère pour les patients inclus, puisque la réponse à la question posée existe déjà. Enfin, la non-publication introduit un biais dans l'analyse de la littérature médicale, en faisant abstraction des pathologies où le médicament n'aura pas été efficace. Ainsi, après les incitations visant à compenser la difficulté à réaliser des essais cliniques en pédiatrie, il paraît important de poursuivre les efforts en essayant également de les mener à terme et surtout de publier les résultats, et ce, quels qu'ils soient.

*Pediatrics* 2016;138:e20160223.

## 2. Pharmacovigilance – pharmacopidémiologie

Prégabaline et gabapentine : attention au risque de mésusage. La prégabaline et la gabapentine sont 2 gabamimétiques indirects initialement indiqués dans l'épilepsie. La gabapentine augmente la synthèse de GABA en stimulant l'activité de la glutamate décarboxylase alors que le mode d'action de la

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

prégabaline est, lui, mal connu. Ces 2 médicaments sont maintenant largement utilisés dans d'autres indications autorisées ou non, comme la douleur ou les troubles anxieux en psychiatrie. Dans l'enquête de pharmacovigilance présentée en 2013, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec ces 2 médicaments étaient les troubles neuropsychiques (sommolence, agitations et comportements agressifs envers autrui, confusions et hallucinations), suivis des atteintes hépatiques plus spécifiques à la gabapentine (dont des hépatites fulminantes), et des atteintes hématologiques, plus spécifiques à la prégabaline (neutropénies, thrombopénies, etc.). Depuis, des cas de mésusage sont de plus en plus souvent rapportés avec la prégabaline et, un peu moins fréquemment, avec la gabapentine. En effet, le risque d'addiction de ces 2 médicaments est faible à posologie thérapeutique, mais l'ingestion d'une grande quantité peut entraîner des effets euphoriques et dissociatifs similaires à ceux de certains produits illicites. Enfin, des syndromes de sevrage sont rapportés lors de l'arrêt de la surconsommation.

Les auteurs de cette étude ont analysé à partir de la base européenne de pharmacovigilance toutes les déclarations de mésusage avec ces 2 principes actifs. Parmi plus de 115 000 effets indésirables graves rapportés avec la prégabaline, ils ont dénombré 1315 cas de mésusage ou d'abus. Le nombre de déclarations augmente au fil des ans avec un pic très net depuis 2013. Il s'agit le plus souvent de femmes (sex-ratio : 1,13) et la prégabaline était le plus souvent associée à des opiacés, des antidépresseurs et des benzodiazépines. Parmi les 90 000 effets indésirables graves rapportés avec la gabapentine, 410 cas de dépendance ou d'abus ont été enregistrés. Là aussi, il s'agit plus souvent de femmes et les médicaments associés étaient également des opiacés, des antidépresseurs ou des benzodiazépines. À noter que l'abus a conduit au décès dans 2 % des cas avec la prégabaline et 21 % des cas avec la gabapentine. Les auteurs indiquent que la prédominance féminine tient sans doute aux indications qui, en dehors de l'épilepsie, concernent plus souvent les femmes (anxiété généralisée, fibromyalgie, migraine, symptôme vasomoteur de la ménopause...). Ils précisent également que le taux de décès élevé s'explique probablement par l'association fréquente à d'autres substances récréatives comme l'alcool, une amphétamine, du cannabis, de la kétamine, ou des opiacés... et que la plus forte mortalité dans le groupe gabapentine serait secondaire à une augmentation de sa biodisponibilité de 50 % lorsqu'elle est associée à la morphine, ce qui majore son effet sédatif. Les professionnels de santé doivent donc rester vigilants lorsqu'ils prescrivent ces médicaments en particulier chez les patients à risque de mésusage.

*CNS Drugs 2016;30:647-54.*

### 3. Suivis de pharmacovigilance

Colokit<sup>®</sup> est un laxatif osmotique contenant du phosphate monosodique monohydraté et du phosphate disodique anhydre indiqué chez l'adulte en lavage colique avant

chirurgie ou exploration endoscopique ou radiologique colique. Le 1<sup>er</sup> bilan de pharmacovigilance portant sur 27 mois avait permis d'identifier 3 types d'effets indésirables particuliers : les gastrites, ulcérations gastriques et colites, les hyponatrémies sévères compliquées de troubles neurologiques, et les réactions aiguës d'hypersensibilité (secondaires au macrogol ?).

Ce second bilan porte sur 35 mois. Sur les 46 cas d'effets indésirables (EI) déclarés, 27 sont graves (59 %) et 19 non graves (41 %). Les EI graves les plus fréquemment rapportés sont les effets métaboliques (30 %) et gastro-intestinaux (23 %), suivent ensuite les effets rénaux (11 %), allergiques (11 %), généraux (11 %), cardiaques (7 %) et neurologiques (7 %). Les EI non graves sont majoritairement gastro-intestinaux (42 %), viennent ensuite les effets allergiques (21 %), métaboliques (16 %), généraux (11 %), rénaux (5 %) et neurologiques (5 %). Les EI graves sont globalement du même type et leur incidence est à peu près identique à ceux du 1<sup>er</sup> bilan de pharmacovigilance. Il s'agit de troubles électrolytiques (hypokaliémie, hyponatrémie, hypo- ou hypercalcémie, hyperphosphatémie) sévères et souvent symptomatiques (asthénie, hypotension, confusion, convulsions). Les troubles cardiaques sont des fibrillations auriculaires possiblement favorisées par l'hypervolémie et les effets rénaux incluent 3 cas graves d'insuffisance rénale aiguë sévère dont une néphropathie aux phosphates chez des patients avec facteurs de risque. Les manifestations allergiques (choc anaphylactique, œdème de Quincke, urticaire) confortent les données du 1<sup>er</sup> bilan, qui avaient permis de préciser le rôle possible du macrogol, excipient de Colokit<sup>®</sup>. Les effets indésirables rénaux sont listés dans le RCP mais apparaissent graves et potentiellement évitables. Une communication sur le bon usage et les risques des préparations coliques a été souhaitée par le comité technique.

*CT Pharmacovigilance du 19/01/2016 – Compte-rendu CT012016013.*

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

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

Lors de la réunion du 5 avril et du 21 juin 2016, ont été abordées : la révision du rapport bénéfice/risque des spécialités Desferal<sup>®</sup>, Dicletel<sup>®</sup>, Débridat<sup>®</sup>, Debricalm<sup>®</sup>, Transacalm<sup>®</sup>, Trimébutine, Marsilid<sup>®</sup>, et Photofrin<sup>®</sup>.

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

## 4.2. ANSM – avril 2016

Glivec<sup>®</sup>, Sprycel<sup>®</sup>, Tassigna<sup>®</sup>, Bosulif<sup>®</sup>, Iclusig<sup>®</sup> : dépistage systématique de l'hépatite B. Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B sont rapportés chez des patients porteurs chroniques du VHB et traités par un inhibiteur de la tyrosine kinase BCR : Glivec<sup>®</sup> (imatinib), Sprycel<sup>®</sup> (dasatinib), Tassigna<sup>®</sup> (nilotinib), Bosulif<sup>®</sup> (bosutinib) et Iclusig<sup>®</sup> (ponatinib). Certains de ces cas ont entraîné une insuffisance hépatique aiguë ou une hépatite fulminante ayant conduit à une transplantation hépatique ou d'issue fatale. La réactivation du VHB peut survenir à tout moment durant le traitement et être à l'origine d'une augmentation de la charge virale ou d'une sérologie positive. L'EMA et l'ANSM recommandent que : tous les patients fassent l'objet d'un dépistage d'une infection VHB avant traitement par un ITK BCR-ABL ; en cas de sérologie positive (y compris ceux ayant une hépatite B active) ou se positivant, une consultation spécialisée est recommandée avant le traitement ; les patients porteurs du VHB et traités par un ITK BCR-ABL doivent être étroitement surveillés tout au long du traitement et plusieurs mois après son arrêt.

## 4.3. ANSM – juin 2016

### 4.3.1. Furadantine<sup>®</sup> (nitrofurantoïne) : modifications de l'AMM et rappels du bon usage

La nitrofurantoïne est un antibiotique indiqué dans le traitement curatif de la cystite documentée due à des germes sensibles chez la femme adulte, l'adolescente et la petite fille à partir de 6 ans lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfice-risque ne peut être utilisé par voie orale. En raison du risque de pneumopathie compliquée de fibrose pulmonaire (en traitement chronique intermittent) et d'hépatite (en traitement court), elle est réservée au traitement curatif, pour des infections documentées, uniquement chez la femme et non chez l'homme, et pour une durée brève (5–7 jours). Une étude conduite par l'ANSM en 2015 a mis en évidence des prescriptions non conformes à l'AMM dans 60 % des cas. Au vu de ces résultats, l'AMM a été modifiée afin de renforcer le bon usage, soit : prescription limitée à 7 jours ; révision des schémas posologiques avec 300 mg/j en 3 prises chez la femme, et 5 à 7 mg/kg/j en 3 prises chez la petite fille et l'adolescente ; les signes évocateurs d'atteintes pulmonaires ou hépatiques devront être précisés aux patientes ainsi que les risques liés à la reprise de la nitrofurantoïne, dans la mesure où ces atteintes peuvent être d'origine immuno-allergique ; une surveillance particulière est recommandée chez les patients âgés, population pour laquelle la prescription devra tenir compte de la fonction rénale.

### 4.3.2. Tramadol en pédiatrie : attention aux erreurs d'administration

Le tramadol solution buvable (Topalgic<sup>®</sup> et Contramal<sup>®</sup>) est réservé à l'enfant à partir de 3 ans et à l'adolescent. Des

erreurs d'administration pouvant être fatales car ayant conduit à d'importants surdosages sont rapportées, essentiellement liées à des difficultés de compréhension de la posologie prescrite. En effet, cette formulation ayant une concentration élevée en tramadol (2,5 mg/goutte), toute erreur de prescription ou d'administration se traduit par un surdosage important.

Dans ce contexte, l'ANSM demande :

- aux prescripteurs de :
  - rédiger la posologie en nombre de gouttes/prise et de prises/jour,
  - informer les parents de la nécessité de respecter la posologie prescrite, de tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants, des signes de surdosage (vomissements, myosis, troubles de conscience, convulsions, difficultés respiratoires voire arrêt respiratoire...) et de la nécessité de consulter immédiatement s'ils surviennent, notamment lors de la 1<sup>re</sup> administration ;
- aux pharmaciens de :
  - s'assurer de la rédaction adaptée de la posologie,
  - inscrire sur la boîte ou le flacon le nombre de gouttes/prise et de prises/jour,
  - informer les parents de la nécessité de respecter la posologie, sur le fonctionnement du flacon compte-gouttes, la nécessité de consulter immédiatement en cas de signes de surdosage.

### 4.3.3. Ifosfamide EG<sup>®</sup> et risque d'encéphalopathie : réduction de la durée de conservation à 7 mois

L'ifosfamide (Holoxan<sup>®</sup>, Ifosfamide EG<sup>®</sup>), agent alkylant indiqué en traitement de diverses pathologies en oncologie et hématologie, expose à un risque d'encéphalopathie connu de longue date. L'augmentation du nombre de cas rapportés avec Ifosfamide EG<sup>®</sup> a conduit à l'ouverture par l'ANSM d'une enquête de pharmacovigilance. Cette enquête a révélé une incidence plus élevée des cas avec ifosfamide EG<sup>®</sup> qu'avec d'Holoxan<sup>®</sup>, notamment, mais pas exclusivement, en pédiatrie. Les spécifications montrent un taux d'impuretés supérieur pour la spécialité Ifosfamide EG<sup>®</sup>, en particulier pour la chloroéthylamine (suspectée d'être impliquée dans les troubles neurologiques centraux) avec une grande variabilité des taux d'impureté selon les lots et en fonction du temps (notamment à partir de 6 mois) et de la température.

En accord avec l'ANSM, le laboratoire EG Labo informe : d'une durée de conservation de l'ifosfamide EG<sup>®</sup> réduite à 7 mois à titre conservatoire. Pour mémoire, l'ifosfamide EG<sup>®</sup> est à conserver avant dilution entre 2 °C et 8 °C, à utiliser immédiatement après dilution, la durée de conservation ne devant pas dépasser 24 h entre 2 °C et 8 °C.

#### 4.4. ANSM – juillet 2016

##### 4.4.1. Tiapridal® (tiapride et ses génériques) : restriction des indications

La réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de tiapride a conduit à :

- restreindre les indications :
  - chez l'adulte : au traitement de courte durée (moins de 4 semaines) des états d'agitation et d'agressivité, notamment en cas de symptômes psychotiques associés, et au traitement de la chorée sévère dans la maladie de Huntington,
  - chez l'adulte et l'enfant, en seconde intention, pour le traitement de la forme sévère de la maladie des tics de Gilles de la Tourette, lorsque le traitement non pharmacologique n'est pas suffisant ;
- une nouvelle mise en garde sur le risque de diminution du péristaltisme intestinal et d'effet anticholinergique, au cours des traitements prolongés ;
- contre-indiquer son association à l'hydroxyzine ou à la pipéraquline (risque majoré de torsades de pointe).

##### 4.4.2. Colchicine : rappel des règles de bon usage pour limiter le risque de surdosage

La colchicine est un poison du fuseau à marge thérapeutique étroite indiquée pour le traitement curatif et préventif des accès aigus de goutte, les autres accès micro-cristallins, la maladie périodique et la maladie de Behcet. La survenue de nouveaux cas d'effets indésirables graves dont certains d'issue fatale, secondaires à un surdosage, conduit l'ANSM à rappeler qu'il faut : évaluer les facteurs de risque (insuffisances rénale et hépatique) avant initiation du traitement ; respecter les indications, les contre-indications : insuffisance rénale sévère (clairance créatinine < 30 mL/min), insuffisance hépatique sévère, association à la pristinamycine et aux macrolides (sauf la spiramycine) ; vérifier le risque d'interaction médicamenteuse ; adapter la posologie et assurer un suivi particulier chez le sujet âgé, le patient insuffisant rénal ou hépatique, ou à risque d'insuffisance rénale et/ou hépatique ; débuter le traitement le plus tôt possible (dans les 12 à 36 heures) et privilégier la posologie la plus faible possible sans dépasser 1 mg/prise (3 mg correspond à la posologie à ne jamais dépasser et doit être réservée à la prise en charge tardive d'un accès aigu et uniquement le 1<sup>er</sup> jour de traitement).

|                | Prise en charge précoce<br>(12 à 36 h après début de crise)<br>et patient sans facteur de risque | Prise en charge tardive<br>(>36 h après début de la crise)<br>patient sans facteur de risque<br>posologie maximale |
|----------------|--|--|
| J1             | 1 mg x 1 à 2 fois/jour   | 1 mg x 3 fois/jour   |
| J2             | 1 mg x 1 à 2 fois/jour   | 1 mg x 1 à 2 fois/jour   |
| J3             | 1 mg x 1 à 2 fois/jour   | 1 mg x 1 à 2 fois/jour   |
| J4 et suivants | 1 mg /jour   | 1 mg /jour   |

Diminuer la posologie, voire arrêter le traitement en cas de signes de surdosage (douleurs abdominales, diarrhées profuses, nausées, vomissements) ; informer les patients sur les risques liés au traitement par colchicine, à l'automédication et sur les signes cliniques de surdosage devant conduire à une consultation.

#### 4.5. ANSM – août 2016

##### 4.5.1. Noxafil® (posaconazole) : comprimés et suspension buvable non interchangeables

Le posaconazole, antifongique triazolé à large spectre, est indiqué pour le traitement curatif des infections fongiques invasives (IFI) réfractaires et candidoses oropharyngées, et le traitement prophylactique des IFI.

Des erreurs médicamenteuses sont rapportées suite à la substitution entre comprimés et suspension buvable. L'ANSM informe que : les formulations comprimés et suspension buvable ne sont pas interchangeables, en raison de posologies, modalités de prise et concentrations plasmatiques différentes : pour les comprimés dosés à 100 mg : 600 mg/j à j1 puis 300 mg/j ; pour la suspension buvable 40 mg/mL : 100 à 800 mg/j (selon l'indication) ; les prescripteurs doivent préciser la forme galénique et la posologie de posaconazole ; les pharmaciens doivent dispenser la formulation galénique prescrite.

##### 4.5.2. Hemoleven® (facteur XI) : risque d'évènements thromboemboliques

Hemoleven® est indiqué en cas de déficit congénital sévère en facteur XI à titre curatif ou préventif en l'absence alternative thérapeutique. Douze cas graves de thromboses artérielles ou veineuses, parfois fatales, ont été rapportés chez des patients traités le plus souvent lors d'un acte chirurgical et ayant au moins 2 facteurs de risques : âge > 65 ans, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, administration concomitante d'acide tranexamique, posologie initiale > 20 UI/kg. Le laboratoire LFB informe de nouvelles modalités d'utilisation :

- prise en charge des patients par une équipe multidisciplinaire avec un spécialiste de l'hémostase ;
- évaluation systématique de la nécessité d'un acte chirurgical, indication selon les risques hémorragiques et thromboemboliques de l'acte et l'existence de facteurs de risques thromboemboliques ;
- surveillance régulière clinique et biologique du risque thromboembolique tout au long du traitement. Les patients ayant un facteur de risque doivent être surveillés : > 65 ans, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, grossesse, antécédents thromboemboliques, cancer, thrombophilie congénitale ou acquise ;
- posologie calculée pour un taux cible de 30 à 40 % de facteur XI (dose usuelle maximale de 15 UI/kg ; ne pas dépasser 30 UI/kg) ;
- renouvellement uniquement si nécessaire, toutes les 48 heures selon le taux de facteur XI et après réévaluation du risque thromboembolique ;

- éviter l'usage concomitant d'acide tranexamique ;
- une thrombo-prophylaxie est indiquée.

## 5. 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 %, 30 %, 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 22/02/2016 et le 29/07/2016 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).

### 5.1. ASMR II : amélioration importante

Nouveaux médicaments :

- Kalydeco® (ivacaftor) : traitement des enfants avec mucoviscidose (mutations de défaut de régulation du gène *CFTR*) à partir de 2 ans et pesant moins de 25 kg ;
- Strensiq® (asfotase alfa) : traitement enzymatique substitutif au long cours pour des patients atteints d'hypophosphatasie avec premiers signes avant l'âge de 18 ans.

### 5.2. ASMR IV : amélioration mineure

Nouveaux médicaments :

- Orkambi® (lumacaftor/ivacaftor) : traitement de la mucoviscidose chez les patients à partir de 12 ans et homozygotes pour la mutation F508del du gène *CFTR*.

### 5.3. ASMR V : absence d'amélioration

Nouveaux médicaments :

- Benepali® (étanercept) : biosimilaire d'Enbrel® en rhumatologie et dermatologie de l'adulte ;
- Biphozyl® (sodium, potassium, magnésium, chlorure, bicarbonate, phosphate d'hydrogène) : solution de substitution et solution de dialyse pour le traitement de l'insuffisance rénale aiguë durant la thérapie d'épuration extra-rénale continue, et peut être également utilisé en cas d'empoisonnement ou d'intoxications médicamenteuses avec des substances dialysables ou filtrables ;

- Cresemba® (isavuconazole) : traitement de l'aspergillose invasive et de la mucormycose chez les adultes pour lesquels l'amphotéricine B est inappropriée ;
- Dopaview® (fluorodopa [18F]) : médicament à usage diagnostique uniquement, indiqué chez l'adulte et l'enfant pour une utilisation en tomographie par émission de positons en neurologie et en oncologie ;
- Elocta® (efmoroctocog alfa) : traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A ;
- Genvoya® (emtricitabine, cobicistat, elvitégravir et ténofovir alafénamide) : traitement des adultes et des adolescents (à partir de 12 ans et pesant au moins 35 kg) infectés par le VIH-1 et dépourvus de toute mutation connue pour être associée à une résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir ;
- Oncaspar® (pégaspargase) : formulation pégylée d'asparaginase (issue d'*Escherichia coli*), est utilisée chez l'enfant et l'adulte en association à d'autres agents antinéoplasiques pour le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë ;
- Regiocit® (chlorure de sodium et citrate de sodium) : solution de substitution pour la thérapie d'épuration extra-rénale continue ;
- Skudexum® (chlorhydrate de tramadol/dexkétoprofène) : traitement symptomatique de courte durée de la douleur aiguë modérée à sévère chez les patients adultes ;
- Tardyferon® 50 mg (fer) : traitement préventif de la carence martiale chez la femme enceinte, lorsqu'un apport alimentaire suffisant en fer ne peut être assuré ;
- Zalviso® comprimés sublinguaux (sufentanil) : est indiqué chez l'adulte dans le traitement des douleurs aiguës postopératoires modérées à sévères.

Extensions d'indication :

- Humira® (adalimumab) : traitement du psoriasis chronique sévère en plaques chez les enfants à partir de 4 ans et les adolescents en cas de réponse insuffisante à un traitement topique et aux photothérapies ou lorsque ces traitements sont inappropriés ;
- Mikicort® (budésonide) : traitement de l'hépatite auto-immune ;
- Prezista® (darunavir) : est indiqué, avec une faible dose de ritonavir en association avec d'autres antirétroviraux, pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les enfants à partir de 3 ans et pesant au moins 15 kg ;
- Stelara® (ustekinumab) : traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adolescent à partir de 12 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou aux photothérapies ;
- Sustiva® (efavirenz) : en association avec d'autres antirétroviraux chez l'enfant de 3 mois et plus pesant au moins 3,5 kg, l'adolescent et l'adulte, pour le traitement de l'infection par VIH-1 ;

- Targinact<sup>®</sup> (oxycodone, naloxone) : traitement symptomatique de seconde intention des patients atteints du syndrome idiopathique des jambes sans repos sévère à très sévère après échec d'un traitement dopaminergique ;
- Ursolvan<sup>®</sup> (acide ursodésoxycholique) : traitement des troubles hépatobiliaires associés à la mucoviscidose chez les enfants entre 6 et 18 ans ;
- Voncento<sup>®</sup> (facteur VIII humain, facteur von Willebrand) : pour la prophylaxie et le traitement des épisodes hémorragiques ou des saignements d'origine chirurgicale chez les patients atteints de la maladie de Willebrand, si la desmopressine seule est inefficace ou contre-indiquée ;
- Xalatan<sup>®</sup> (latanoprost) : est indiqué pour réduire la pression intraoculaire élevée chez les patients pédiatriques.

#### 5.4. SMR insuffisant (non-remboursement)

Les médicaments sont :

- Cetoran<sup>®</sup> 10 g (ornithine) : adjuvant de la nutrition (naturelle ou artificielle) chez des sujets dénutris ou en situation d'hypercatabolisme ;
- Praluent<sup>®</sup> (alirocumab) : traitement de l'hypercholestérolémie primaire ou de la dyslipidémie mixte de l'adulte ;
- Raxone<sup>®</sup> (idébénone) : traitement des troubles de la vision chez les adolescents et adultes atteints de neuropathie optique héréditaire de Leber.

#### 5.5. Réévaluation ayant modifié SMR, ASMR ou stratégie thérapeutique

Les médicaments sont :

- Cimzia<sup>®</sup> (certolizumab pégol) : réévaluation du Service médical rendu important ;
- Cholib<sup>®</sup> (simvastatine, fénofibrate) : son SMR est important uniquement chez les patients stabilisés par une association libre de simvastatine et de fénofibrate aux mêmes doses ;
- Januvia<sup>®</sup> 50 mg (sitagliptine) : son SMR devient faible en association à un sulfamide hypoglycémiant chez les patients diabétiques de type 2 ;
- Valdoxan<sup>®</sup> (agomélatine) : a maintenant un SMR faible et une ASMR V pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs ;
- Vfend<sup>®</sup> (voriconazole) : a maintenant une ASMR IV pour la prise en charge des infections invasives graves à *Candida* ou des candidémies, avec résistance au fluconazole ;
- Xelevia<sup>®</sup> 50 mg (sitagliptine) : son SMR devient faible, en association à un sulfamide hypoglycémiant chez les patients diabétiques de type 2.

#### Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.