



ELSEVIER  
MASSON

Reçu le :  
28 mars 2011  
Accepté le :  
31 mars 2011  
Disponible en ligne  
17 mai 2011

Disponible en ligne sur

 ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

## Infos médicaments

Drugs news

E. Autret-Leca

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

### 1. Essais thérapeutiques

#### 1.1. L'administration intravitréenne de bévacizumab va probablement bouleverser la prise en charge de la rétinopathie du prématuré

L'utilisation des anti-VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) a profondément modifié le traitement des néovaisseaux oculaires en particulier la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Il était donc tentant d'évaluer ces anti-VEGF dans la rétinopathie du prématuré. En effet, cette maladie de la rétine immature qui touche les prématurés de moins de 31 semaines d'âge gestationnel serait expliquée par l'excès de production de VEGF induit par les épisodes répétés d'hyperoxie/hypoxie qui entraîne la formation d'un tissu fibrovasculaire anormal dans la rétine. Le traitement de référence actuel de cette rétinopathie est la photocoagulation de la rétine périphérique par laser. Un essai, méthodologiquement très bien mené avec un comité indépendant qui évaluait les données photographiques de la rétine, a comparé l'administration intra vitréenne de bévacizumab (0,625 mg dilué dans 0,025 ml) et un traitement par laser, ces 2 traitements étant appliqués aux 2 yeux. Les prématurés inclus avaient une rétinopathie aiguë affectant la zone 1 et la zone postérieure 2 de la rétine qui sont les situations les plus à risque d'échec. Le critère de jugement principal était le taux de récurrence d'une néovascularisation de la rétine observée avant 54 semaines d'aménorrhée, délai qui permet d'identifier une récurrence ou une réactivation. Sur les 150 enfants inclus, 7 sont décédés et n'ont pas été inclus dans l'analyse. Chez les 143 enfants survivants la rétinopathie a rechuté chez 4 enfants du groupe bévacizumab (6/140 yeux soit 4 %) et chez 19 enfants du groupe laser (32/146 yeux soit 22 %). Cette supériorité du bévacizumab sur le laser observée sur l'ensemble des enfants

inclus est plus importante dans le sous-groupe des patients ayant une atteinte exclusive de la zone 1 (42 % vs 6 %) et n'est pas significative en cas d'atteinte de la zone 2 (12 % vs 5 % ;  $p = 0,27$ ). Les auteurs et l'éditorial, qui accompagne ce travail, soulignent qu'outre son efficacité supérieure au laser, le bévacizumab est simple d'administration (ne nécessitant pas que l'enfant soit intubé), a un effet rapide et moins de risque de restriction du champ visuel. En revanche, on ne sait pas précisément à quel moment il faut administrer ce médicament et la possibilité de récurrence tardive nécessite une observation beaucoup plus longue celle de cet essai. De même, la possibilité d'effets systémiques liés à ce médicament en particulier chez des prématurés, dont les organes sont encore en développement, n'est pas exclue et mérite d'être surveillée quand on sait leur gravité après administration par voie générale dans le cancer.

N Engl J Med 2011;364:603-15, 677-8.

#### 1.2. La buprénorphine (Subutex®) pendant la grossesse est une alternative intéressante à la méthadone

La méthadone, agoniste opioïde est recommandée pendant la grossesse en cas de dépendance morphinique mais elle entraîne un syndrome de sevrage chez le nouveau-né (hyperirritabilité et dysfonctionnement du système nerveux autonome) qui nécessite souvent une hospitalisation et un traitement de substitution. Son alternative, la buprénorphine, a été moins étudiée pendant la grossesse. Aussi, une étude a comparé en double insu, double placebo, buprénorphine et méthadone chez 175 femmes enceintes dépendantes de la morphine et recrutées dans 8 centres. L'ajustement des doses se faisait par paliers de 2 mg pour la buprénorphine (doses autorisées entre 2 et 32 mg) et par paliers de 5 à 10 mg pour la méthadone (doses autorisées entre 20 et 140 mg). Les patientes étaient comparables à l'inclusion. Le traitement de substitution a été arrêté avant l'accouchement plus

e-mail : autret-leca@med.univ-tours.fr.

fréquemment par les femmes du groupe méthadone (18 % 16/89) que par celles du groupe buprénorphine (33 % 28/86). Le motif de l'arrêt était un effet non satisfaisant chez 71 % des femmes du groupe buprénorphine et chez 13 % de celles du groupe méthadone. Les doses au moment de l'arrêt étaient de 87 mg de méthadone et de 14 mg de buprénorphine. Le pourcentage de nouveau-nés ayant un syndrome de sevrage nécessitant un traitement n'est pas statistiquement différent entre buprénorphine et méthadone (47 % vs 57 %). En revanche, les nouveau-nés exposés à la buprénorphine par rapport à ceux du groupe méthadone ont nécessité moins de morphine en traitement de substitution (dose cumulée 1,1 mg vs 10,4 mg) et ont été hospitalisés moins longtemps (10 j vs 17 j). La buprénorphine ne se différencie pas de la méthadone pour les caractéristiques des nouveau-nés ni pour les éléments maternels obstétricaux (césarienne, analgésie, complications de l'accouchement).

N Engl J Med 2010;363:2320–31.

## 2. Pharmacopidémiologie

### 2.1. Risque suicidaire accru pendant mais aussi après arrêt du traitement par isotrétinoïne

Des cas isolés ont fait suspecter un risque accru de suicide associé à l'isotrétinoïne alors que des études pharmacoépidémiologiques ont des résultats discordants. Des données canadiennes, anglaises (base des données des médecins généralistes) et finlandaises n'ont pas pu montrer ce lien alors qu'une autre étude canadienne, en analysant les prescriptions d'isotrétinoïne par rapport aux admissions hospitalières, a trouvé une association significative entre isotrétinoïne et suicide. Une nouvelle étude a été menée chez 5756 patients, traités par isotrétinoïne, pour lesquels les causes de décès ont pu être enregistrées 3 ans avant et pendant les 15 années suivant l'arrêt de ce médicament. Parmi ces patients, 128 ont été hospitalisés pour une tentative de suicide, dont 32 avant le traitement, 20 pendant et dans la 1<sup>re</sup> année après la fin du traitement et 76 après plus d'un an d'arrêt de l'isotrétinoïne. L'incidence dans l'année précédant le traitement est accrue par rapport à celle de la population générale mais sans être statistiquement significative OR 1,57 (0,86–2,63) pour l'ensemble des tentatives de suicide et 1,36 (0,65–2,50) si l'on considère seulement le 1<sup>er</sup> épisode de tentative de suicide. L'incidence pendant et 6 mois après l'arrêt de l'isotrétinoïne est significativement augmentée OR 1,78 (1,04–2,85) pour l'ensemble des tentatives de suicide et 1,93 (1,08–3,18) pour le 1<sup>er</sup> épisode de tentative de suicide. Trois ans après la fin du traitement le risque n'est plus augmenté pour l'ensemble et la 1<sup>re</sup> tentative de suicide (OR respectivement à 1,04 et 0,97). Parmi les 32 patients qui ont fait une 1<sup>re</sup> tentative de suicide avant traitement 38 % ont recommencé pendant le traitement alors que parmi les

14 patients qui ont fait une 1<sup>re</sup> tentative de suicide dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement 71 % ont récidivé. L'isotrétinoïne apparaît bien comme un facteur de risque de suicide mais ce risque est probablement ajouté à celui lié à l'acné.

BMJ 2010;341:c5812, c5866.

### 2.2. La carbamazépine est probablement le meilleur choix pendant la grossesse

En effet la carbamazépine (Tégrétol®), efficace dans la majorité des épilepsies induit le moins de malformations. Un registre suédois rapporte un risque de malformations majeures à 1,86 (1,42 et 2,44) après exposition intra-utérine aux antiépileptiques mais plus élevée avec l'acide valproïque qu'avec la carbamazépine (OR 2,51 [1,43 et 4,68]). Dans un registre américain, le taux de malformations associé à la carbamazépine en monothérapie (2,6 %) est très peu différent de celui de la population générale (1 à 3 %). Dans une étude anglaise, le taux de malformations majeures est de 2,2 % avec la carbamazépine, 3,2 % avec la lamotrigine, 6,2 % avec l'acide valproïque et de 3,5 % chez les femmes épileptiques non traitées. Une nouvelle étude rapporte les résultats de toutes les cohortes publiées et d'une étude cas-témoin utilisant le registre Eurocat qui comporte les données de 19 pays européens enregistrées entre 1995 et 2005. Ces données incluent 98 000 malformations sur environ 3,8 millions de naissances. Il n'a pas été trouvé d'association significative entre, d'une part, l'exposition fœtale à la carbamazépine et, d'autre part, diverses malformations (fente palatine, hernie diaphragmatique, hypospadias). En revanche, l'exposition à la carbamazépine en monothérapie augmente le risque de spina bifida (OR 2,6 [1,2 et 5,3]) par rapport aux patientes non exposées mais ce risque absolu reste très faible (1/1000 naissances dans la population générale). Par ailleurs, la carbamazépine est probablement le meilleur choix vis-à-vis du retentissement neuro développemental chez l'enfant à venir. En effet, si 2 études vont dans le sens d'un effet délétère de l'acide valproïque, 6 études n'ont pas montré d'atteintes des fonctions cognitives chez les enfants exposés in utero à la carbamazépine en monothérapie. Cela doit être clairement expliqué aux femmes qui désirent une grossesse ou qui sont enceintes.

BMJ 2010;341:1261, 1229.

### 2.3. Les bisphosphonates pendant plus de 5 ans augmentent les fractures atypiques du fémur

Des éléments suggèrent que les bisphosphonates par voie orale utilisés dans l'ostéoporose augmentent le risque de fractures dites atypiques du fémur (région subtrocantérienne et corps fémoral). Une étude cas témoin a examiné le lien entre bisphosphonates et fractures. Cette étude est nichée dans une cohorte de femmes canadiennes âgées de plus de 68 ans dont la 1<sup>re</sup> prescription de bisphosphonates

(avril 2002 à mars 2008) définissait la date d'entrée dans la cohorte. Les pathologies susceptibles d'altérer l'intégrité osseuse (cancer, hyperparathyroïdie, maladie coeliaque, etc.) étaient exclues. Les femmes étaient suivies pendant une durée de traitement variable entre 1 et 7 ans. Les cas étaient les femmes hospitalisées pour une fracture atypique du fémur après exclusion des fractures dues à un traumatisme (collision de voiture, chute de sa hauteur, etc.). Chaque cas était apparié sur l'âge et le moment d'entrée dans l'étude à 5 témoins exposés à un bisphosphonate pendant moins de 100 j. L'utilisation de bisphosphonates était longue ( $\geq 5$  ans), intermédiaire (entre 3 et 5 ans) ou courte (entre 100 j et 3 ans). Sur 205 500 femmes de la cohorte, 716 (0,35 %) ont une fracture atypique. Leur comparaison aux 3580 témoins montre que les bisphosphonates pris pendant plus de 5 ans augmentent le risque de fracture fémorale atypique par rapport à une utilisation de moins de 100 j (OR 2,74 [1,25–6]) alors que ce risque n'est pas accru par une utilisation pendant moins de 5 ans. Heureusement, cette étude confirme que les fractures ostéoporotiques typiques sont réduites par les bisphosphonates s'ils sont utilisés pendant plus de 5 ans (OR 0,76 [0,63 et 0,93]) ou entre 3 et 5 ans (OR 0,86 [0,73 et 1,00]) mais pas pour les utilisations plus courtes. Les bisphosphonates augmentent donc le risque de fracture atypique qui reste faible en valeur absolue (0,13 % après 6 ans et 0,22 % après 7 ans de traitement). Dans la mesure où la durée optimale du traitement par bisphosphonate est inconnue, ces données devraient faire considérer leur arrêt ou une fenêtre thérapeutique après 5 ans de traitement.

JAMA 2011;305:783–9.

#### 2.4. Toxicité cardiovasculaire des AINS

De nombreuses méta-analyses n'ont pas pu résoudre le débat portant sur le risque cardiovasculaire des AINS en général et des inhibiteurs de la COX-2 en particulier parce qu'aucune n'a inclus l'ensemble des essais randomisés disponibles. Une nouvelle méta-analyse a retenu tous les essais randomisés ayant comparé des AINS entre eux (naproxène, ibuprofène, diclofénac, célécoxib, étoricoxib, rofécoxib, lumiracoxib) ou à un placebo s'ils avaient plus de 100 patients par groupe. Dans ces 31 essais ayant inclus environ 116 000 patients par année de suivi, comparé au placebo, le rofécoxib (OR 2,12 [1,26–3,56]), suivi du lumiracoxib (OR 2 [0,71–6,21]) a le risque le plus élevé d'infarctus du myocarde. L'ibuprofène a le risque le plus élevé d'accident vasculaire cérébral (OR 3,36 [1–11,6]), suivi du diclofénac (2,86 [1,09–8,36]). L'étoricoxib (OR 4,07 [1,23–15,7]) et le diclofénac (3,98 [1,48–12,7]) sont associés au risque le plus élevé de décès cardiovasculaire. Finalement le naproxène semble le moins dangereux parmi les 7 médicaments étudiés en particulier pour le risque d'infarctus du myocarde (0,82 [0,37–1,67]).

BMJ 2011;342:154.

### 3. Pharmacovigilance

#### 3.1. Littérature

##### 3.1.1. Au moment de l'AMM, on connaît peu les effets indésirables graves des thérapies ciblées utilisées en cancérologie

La taille des essais cliniques conduisant à l'AMM est insuffisante pour mettre en évidence les effets indésirables graves en raison de leur incidence trop faible par rapport à l'effectif des essais bâtis pour juger l'efficacité. Cela est démontré par une étude canadienne. Les auteurs ont comparé, les effets indésirables graves rapportés dans les essais cliniques donc connus au moment de l'AMM et ceux découverts après l'AMM pour 12 thérapies ciblées utilisées en cancérologie : bévacizumab, bortézomib, cetuximab, dasatinib, erlotinib, ibritumomab, imatinib, lapatinib, panitumumab, rituximab, sunitinib et trastuzumab. Sur une durée médiane de 4 ans, 76 effets indésirables graves, dont la moitié potentiellement fatals, ont été ajoutés dans le RCP de ces médicaments. Il s'agissait le plus souvent d'une toxicité cardiaque ( $n = 7$ ), de réactions à la perfusion ( $n = 6$ ), d'une toxicité médullaire ( $n = 5$ ) et de perforations digestives ( $n = 4$ ). Ainsi, 5 des 12 médicaments ont fait l'objet d'une mise en garde en raison d'un risque d'effet indésirable grave. Plus d'un tiers de ces effets graves (30/76) n'avaient jamais été rapportés au cours des essais pré-AMM. Cette étude rappelle qu'au moment de l'AMM l'évaluation bénéfice/risque est, de fait, tronquée puisque le plus souvent, seuls les bénéfices sont connus. Cela est d'autant plus vrai que le nombre de patients exposés pendant les essais est faible et que l'effet est rare. Il est donc indispensable de déclarer les effets indésirables graves observés en cancérologie, comme dans les autres spécialités même si cet effet apparaît moins grave que la pathologie à traiter. Le suivi post-AMM est ainsi la seule façon de garantir le maintien d'un rapport/bénéfice risque favorable pour le patient. Pour preuve, l'annonce récente par la FDA d'une réévaluation du bévacizumab dans le traitement adjuvant du cancer du sein métastatique en raison d'effets indésirables graves au regard d'une faible augmentation de la survie.

J Clin Oncol 2010;29:174–85.

#### 3.2. Brèves

##### 3.2.1. Interactions

La mise en ligne d'un thésaurus comportant les interactions médicamenteuses identifiées par le groupe de travail « interactions médicamenteuses » de l'Afssaps, apporte une information fiable et pragmatique, avec des libellés volontairement simples utilisant des mots clés. Ce thésaurus peut être utilisé comme un guide d'aide à la prescription.

Dans la dernière mise à jour (17 décembre 2010) figurent de nouvelles interactions :

- association contre-indiquée :
  - colchicine/spiramycine : majoration des effets indésirables de la colchicine,
  - oméprazole/nelfinavir : diminution importante des concentrations de nelfinavir,
  - duloxétine/énoxacine : augmentation des effets indésirables de duloxétine,
  - dabigatran/kétoconazole : saignements par doublement des concentrations du dabigatran,
  - dronédarone/inhibiteurs puissants du cyp 3A4 : augmentation des concentrations de dronédarone,
  - aliskiren/itraconazole : augmentation importante des concentrations d'aliskiren ;
- et parmi les nouvelles associations déconseillées :
  - méthotrèxate (> 20 mg/sem)/IPP : augmentation de la toxicité du méthotrèxate,
  - acide valproïque/imipenems : crise convulsive par diminution de la concentration d'acide valproïque,
  - sulfaméthoxazole/AVK : risque hémorragique,
  - vérapamil/colchicine : majoration des effets indésirables de la colchicine.

<http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses>.

### 3.3. Informations des Agences française (Afssaps) et européenne (EMA) du médicament

#### 3.3.1. Médiator® et génériques (benfluorex) : dépistage d'atteintes valvulaires et suivi des patients exposés

L'Afssaps explique le dépistage et le suivi d'une atteinte valvulaire : interrogatoire et auscultation cardiaque ; en cas de suspicion de valvulopathie, consultation cardiologique ; en cas d'anomalie valvulaire, surveillance par le cardiologue. Il est rappelé que les valvulopathies (non opérées) ne nécessitent pas de prophylaxie antibiotique systématique lors de procédure invasive. Enfin un courrier sera adressé aux patients ayant consommé du benfluorex entre novembre 2007 et novembre 2009.

Communiqué de presse – Afssaps – 2 décembre 2010.

#### 3.3.2. Avastin® (bévacizumab) : ostéonécrose de mâchoire

Des ostéonécroses de mâchoire ont été rapportées chez des patients traités par Avastin® pour un cancer et dont la plupart avait reçu précédemment ou de façon concomitante, un bisphosphonate IV dans le cadre du traitement du cancer. L'Avastin® apparaît donc comme un facteur de risque additionnel de survenue d'une ONM. En conséquence, les mêmes précautions d'emploi que celles préconisées pour les bisphosphonates à savoir examen buccodentaire et soins dentaires appropriés sont désormais requises avant d'instaurer l'Avastin®.

Lettre aux prescripteurs – Laboratoire Roche – 30 décembre 2010.

#### 3.3.3. Sutent® (sunitinib) : ostéonécrose de la mâchoire (ONM)

Le sunitinib est indiqué dans les tumeurs stromales gastro-intestinales malignes non résécables et/ou métastatiques, en dernière ligne, dans les cancers du rein avancés/métastatiques et dans les tumeurs neuroendocrines du pancréas non résécables ou métastatiques. Des ONM ont été rapportées chez des patients traités par sunitinib, la majorité des patients ayant reçu précédemment ou de façon concomitante un bisphosphonate par voie IV dans le cadre du traitement du cancer. L'activité anti-angiogénique du sunitinib pourrait jouer un rôle dans la survenue de ces ONM. Il est donc recommandé :

- de prendre en considération le risque d'ONM particulièrement chez les patients ayant reçu précédemment ou traités de façon concomitante par bisphosphonate ;
- qu'un examen et des soins buccodentaires doivent être faits avant un traitement par Sutent®.

Lettre aux professionnels de santé – Afssaps – 30 décembre 2010.

#### 3.3.4. Solutés pour dialyse péritonéale

##### 3.3.4.1. Péritonite aseptique et/ou dialysat trouble

Les laboratoires Baxter et l'Afssaps informent d'un risque de péritonite aseptique et/ou de dialysat trouble lié à l'administration de certains solutés de dialyse péritonéale contenant une concentration élevée en endotoxines. Les produits concernés sont Nutrineal® (toutes solutions), Extraneal® (toutes solutions), Dianeal® de volume inférieur à 5 L, Dianeal® PD4 3,86 % 5 L lot 10I17G30 et Dianeal® PD4 1,36 % 5 L lots 10A20G30 et 10Co3G30. En revanche, Dianeal® 5 L (autres que les lots cités) et Physioneal® ne sont pas concernés mais les stocks ne peuvent suppléer à tous les besoins. Les lots concernés seront retirés progressivement au fur et à mesure de la disponibilité de lots conformes, à partir de janvier 2011. Il est recommandé en attendant :

- de maintenir le traitement habituel en l'absence de manifestation péritonéale (dialysat trouble, douleurs abdominales, fièvre...);
- de débiter une antibiothérapie probabiliste en cas de manifestation péritonéale ;
- d'envisager après le début de l'antibiothérapie le changement de lot de la solution ou le changement pour Physioneal® ;
- de réserver Extraneal® en priorité aux patients anuriques et/ou nécessitant un contrôle strict de la balance hydrosodée. Nutrineal® et Dianeal® peuvent être remplacés par Physioneal® après vérification de la composition en calcium et bicarbonates/lactates sous surveillance de la glycémie (en cas de changement de Nutrineal® ou Extraneal® pour Dianeal® ou Physioneal®).

Communiqué de presse – Afssaps – 15 décembre 2010.

### 3.3.4.2. Rupture d'approvisionnement

La présence d'endotoxines a été détectée sur de nouveaux lots de solutés non encore délivrés, responsable d'un décalage (3<sup>e</sup> semaine de janvier 2011) de la mise à disposition de lots non affectés et d'un risque de rupture d'approvisionnement en Extraneal<sup>®</sup>. Il est recommandé :

- chez les patients les plus vulnérables d'utiliser prioritairement les solutions de dialyse péritonéale non affectées par l'alerte ;
- pour les autres patients de déterminer si une alternative à la dialyse péritonéale peut être mise en place ;
- Extraneal<sup>®</sup> sera maintenu dans les indications strictement indispensables sans alternative thérapeutique : patients anuriques et/ou nécessitant un contrôle strict de la balance hydrosodée.

Lettre aux professionnels de santé – Afssaps – 5 janvier 2011.

### 3.3.5. Sabril<sup>®</sup> (vigabatrine) : anomalies cérébrales à l'IRM et mouvements anormaux

La vigabatrine est indiquée dans les épilepsies partielles résistantes et les spasmes infantiles ou syndrome de West. Des anomalies de la substance grise ont été observées à l'IRM, chez des jeunes enfants traités pour des spasmes infantiles à des doses élevées de vigabatrine. Ces changements de signaux à l'IRM peuvent s'accompagner des signes moteurs transitoires (dystonie, dyskinésie et/ou hypertonie) sans qu'une corrélation entre ces manifestations cliniques et les anomalies cérébrales à l'IRM n'ait été démontrée. Il est donc recommandé :

- de bien évaluer le rapport bénéfice/risque individuel de la vigabatrine ;
- d'envisager une diminution de la posologie de la vigabatrine ou son arrêt progressif en cas de survenue de nouveaux troubles des mouvements.

Lettre aux professionnels de santé – Afssaps – 2 décembre 2010.

### 3.3.6. RoActemra<sup>®</sup> (tocilizumab) : réaction anaphylactique

Le tocilizumab est indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance à un précédent traitement de fond (classiques et anti-TNF). Des réactions d'hypersensibilité cliniquement significatives ou graves liées à la perfusion et nécessitant l'arrêt du traitement ont été rapportées chez 0,3 % des patients. Une réaction anaphylactique fatale a été rapportée chez un patient traité par tocilizumab, prednisone et léflunomide. Il est donc recommandé :

- de surveiller la survenue de signes d'hypersensibilité pendant et après la perfusion de tocilizumab ;
- de s'assurer qu'un traitement adapté peut être mis en œuvre immédiatement ;
- d'arrêter immédiatement et définitivement le tocilizumab si une réaction grave liée à la perfusion apparaît.

Lettre aux professionnels de santé – Afssaps – 15 décembre 2010.

### 3.3.7. Nplate<sup>®</sup> (romiplostim) : thrombose de la veine porte

Le romiplostim est un facteur de croissance plaquettaire, indiqué dans le purpura thrombopénique idiopathique chronique en échec aux traitements habituels chez les adultes réfractaires après splénectomie ou auxquels la splénectomie ne peut être proposée. Les principaux effets graves observés au cours du développement étaient des événements thromboemboliques et des anomalies de la moelle osseuse dues à des dépôts de réticuline. En post-AMM des thromboses de la veine porte sont rapportées chez des patients ayant une maladie hépatique chronique. Il a donc été décidé :

- la contre-indication du romiplostim en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère (Child Pugh  $\geq 7$ ) sauf si le bénéfice est indiscutable ;
- la modification des taux critiques de plaquettes ( $> 150,109/L$  pendant 2 semaines : réduction de dose à  $< 1 \mu g/semaine$ ) et  $> 250,109/L$  : arrêt du romiplostim).

Lettre aux professionnels de santé – Afssaps – 20 décembre 2010.

### 3.3.8. Revlimid<sup>®</sup> (lénalidomide) : embolie pulmonaire et Infarctus du myocarde

Le lénalidomide, indiqué dans le myélome multiple, est associé à un risque thromboembolique veineux, dont des embolies pulmonaires, identifié dès les essais cliniques. Les données post-AMM ont confirmé ce risque et également mis en évidence un risque thromboembolique artériel en particulier d'infarctus du myocarde et d'AVC. Il est donc fortement recommandé :

- de prescrire un antithrombotique chez les patients traités par lénalidomide particulièrement chez ceux ayant d'autres facteurs de risque de thrombose ;
- de corriger le mieux possible les autres facteurs de risque thromboembolique ;
- de penser au rôle du lénalidomide et de l'arrêter immédiatement en cas de thrombose artérielle ou veineuse.

Lettre aux professionnels de santé – Afssaps – 29 décembre 2010.

### 3.3.9. Vistide<sup>®</sup> (cidofovir) : risque accru en cas de prescriptions hors AMM

Vistide<sup>®</sup> a une AMM par voie intraveineuse dans la rétinite à CMV du sida. La prescription hors AMM, en particulier l'utilisation de ce médicament en injection intraoculaire ou en application locale, est associée à une majoration du risque d'effet indésirable. Les effets les plus graves sont une toxicité rénale, oculaire (uveite, hypotonie oculaire) et une neutropénie. Ils témoignent du passage systémique du cidofovir y compris après injection intraoculaire ou en application locale. Le laboratoire rappelle que :

- la sécurité de l'emploi et l'efficacité de Vistide<sup>®</sup> n'ont pas été montrées pour d'autre indication que la rétinite à CMV du SIDA ;

- Vistide® est formulé uniquement pour une administration IV et qu'aucun autre mode d'administration ne doit être utilisé ;
- Vistide® est contre-indiqué si la clairance de créatinine est < 55 ml/min ou si la protéinurie est > 2+ (ou > 200 mg/dl) ;
- Vistide® doit être administré avec du probénécide pour réduire sa néphrotoxicité.

Lettre aux professionnels de santé – Afssaps – 12 janvier 2011.

### 3.3.10. *Firdapse® (amifampridine ou 3,4 DAP) : utilisation non recommandée dans la sclérose en plaque*

Ce bloqueur des canaux potassiques voltage dépendants est indiqué dans le traitement symptomatique du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton dont il améliore légèrement la force musculaire. En 2006, l'Afssaps avait informé les prescripteurs d'un rapport bénéfice/risque défavorable dans la sclérose en plaque. Les résultats d'un essai dans la sclérose en plaque viennent confirmer que l'amifampridine n'est pas différente du placebo sur les symptômes de fatigue et sur la qualité de vie. Les effets indésirables les plus fréquents sont paresthésies, troubles gastro-intestinaux, musculosquelettiques et insomnie.

Afssaps – janvier 2011.

### 3.3.11. *Multaq® (dronédarone) : atteintes hépatiques graves*

Multaq® est un anti-arythmique indiqué (AMM 2009) chez les adultes cliniquement stables ayant un antécédent de fibrillation auriculaire (FA) ou étant en FA non permanente, afin de prévenir les récurrences de FA ou de ralentir la fréquence cardiaque. Il est contre-indiqué dans l'insuffisance cardiaque de classe III instable et IV. Il est moins efficace que l'amiodarone mais il en est attendu une meilleure tolérance (absence d'iode). Depuis sa mise sur le marché (2009) des atteintes hépatiques, dont 2 ont nécessité une transplantation, ont été rapportées, certaines très précocement après l'initiation du médicament. Il est donc recommandé :

- de surveiller la fonction hépatique avant le début du traitement, tous les mois pendant les 6 premiers mois, à 9 et 12 mois puis régulièrement ;
- d'enseigner aux patients les signes évocateurs d'une atteinte hépatique ;
- une conduite à tenir en cas d'augmentation des transaminases. Les patients actuellement traités par Multaq® seront contactés au cours du prochain mois afin d'effectuer des tests hépatiques.

Lettre aux prescripteurs – Afssaps – 21 janvier 2011.

### 3.3.12. *Plus de prophylaxie systématique des infections conjonctivales du nouveau-né*

Compte tenu de l'absence de données montrant l'efficacité de l'antibioprofylaxie conjonctivale systématique, l'Afssaps recommande une antibioprofylaxie conjonctivale (collyre de rifamycine 1 goutte par œil) seulement en cas

d'antécédents et/ou de facteurs de risque d'infection sexuellement transmissible chez les parents.

Communiqué de presse – Afssaps – 4 janvier 2011.

### 3.3.13. *Cubicin® (daptomycine) : pneumonie à éosinophiles*

Cubicin® (AMM en 2006) efficace uniquement sur les bactéries à Gram positif est indiqué dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous (IcPTM), l'endocardite infectieuse (EI) du cœur droit à *Staphylococcus aureus* et les bactériémies à *S. aureus* associées à une EI du cœur droit ou à une IcPTM. Des pneumonies à éosinophiles ont été rapportées chez des patients traités par la daptomycine le plus souvent après 2 semaines de traitement. Cubicin® était souvent prescrit hors des indications de son AMM. La reconnaissance rapide des symptômes (toux, fièvre, dyspnée) et de leur possible association à la daptomycine est cruciale dans la prise en charge des patients qui comprend, outre l'arrêt du médicament et une corticothérapie, sa contre-indication définitive.

Lettre aux prescripteurs – Laboratoire Novartis – 27 janvier 2011.

### 3.3.14. *Vaccin anti rotavirus (Rotarix® et Rotateq®) : levée des restrictions d'utilisation*

En mai 2010, la détection d'ADN de circovirus porcins dans des lots de vaccin Rotarix® et Rotateq® avait conduit à des mesures de précaution concernant l'utilisation de ces vaccins. Le virus impliqué n'étant plus considéré comme pathogène pour l'Homme, l'Afssaps, considère que les mesures de précaution peuvent être levées. Elle rappelle cependant qu'indépendamment de ces virus, une faible augmentation du risque d'invagination intestinale « n'est pas exclue » dans les 7 j suivant l'administration de la 1<sup>re</sup> dose de ces vaccins.

Communiqué de presse – Afssaps – 28 janvier 2011.

### 3.3.15. *Prepulsid® (cisapride) : arrêt de commercialisation*

La décision d'arrêt de commercialisation du Prepulsid® aura lieu le 7 mars 2011 après des restrictions successives de ses indications liées à son risque d'allongement du QT et de troubles du rythme ventriculaire parfois mortels. Le Prepulsid® utilisé initialement très largement dans le reflux gastro-œsophagien du nourrisson avait été restreint en 2002 aux reflux prouvés, en échec de tous les autres traitements, chez les nourrissons de moins de 36 mois, inclus dans un registre. Progressivement, les pédiatres ont appris à se passer de ce médicament puisqu'en 2009, seuls 650 patients étaient traités en France. La réévaluation de l'ensemble des données, en particulier une analyse par la Cochrane, a montré qu'il n'y avait pas de données probantes pour étayer l'intérêt du cisapride.

Lettre aux professionnels de santé – Janssen – 24 janvier 2011.

### 3.3.16. *Haldol® 5 mg/ml injectable (halopéridol) : suppression de l'administration IV*

Haldol® injectable est indiqué dans les états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques et dans les

vomissements liés aux traitements antimétaboliques post-radiothérapeutiques. La suppression de l'administration IV est justifiée par les risques cardiaques de l'halopéridol par voie IV (torsades de pointes, mort subite) et l'existence d'alternatives. La voie IM reste autorisée.

Lettre aux professionnels de santé – Laboratoire Janssen Cilag – 14 février 2011.

### 3.3.17. Dextropropoxyphène : retrait du marché français le 1<sup>er</sup> mars 2011

Le dextropropoxyphène n'étant pas commercialisé seul, les spécialités concernées sont celles associant le dextropropoxyphène au paracétamol (Diantalvic<sup>®</sup>, Di Dolco<sup>®</sup>, Dialgo<sup>®</sup>, Dialgirex<sup>®</sup>, Dextroref<sup>®</sup> et leurs nombreux génériques). Les différentes étapes de cette suppression sont résumées ci-dessous. Chacune a fait l'objet d'une information par le centre de pharmacovigilance de Tours :

- l'EMA émet un avis défavorable au maintien sur le marché des médicaments contenant du dextropropoxyphène en raison du risque de décès en cas de surdosage (juin 2009) ;
- la Commission européenne confirme l'avis défavorable de l'EMA (juillet 2010) ;
- la FDA considère que le bénéfice/risque du dextropropoxyphène n'est pas favorable en raison d'un allongement des espaces PR et QT et élargissement du QRS à dose quasi-thérapeutique chez le volontaire sain (novembre 2010).

L'Afssaps rappelle qu'il ne faut plus prescrire de dextropropoxyphène et qu'il est indispensable de réévaluer le traitement des patients traités par dextropropoxyphène. Dans cette perspective, une mise au point sur la prise en charge des douleurs modérées à intenses afin d'aider à la substitution du dextropropoxyphène a été publiée ([www.afssaps.fr/infos](http://www.afssaps.fr/infos) de sécurité/mises au point).

Lettre aux prescripteurs – Afssaps – 15 février 2011.

### 3.3.18. Crayon au nitrate d'argent Salva<sup>®</sup> : contre-indication sur les bourgeons ombilicaux

La Cooper distribue aux hôpitaux, cliniques, pharmaciens d'officine, services de PMI, etc., un crayon au nitrate d'argent Salva<sup>®</sup> qui est un produit officinal et ne revendique aucune indication thérapeutique ! La concentration en nitrate d'argent du crayon Salva<sup>®</sup> est passée en 2010, de 63 % à 90 %. Parallèlement sont survenues des brûlures lors de l'application de ce crayon sur des bourgeons ombilicaux. Ce risque étant probablement lié à la nouvelle concentration, le retour à l'ancienne concentration a été demandé. En attendant la mise à disposition d'une concentration plus basse, il ne faut plus utiliser le crayon au nitrate d'argent Salva<sup>®</sup> sur les bourgeons ombilicaux après la chute du cordon ombilical. L'application de ce produit doit absolument s'accompagner d'une protection de la peau en périphérie de la zone nitrée. Lettre aux professionnels de santé – Cooper – 07 février 2011.

### 3.3.19. Celance<sup>®</sup> (pergolide) : arrêt de commercialisation

Celance<sup>®</sup> est un agoniste dopaminergique, dérivé de l'ergot de seigle, indiqué dans la maladie de Parkinson. L'arrêt de commercialisation décidé par les laboratoires Lilly, en accord avec l'Afssaps, est dû au risque de valvulopathies qui avait déjà conduit à réserver Celance<sup>®</sup> aux échecs des autres agonistes dopaminergiques. Ce risque valvulaire avait conduit la FDA à retirer le pergolide du marché américain dès 2007. Le remplacement de Celance<sup>®</sup> peut se faire :

- soit du jour au lendemain par un autre traitement agoniste dopaminergique ;
- soit par diminution progressive des doses et introduction progressive d'un autre antiparkinsonien.

Une échocardiographie cardiaque est souhaitable en l'absence d'échographie datant de moins de 6 mois.

Lettre aux prescripteurs – 14 janvier 2011.

### 3.3.20. Buflomédil (Fonzylane<sup>®</sup> et génériques) : suspension d'AMM

Le buflomédil est un vasodilatateur, indiqué dans l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs. En raison d'une faible efficacité au regard d'effets graves neurologiques (convulsions) et cardiaques (troubles du rythme), l'Afssaps a suspendu l'AMM des spécialités à base de buflomédil, dans l'attente des résultats de la réévaluation européenne. L'Afssaps demande :

- de ne plus instaurer ni renouveler un traitement à base de buflomédil ;
- de ne plus délivrer de buflomédil ;
- aux patients, de consulter sans urgence leur médecin pour modifier leur traitement.

Lettre aux professionnels de santé – Afssaps – 17 février 2011.

### 3.3.21. Nitrofurantoïne : toxicité hépatique et pulmonaire

La nitrofurantoïne (Furadantine<sup>®</sup>, Furadoïne<sup>®</sup> et Microdoïne<sup>®</sup>) est indiquée dans la cystite aiguë non compliquée de la femme mais également, pour Furadantine<sup>®</sup> et Furadoïne<sup>®</sup> chez l'enfant de plus de 6 ans en traitement prophylactique des cystites récidivantes et des infections urinaires à risque de pyélonéphrite (reflux vésico-urétéral, uropathie obstructive). Sa toxicité hépatique (cytolyse, hépatite chronique active, cirrhose) et pulmonaire (pneumopathie interstitielle, fibrose) en particulier en cas de traitement prolongé, est connue mais de nouveaux cas étant rapportés, les indications de la nitrofurantoïne vont être révisées. Dans l'attente de cette réévaluation, il est recommandé :

- de ne plus initier de traitement prophylactique par nitrofurantoïne ;
- chez les patients déjà traités, de surveiller le bilan hépatique tous les 3 mois ;

- d'informer les patients des risques et des symptômes qui pourraient être le début d'une atteinte hépatique ou pulmonaire.

Lettre aux professionnels de santé – Afssaps – février 2011.

### 3.3.22. Antitussifs anti H1 et fenspiride : contre-indication moins de 2 ans

Les sirops antitussifs à base d'opiacés étaient déjà contre-indiqués chez les nourrissons, en raison de leur effet dépresseur respiratoire. Les mucolytiques, mucofluidifiants et l'hélicidine avaient déjà été contre-indiqués en avril 2010 chez le nourrisson. Sont désormais également contre-indiqués chez le nourrisson les sirops et suspensions buvables d'anti-H1 de 1<sup>re</sup> génération à base de phénothiazines (prométhazine, alimémazine, oxoméazine), de chlorphénamine, de piméthixène ainsi que de fenspiride. Les spécialités concernées sont : Hexapneumine<sup>®</sup> nourrisson sirop, Broncalène<sup>®</sup> nourrisson sirop, Théralène<sup>®</sup> sirop 0,05 % et solution buvable 4 %, Toplexil<sup>®</sup> sirop 0,33 mg/ml, Toplexil<sup>®</sup> solution buvable sans sucre 0,33 mg/ml, Oxoméazine<sup>®</sup> génériques avec ou sans sucre (Biogaran<sup>®</sup>, EG<sup>®</sup>, PHR Lab<sup>®</sup>, Teva<sup>®</sup>, Winthrop<sup>®</sup> sirop 0,33 mg/ml, Calmixène<sup>®</sup> sirop, Pneumorel<sup>®</sup> sirop 0,2 %.

Lettre aux professionnels de santé – Afssaps – février 2011.

### 3.3.23. Uvestérol<sup>®</sup> D et Uvestérol<sup>®</sup> A, D, E, C solution buvable : Précautions d'utilisation

L'Uvestérol D 1500 UI/mL<sup>®</sup> est indiqué chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte. L'Uvestérol<sup>®</sup> vitaminé A, D, E, C est indiqué chez le nouveau-né en particulier prématuré et le nourrisson présentant une carence en vitamines A, C, D et E. En 2006, des malaises chez des nourrissons au cours de l'administration de ces 2 médicaments, avaient conduit l'Afssaps à rappeler l'importance du respect des modalités d'administration. Des malaises ont continué à être rapportés, en particulier chez les prématurés et les nourrissons âgés de moins de 1 mois, s'expliquant par le non-respect des modalités d'administration et l'utilisation de seringues autres que celles délivrées avec le flacon. L'Afssaps rappelle :

- chez le nouveau-né prématuré : dilution de l'Uvestérol A, D, E, C<sup>®</sup> dans un peu d'eau ou de lait et administration à l'aide d'une tétine 2<sup>e</sup> âge et pas avec une seringue ;
- en cas de reflux gastro-œsophagien : dilution d'Uvestérol A, D, E, C<sup>®</sup> et d'Uvestérol D<sup>®</sup> 1500 UI/mL dans un peu d'eau ou de lait et administration à l'aide d'une tétine et pas avec une seringue ;
- dans les autres situations : utilisation de la seringue fournie avec le flacon ;
- dans tous les cas administration lente et en position semi-assise du médicament.

Lettre aux professionnels de santé – Afssaps – 18 mars 2011.

### 3.3.24. Informations de la FDA

- La FDA vient de placer le « topiramate (Epitomax<sup>®</sup>) dans la catégorie D des médicaments à risque pendant la grossesse » qui correspond à une augmentation du risque (ici, de fente palatine) chez le fœtus humain mais qui est acceptable si le bénéfice est démontré.

FDA MedWatch – Topamax (topiramate) : Label Change - Risk For Development of Cleft Lip and/or Cleft Palate in Newborns – 04 mars 2011 ;

- la terbutaline injectable (en France Bricanyl<sup>®</sup>) ne doit pas être utilisée dans la prévention et le traitement de la menace prématuré (MAP). En effet, l'efficacité n'a pas été démontrée et le risque d'effets indésirables graves est élevé (décès, tachycardie, hyperglycémie, hypokaliémie, arrêt cardiaque, œdème pulmonaire, infarctus du myocarde !). Le médicament a pourtant l'AMM en France dans la MAP par voie IV en traitement d'urgence et par voie sous-cutanée en traitement d'entretien.

FDA MedWatch – Terbutaline : Label Change – Warnings Against Use for Treatment of Preterm Labor – 17 février 2011 ;

- en septembre 2010, la FDA a alerté sur une possible augmentation du risque de cancer de la vessie chez les patients traités par pioglitazone (Actos<sup>®</sup>, Competact<sup>®</sup>) pour un diabète de type II. Cette alerte repose sur des cas isolés publiés ou signalés aux Autorités de Pharmacovigilance. Cela est en cohérence avec les données expérimentales : tumeurs de la vessie chez le rat et effet carcinogène connu avec d'autres médicaments qui comme la pioglitazone sont agonistes PPARs  $\gamma$  et/ou  $\alpha$ . De plus une étude cas témoin a mis en évidence une augmentation du risque (dose et durée dépendant) de cancer de vessie chez les patients traités par pioglitazone. Un recueil des cas français par les Centres de pharmacovigilance est en cours. Dans la mesure où le lien avec l'exposition à la pioglitazone n'est probablement pas toujours évoqué en présence d'un cancer de la vessie, il est important de : rechercher une éventuelle prise d'Actos<sup>®</sup> ou de Competact<sup>®</sup> en cas de cancer de la vessie ; transmettre au Centre de pharmacovigilance les cas de cancer de la vessie observés chez des patients traités par Actos<sup>®</sup> ou Competact<sup>®</sup> ;
- FDA MedWatch – Actos (pioglitazone) : Ongoing Safety Review of Actos (pioglitazone) and Potential Increased Risk of Bladder Cancer After Two Years Exposure – 17 septembre 2010.
- Kaletra<sup>®</sup> (lopinavir, ritonavir) solution buvable est indiqué chez l'adulte et l'enfant âgé de plus de 2 ans infectés par le VIH. Malgré l'absence d'AMM, il est proposé (rapport Yeni 2010) en association à zidovudine/lamivudine chez le nouveau-né à terme à risque élevé de transmission virale. La FDA informe d'un risque d'atteinte multi viscérale (troubles du rythme cardiaque, dépression du système nerveux central, hypotonie, convulsions, hyperosmolarité, acidose lactique, hémolyse) chez des nouveau-nés traités par Kaletra<sup>®</sup>. Ce risque serait lié aux capacités réduites d'élimination du propylène glycol contenu dans la solution buvable. La FDA



recommande : d'éviter d'utiliser Kaletra® solution buvable chez les nouveau-nés à terme âgés de moins de 14 j et chez les prématurés âgés de moins de 14 j de terme corrigé ; si cette utilisation est indispensable, effectuer une surveillance clinique (cardiaque, rénale, respiratoire, neurologique) et biologique (créatininémie, osmolalité sérique).  
Drug Safety Announcement – FDA MedWatch – 8 mars 2011.

## 4. Commission de transparence

### 4.1. ASMR I : progrès thérapeutique majeur

Nouveaux médicaments :

- Adixone® 50 µg cp (fludrocortisone) remplace la préparation hospitalière « fludrocortisone AP-HP » dans le traitement minéralocorticoïde substitutif au cours de l'insuffisance corticosurrénale primaire, en association avec un glucocorticoïde. Il conserve l'apport thérapeutique majeur de la préparation hospitalière.

### 4.2. ASMR II : amélioration importante

Nouveaux médicaments :

- Illaris® 150 mg (canakinumab) injectable, indiqué à partir de 4 ans dans le syndrome périodique associé à la cryopyrine, incluant le syndrome de Muckle-Wells, le syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire/la maladie systémique inflammatoire à début néo-natal, les formes sévères du syndrome familial auto-inflammatoire au froid ou urticaire familiale au froid présentant une symptomatologie ne se limitant pas à l'éruption urticarienne induite par le froid. L'ASMR est importante dans la prise en charge. En effet la différence est en faveur du canakinumab par rapport au placebo pour le pourcentage de patients ayant une rechute après 24 semaines de traitement (0/15 vs 13/16 patients). Il en est de même pour l'évolution des marqueurs de l'inflammation, l'évaluation par l'investigateur de l'intensité de la maladie auto-inflammatoire et de l'atteinte cutanée.

### 4.3. ASMR III : amélioration modérée

Extension d'indication :

- Erbitux® 5 mg/ml, perfusion (cétuximab). Indiqué en association à la chimiothérapie à base de platine dans le carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant et/ou métastatique. L'ASMR est modérée dans la stratégie thérapeutique. En effet, cetuximab/chimiothérapie (5FU/cisplatine ou carboplatine) améliore par rapport à la chimiothérapie seule, la médiane de survie sans progression de 2,3 mois (5,6 vs 3,3 mois) et la médiane de survie globale de 2,7 mois (10,1 vs 7,4 mois) mais augmente diarrhées et réactions cutanéomuqueuses...
- Mexilétine® AP-HP 200 mg, gélule (mexilétine) dans le traitement symptomatique des syndromes myotoniques (dystrophies myotoniques et myotonies non dystrophiques

ou canalopathies). L'ASMR est modérée dans la prise en charge des myotonies non dystrophiques ou congénitales sans atteinte cardiaque (et mineure dans les dystrophies myotoniques avec atteinte cardiaque).

### 4.4. ASMR IV : amélioration mineure

Extension d'indication :

- Inexium® (esomeprazole) 40 mg injectable. Prévention de la récurrence hémorragique après endoscopie thérapeutique pour un ulcère gastrique ou duodénal. L'ASMR est mineure dans la stratégie thérapeutique (récurrence hémorragique dans les 72 premières heures de perfusion 5,9 % vs 10,3 % avec placebo) ;
- Mabthera® (rituximab) 100 mg injectable, dans le traitement de 1<sup>re</sup> ligne de la leucémie lymphoïde chronique en association à une chimiothérapie. L'ASMR est mineure en termes d'efficacité par rapport à la chimiothérapie seule. En effet, après un suivi de 20,7 mois, la durée médiane de survie sans progression est de 39,8 mois avec Mabthera® associé à fludarabine/cyclophosphamide vs 32,2 mois avec fludarabine/cyclophosphamide ;
- Mexilétine® AP-HP 200 mg, gélule (mexilétine) dans le traitement symptomatique des syndromes myotoniques (dystrophies myotoniques et myotonies non dystrophiques ou canalopathies). L'ASMR est mineure dans la prise en charge des dystrophies myotoniques de type 1 et 2 au cours desquelles l'atteinte cardiaque est fréquente (et modérée dans les myotonies non dystrophiques ou congénitales sans atteinte cardiaque).

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

Nouveaux médicaments :

- Mezavant® LP 1200 mg, cp gastrorésistant (mésalazine) dans l'induction et le maintien d'une rémission clinique et endoscopique des poussées de rectocolite hémorragique légères à modérées. Pas d'ASMR par rapport aux autres spécialités à base de mésalazine ;
- Vianne® 2 mg, cp (diénogest) dans « l'endométriose ». Pas d'ASMR dans la stratégie thérapeutique.

Extension d'indication :

- Cholestagel® 625 mg (colesevelam) dans l'hypercholestérolémie primaire soit en association à l'ézétimibe, avec ou sans statine (pas d'ASMR par rapport à Questran®), soit en association à une statine (pas d'ASMR dans la stratégie thérapeutique), soit en monothérapie, si un traitement par statine est inapproprié ou mal toléré (pas d'ASMR dans la stratégie thérapeutique) ;
- Crestor® 5, 10, 20 mg, cp (rosuvastatine) en prévention des événements cardiovasculaires majeurs chez les patients à haut risque. Pas d'ASMR dans la prise en charge ;
- Tyverb® 250 mg, cp (lapatinib), dans le cancer du sein avec surexpression des récepteurs HER2 en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées

ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux positifs et pour lesquelles la chimiothérapie n'est actuellement pas envisagée. Pas d'ASMR dans la stratégie thérapeutique.

#### **4.6. SMR insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale (non remboursement)**

- Avandia<sup>®</sup> 2 mg, 4 mg, 8 mg cp (rosiglitazone) et Avandamet<sup>®</sup> 1/500, 2/500, 2/1000, 4/1000 cp (rosiglitazone/metformine) dans le diabète de type 2 (rapport efficacité/effets indésirables défavorable) ;
- Mépact<sup>®</sup> 4 mg perfusion (mifamurtide) dans l'ostéosarcome non métastatique de haut grade. Niveau de preuve insuffisant ;
- Tronothane<sup>®</sup> 1 % gel pour application locale (pramocaïne, propylène glycol, hypromellose) dans les manifestations douloureuses et prurigineuses anales, en particulier dans la crise hémorroïdaire ;
- Uvimag B6<sup>®</sup>, solution buvable (magnésium, vitamine B6) dans les carences magnésiennes avérées, isolées ou associées.