



Reçu le :  
29 juin 2012  
Accepté le :  
24 août 2012  
Disponible en ligne  
16 octobre 2012

Disponible en ligne sur

**SciVerse ScienceDirect**

www.sciencedirect.com

## Info-médicaments

### Drugs news

E. Autret-Leca\*, A.-P. Jonville-Béra

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

## 1. Essais thérapeutiques

### 1.1. L'amantadine, un espoir en cas de traumatisme crânien

Les traumatismes crâniens (TC) sont une des principales causes de morbidité entre 15 et 30 ans. En effet, 10 à 15 % des TC se compliquent d'un état végétatif et 50 % auront des séquelles à 1 an. L'amantadine (Mantadix®), qui a une AMM dans les syndromes parkinsoniens et la grippe, est souvent utilisée au décours d'un TC sans réelle démonstration de son intérêt. Un essai, financé par des crédits d'état, a donc comparé en double insu l'amantadine (200 à 400 mg/j pendant 4 semaines puis arrêt progressif sur 2 semaines) au placebo, tous 2 administrés entre la 4<sup>e</sup> et la 16<sup>e</sup> semaine suivant le TC. Les patients inclus avaient entre 16 et 65 ans, un TC non pénétrant suivi d'un état végétatif ou d'une conscience minimale (score DRS > 11, incapacité à suivre les commandes ou à engager une communication). Le critère principal était un score d'atteinte neurologique (DRS) coté de 0 à 29. Les 184 patients étaient comparables à l'inclusion dans les groupes amantadine et placebo sur les critères démographiques et pronostiques, en particulier sur le score DRS et le délai entre l'inclusion et le TC. Au cours de l'étude, la prescription d'antiépileptiques a été plus fréquente dans le groupe amantadine et celle de narcotiques/analgésiques plus fréquente dans le groupe placebo. Pendant les 4 semaines de l'essai, le score DRS s'est amélioré dans les 2 groupes, mais cette amélioration a été plus importante et plus rapide avec l'amantadine. L'effet de l'amantadine sur l'ensemble des inclus persiste après prise en compte des facteurs pronostiques (délai d'inclusion et degré d'atteinte de conscience). Il est cependant plus prononcé chez les patients inclus tard que chez

ceux inclus tôt, alors que l'effet est le même entre les états végétatifs et les atteintes minimales de la conscience. Pendant les 2 semaines de réduction des doses, le DRS ne s'est pas plus amélioré avec l'amantadine qu'avec le placebo et finalement à la 6<sup>e</sup> semaine de suivi la différence entre les 2 groupes est très minimale sur les 6 items de comportement cliniquement pertinents (réponse à la commande, reconnaissance d'objet, utilisation d'objet, verbalisation, communication en oui ou non, attention soutenue). La tolérance a été bonne dans les 2 groupes. L'amantadine accélère donc la vitesse de guérison après un TC pendant les 4 semaines de traitement, mais ce bénéfice s'estompe à l'arrêt du médicament. Cela permet une réadaptation plus rapide ce qui en soit représente une avancée intéressante. Les essais futurs devront donc préciser si l'amantadine améliore le devenir à long terme ou simplement accélère la guérison. *N Engl J Med* 2012;366:819-26.

### 1.2. Les patchs de nicotine n'aident pas au sevrage tabagique pendant la grossesse

On sait le risque de morbidité néonatale (petit poids de naissance, prématurité) associé au tabac. Malgré ces risques, 6 à 22 % des femmes enceintes continuent à fumer pendant la grossesse. La nicotine en patchs ou en chewing-gums leur est fréquemment proposée. Un essai randomisé a comparé des patchs de nicotine (15 mg/16 h) ou un placebo chez 1050 fumeuses enceintes bénéficiant par ailleurs d'une thérapie comportementale et des conseils habituels. Le traitement était prescrit pour 4 semaines suivies de 4 semaines supplémentaires si la patiente était devenue abstinente. Au bout du premier mois de traitement, une sage-femme évaluait au cours d'un appel téléphonique l'abstinence tabagique et, lorsque la patiente affirmait avoir cessé de fumer, le CO<sub>2</sub> expiré était mesuré. Dès l'arrivée à l'hôpital pour l'accouchement, la réalité de l'abstinence était contrôlée par le CO<sub>2</sub> expiré et par une mesure de la cotinine salivaire.

\* Auteur correspondant.  
e-mail : autret-leca@med.univ-tours.fr

Alors que l'abstinence à la fin des 4 premières semaines de traitement était plus fréquente avec la nicotine qu'avec le placebo (21,3 % vs 11,7 %), il n'y a plus de différence du taux d'abstinence depuis la date de cessation du tabac jusqu'à l'accouchement (9,4 % vs 7,6 %). L'adhésion au traitement est mauvaise dès les 4 premières semaines de traitement dans les 2 groupes (7,2 % vs 2,8 %) et elle n'est liée à une mauvaise tolérance que dans 8,8 % des cas. La tolérance pendant la grossesse ou néonatale n'a pas été différente entre les 2 groupes. Reste à savoir si l'arrêt des patchs au bout d'un mois s'est fait avant la rechute tabagique incitant à améliorer l'adhésion au traitement ou après la rechute tabagique traduisant l'inefficacité de ce traitement.

N Engl J Med 2012;366:808-18 et 846-7.

## 2. Pharmacopidemiologie

Les effets indésirables d'un médicament diffèrent-ils en fonction de l'indication dans laquelle il est utilisé ?

C'est ce qu'ont essayé d'évaluer ces auteurs pour la prégabaline (Lyrica<sup>®</sup>) indiquée en France dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques et centrales, dans les crises d'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire et dans le traitement du trouble anxieux généralisé. Dans leur méta-analyse, ils ont inclus 22 essais cliniques randomisés comparant la prégabaline ( $\geq 600$  mg/j) au placebo et les ont répartis en 4 groupes en fonction des indications : 4 essais dans l'épilepsie résistante, 5 dans l'anxiété, 3 dans la fibromyalgie et 10 dans les douleurs neuropathiques. Les auteurs ont comparé, en fonction de l'indication, l'incidence des 20 effets indésirables plus fréquemment observés avec la prégabaline par rapport au placebo. En dehors de l'ataxie, plus fréquemment rapportée chez les patients traités pour une épilepsie que pour fibromyalgie, les autres effets indésirables avaient pratiquement la même incidence quelle que soit l'indication et la probabilité d'arrêter la prégabaline en raison d'un effet indésirable était la même quelle que soit l'indication. Malheureusement, ces résultats, certes intéressants, ne peuvent être extrapolés à tous les médicaments !

Eur J Clin Pharmacol 2012;68:903-12.

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

### 3.1. Commission nationale de pharmacovigilance

Mise en ligne du compte rendu de la réunion du 24 janvier 2012 :

- tacrolimus pommade (Protopic<sup>™</sup> 0,03 % et 0,1 %) ;

- réévaluation du bénéfice/risque de la tianeptine (Stablon<sup>®</sup>) ;
- suivi national du linézolide (Zyvoxid<sup>®</sup>) ;
- nicorandil et risque d'ulcérations ;
- lévothyroxine et génériques ;
- méthadone <http://www.anism.fr/ansm-media/Publications/Ordres-du-jour-comptes-rendus-de-commissions-Pharmacovigilance>.

### 3.2. Finastéride (Propecia<sup>®</sup> et génériques) : troubles de l'érection et cancer du sein

Le finastéride cp à 1 mg a l'AMM dans l'alopecie androgénétique de l'homme jeune. En bloquant la transformation de la testostérone périphérique en dihydrotestostérone (DHT), il donne chez environ 1 % des patients des troubles sexuels (baisse de la libido, troubles de l'érection et de l'éjaculation), transitoires ou réversibles à l'arrêt du médicament. Toutefois, des troubles de l'érection qui persistent en dépit de l'arrêt du médicament ont été rapportés, ainsi que des cas de cancers du sein chez l'homme. L'Afssaps rappelle :

- de ne pas dépasser la dose de 1 mg/j, l'augmentation étant sans bénéfice thérapeutique ;
- de consulter rapidement en cas de tension, augmentation ou écoulement mammaire.

ANSM, mars 2012.

### 3.3. Halaven<sup>®</sup> (éribuline) : risque d'erreur de dose

Halaven<sup>®</sup> (éribuline) a l'AMM dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique. Cette spécialité non encore commercialisée est cependant déjà à disposition de plusieurs établissements. L'Afssaps informe d'un risque d'erreur, lié à une différence d'expression de la posologie soit en éribuline base soit en mésylate d'éribuline. Les prescripteurs et les pharmaciens doivent donc s'assurer qu'ils prescrivent et dispensent Halaven<sup>®</sup> conformément à l'AMM européenne, à la posologie recommandée de 1,23 mg/m<sup>2</sup> d'éribuline base.

ANSM, mars 2012.

### 3.4. Onglyza<sup>®</sup> (saxagliptine) : hypersensibilité et pancréatite

Onglyza<sup>®</sup> est un inhibiteur DPP4, qui a l'AMM dans le diabète de type 2. Des réactions d'hypersensibilité graves (angioedème, réaction anaphylactique) et des pancréatites aiguës sont rapportées chez des patients traités par Onglyza<sup>®</sup>. Ces manifestations, en particulier les pancréatites, sont observées également avec les autres DPP4. Il convient désormais de :

- informer les patients des symptômes évoquant une pancréatite (douleur abdominale persistante et sévère) ;
- contre-indiquer Onglyza<sup>®</sup> en cas d'antécédents de réaction anaphylactique, d'angioedème associé à la saxagliptine, mais

aussi aux autres DPP4, c'est-à-dire la sitagliptine seule (Januvia<sup>®</sup>, Xelevia<sup>®</sup>) ou associée à la metformine (Janumet<sup>®</sup>, Velmetia<sup>®</sup>) et la vildagliptine seule (Galvus<sup>®</sup>) ou associée à la metformine (Eucréas<sup>®</sup>);

- arrêter le médicament si une pancréatite ou une réaction d'hypersensibilité est suspectée.

ANSM, mars 2012.

### 3.5. Nicorandil (Adancor<sup>®</sup>, Ikorel<sup>®</sup> et génériques) : ulcérations graves

Le nicorandil a l'AMM en prophylaxie de la crise d'angor d'effort. Le risque d'ulcérations buccales ou anales d'évolution favorable à l'arrêt du médicament est signalé dans le RCP. Cependant, des cas sont rapportés qui témoignent :

- de localisations plus larges parfois multiples chez un même patient : tube digestif (buccale, anale, intestin grêle, côlon), peau, zones péristomiales, génitale (vulve, vagin, pénis, prépuce), cornée ;
- de délai de survenue pouvant aller jusqu'à plusieurs années ;
- d'une incidence plus élevée en cas de posologie supérieure à 20 mg/j ;
- d'errance diagnostique avant de les rattacher au nicorandil aggravant leur pronostic habituellement favorable par une complication (abcès, fistule, hémorragie, perforation) ou des traitements inappropriés. L'Afssaps recommande d'arrêter définitivement le nicorandil en cas d'ulcération ou de symptomatologie évocatrice.

ANSM, mars 2012.

### 3.6. Desernil<sup>®</sup> (méthysergide), AMM depuis 1965 : rapport bénéfice/risque défavorable

Desernil<sup>®</sup> (méthysergide) indiqué dans le traitement de fond de la migraine et de l'algie vasculaire de la face, est un dérivé de l'ergot de seigle, associé à un risque de fibrose notamment rétropéritonéale, pulmonaire, pleurale et valvulaire. Compte tenu du manque de pertinence de ses données d'efficacité, la commission d'AMM a jugé son rapport bénéfice/risque défavorable.

ANSM, février 2012.

### 3.7. Orlistat (Alli<sup>®</sup> et Xénical<sup>®</sup>) : risque hépatique confirmé

Des atteintes hépatiques graves survenues chez des patients traités par orlistat (alerte précédente Afssaps, 23 septembre 2011) ont conduit à la réévaluation de ce médicament. L'EMA a conclu que son rapport bénéfice/risque restait favorable dans les indications de l'AMM : Alli<sup>®</sup> surpoids : IMC supérieur à 28 kg/m<sup>2</sup> et Xénical<sup>®</sup> surpoids ou obésité IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>. Autrement dit, le risque hépatique est confirmé mais la balance bénéfice/risque reste favorable.

ANSM, mars 2012.

### 3.8. Protelos<sup>®</sup> : contre-indication chez les patientes immobilisées et chez celles souffrant ou ayant souffert d'évènements thromboemboliques veineux (ETV)

Protelos<sup>®</sup> (ranélate de strontium) a l'AMM dans l'ostéoporose post-ménopausique. Les 2 alertes précédentes de l'Afssaps, informaient du risque d'évènements thromboemboliques veineux (ETV) et de DRESS (septembre 2011), puis de sa restriction d'utilisation en seconde intention (octobre 2011). La réévaluation européenne a conclu que le rapport bénéfice/risque de Protelos<sup>®</sup> restait positif, mais a retenu les propositions de la France pour réduire les ETV et les réactions graves d'hypersensibilité, en :

- contre-indiquant Protelos<sup>®</sup> chez les patientes immobilisées de façon temporaire ou permanente et chez celles souffrant ou ayant souffert d'ETV ;
- recommandant de réévaluer la pertinence de poursuivre le traitement après 80 ans (risque accru d'ETV), d'informer du risque et des signes évocateurs de réactions sévères d'hypersensibilité.

Il est rappelé que la Haute Autorité de santé (HAS) avait déjà limité le périmètre de remboursement aux patientes à risque élevé de fracture ayant une contre-indication ou une intolérance aux bisphosphonates et n'ayant pas d'antécédent d'ETV ou d'autres facteurs de risque d'ETV notamment l'âge supérieur à 80 ans.

ANSM, avril 2012.

### 3.9. Gilenya<sup>®</sup> (fingolimod) : maintien d'une surveillance cardiaque renforcée

Gilenya<sup>®</sup> (fingolimod) a l'AMM dans la sclérose en plaques. L'Afssaps, en janvier 2012, avait informé du risque cardiovasculaire (bradycardie, trouble de la conduction, infarctus du myocarde, mort subite...) dans les 24 h suivant la 1<sup>ère</sup> administration. La réévaluation par l'EMA a émis ou confirmé les recommandations suivantes : Gilenya<sup>®</sup> est déconseillé en cas de BAV, bloc sino-auriculaire, QTc allongé, etc. et traitement par anti-arythmique ou un bradycardisant. Les patients traités par Gilenya<sup>®</sup> doivent avoir un ECG avant la première administration et 6 h après, une surveillance continue de l'ECG et de la PA pendant 6 h. La prolongation de la surveillance et son type dépendra de la FC à la 6<sup>e</sup> h et des éventuels troubles du rythme survenus au cours des 6 premières heures.

ANSM, mai 2012.

### 3.10. Pradaxa<sup>®</sup> (dabigatran) et Xarelto<sup>®</sup> (rivaroxaban) : accidents hémorragiques graves

Les nouveaux anticoagulants oraux Pradaxa<sup>®</sup> (dabigatran) et Xarelto<sup>®</sup> (rivaroxaban) ont l'AMM en prévention des ETV après chirurgie programmée de hanche ou de genou, et en prévention de l'AVC et de l'embolie systémique de la fibrillation auriculaire non valvulaire. Ils sont une alternative aux

AVK dont ils partagent les risques hémorragiques en cas de surdosage et de thrombose en cas de sous-dosage, mais le contrôle du niveau d'anticoagulation qu'ils induisent ne peut se faire en routine. En raison d'accidents hémorragiques graves, chez des patients traités par ces médicaments, l'ANSM rappelle que :

- les facteurs de risque de surdosage et d'accident hémorragique (âge > 75 ans, insuffisance rénale, faible poids, comorbidités associées à un risque hémorragique, interactions médicamenteuses) sont fréquents chez les patients porteurs d'une fibrillation auriculaire ;
- l'absence de surveillance biologique de routine ne doit pas amener à banaliser ces nouveaux anticoagulants oraux, ce d'autant qu'on ne dispose pas, contrairement aux AVK, de traitement correcteur en cas d'accident hémorragique ou de chirurgie non programmée. En pratique, il n'y a pas d'argument pour changer le traitement d'un patient stabilisé par un AVK et toute prescription de dabigatran ou de rivaroxaban nécessite une prise en compte du risque hémorragique, une surveillance des hémorragies et de la fonction rénale.

ANSM, avril 2012.

### 3.11. Pradaxa<sup>®</sup> (dabigatran) : actualisation de l'information sur le risque hémorragique

La réévaluation européenne a confirmé son rapport bénéfice/risque favorable, mais a jugé nécessaire une actualisation de l'information sur le risque hémorragique :

- il ne doit pas être prescrit en association avec un autre anticoagulant ou en cas de lésion ou de situation à risque de saignement majeur ;
- la fonction rénale doit être évaluée avant la mise en route du traitement, puis en cas de détérioration avérée ou suspectée de la fonction rénale, afin d'adapter si besoin la posologie.

ANSM, mai 2012.

### 3.12. Baclofène (Lioresal<sup>®</sup> et génériques) : alcoolodépendance

Le baclofène, analogue du GABA, a une AMM comme myorelaxant, mais est également utilisé hors AMM dans l'alcoolodépendance avec un schéma posologique non établi. Une étude sur la pratique de médecins expérimentés dans la prise en charge de l'alcoolodépendance est en faveur de son bénéfice chez certains patients (abstinence ou réduction de la consommation compulsive). En attendant la mise en vigueur de recommandations temporaires d'utilisation (RTU) qui pourrait donner un cadre cohérent à la prescription hors AMM du baclofène, l'ANSM recommande :

- une prescription et un suivi du baclofène par des praticiens expérimentés dans la prise en charge de l'alcoolodépendance ;

- de ne l'envisager qu'au cas par cas, avec adaptation posologique individuelle et surveillance rapprochée de la réponse thérapeutique et de la tolérance.

ANSM, avril 2012.

### 3.13. Perfalgan<sup>®</sup> 10 mg/mL/IV (paracétamol) : risque de surdosage chez le nouveau-né et le nourrisson

Perfalgan<sup>®</sup> 10 mg/mL solution pour perfusion intraveineuse nourrissons et enfants, a donné lieu à des surdosages accidentels chez le nouveau-né et le nourrisson par confusion entre les milligrammes (mg) et les millilitres (mL). Pour minimiser ce risque d'erreur, l'ANSM rappelle que :

- la dose doit être basée sur le poids ;
- il convient d'indiquer le volume à administrer en mL ;
- l'intervalle entre 2 administrations est de 4 h au minimum ;
- il ne faut pas administrer plus de 4 doses par 24 h.

ANSM, avril 2012.

### 3.14. Protopic<sup>®</sup> (tacrolimus) : lymphomes et cancers cutanés

Le tacrolimus en pommade a l'AMM à partir de 2 ans dans le traitement des poussées et d'entretien de la dermatite atopique. Chez des patients traités par Protopic<sup>®</sup>, des cas d'affections malignes (en particulier, cancers cutanés et lymphomes cutanés) ou non ont été rapportés depuis son AMM en 1999. Cet effet indésirable est compatible avec l'inhibition de la calcineurine induite par le tacrolimus et responsable d'une forte immunosuppression. Des études épidémiologiques récemment publiées ont suggéré une augmentation du risque de lymphome T cutané associés aux inhibiteurs de la calcineurine topique, dont le Protopic<sup>®</sup>. L'ANSM rappelle que :

- avant l'instauration du Protopic<sup>®</sup> une lymphadénopathie doit être recherchée ;
- une lymphadénopathie persistante doit conduire à l'arrêt de Protopic<sup>®</sup> ;
- Protopic<sup>®</sup> ne doit pas être utilisé en cas de déficit immunitaire ni chez les patients traités par un médicament entraînant une immunosuppression ;
- une protection solaire est nécessaire.

Pour rappel, la commission de transparence a donné un avis défavorable au remboursement dans le traitement d'entretien de la dermatite atopique.

ANSM, mai 2012.

## 4. Commission de transparence

La commission de transparence se prononce sur le service médical rendu (SMR) par un médicament et sur son éventuelle amélioration (ASMR). Le SMR, fonction notamment des performances du produit et de la gravité de la maladie visée, détermine le taux de remboursement qui sera de 65 %, 35 % 15 % ou 0 % si le SMR est jugé respectivement important,

modéré, faible ou insuffisant. L'ASMR correspond au progrès thérapeutique apporté par rapport aux traitements existants. Elle est cotée de I (amélioration « majeure ») à V (absence de progrès thérapeutique). L'ASMR va servir de base de négociation du prix mais est aussi une information très utile au prescripteur. Les avis de la commission de transparence sont sur le site de la HAS et doivent être « remis en main propre lors de la visite médicale ». Ils sont pour la plupart suivis d'une « synthèse d'avis » facile à lire car très courte (1 page) et disponible sur le site HAS (<http://www.has-sante.fr/>).

Entre le 9 mars 2012 et le 1<sup>er</sup> juin 2012, les avis mis en ligne concernent les médicaments suivants (ne sont pas cités les génériques, les compléments de gamme et les réévaluations, si elles n'ont pas entraîné de modification du SMR ou de l'ASMR).

#### 4.1. Amélioration service médical rendu (ASMR) I : progrès thérapeutique majeur

Aucun.

#### 4.2. Amélioration service médical rendu (ASMR) II : amélioration importante

Extensions d'indication :

- Enbrel<sup>®</sup> (etanercept) 25 mg, injectable, a l'AMM dans l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) à partir de 2 ans (au lieu de 4 ans). Les données ne sont pas de nature à modifier l'appréciation de l'ASMR « importante » attribuée en 2009 dans la prise en charge de l'AJI polyarticulaire évolutive en cas de réponse insuffisante au méthotrexate.

#### 4.3. Amélioration service médical rendu (ASMR) III : amélioration modérée

Extensions d'indication :

- Roactemra<sup>®</sup> (tocilizumab) 20 mg/mL, perfusion a l'AMM dans l'AJI systémique active à partir de 2 ans en cas de réponse inadéquate aux AINS et aux corticoïdes systémiques. Il peut être utilisé en association au MTX ou en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou si le MTX est inadapté. L'ASMR est « modérée » dans la prise en charge. En effet, chez 112 enfants, le pourcentage d'amélioration clinique (ACR pédiatrique 30 et fièvre) à la 12<sup>e</sup> semaine a été augmenté par rapport au placebo (85,3 % vs 24,3 %). Chez les répondeurs, la réponse semble se maintenir jusqu'à la 6<sup>e</sup> année chez 80 % des enfants. Les effets indésirables sont des infections, troubles gastro-intestinaux, réactions à la perfusion dont certaines graves (œdème de Quincke, réaction d'hypersensibilité).

#### 4.4. Amélioration service médical rendu (ASMR) IV : amélioration mineure

Nouveaux médicaments :

- Benlysta<sup>®</sup> (belimumab) 120 mg, 400 mg perfusion. À l'AMM en association au traitement habituel du lupus systémique actif avec présence d'autoanticorps et activité

élevée malgré un traitement standard. L'ASMR est mineure dans la prise en charge. En effet, le pourcentage de répondeurs à 52 semaines est plus élevé qu'avec le placebo mais les différences sont modestes et les évènements indésirables sont fréquents (diarrhée, nausées, infection, fièvre, réactions d'hypersensibilité, troubles psychiatriques, leucopénie etc.) ;

- Incivo<sup>®</sup> (télaprèvir) 375 mg, cp, en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine dans l'hépatite C chronique due au virus VHC-1 chez les patients adultes ayant une maladie hépatique compensée (y compris ceux ayant une cirrhose) naïfs de traitement. L'ASMR est mineure chez les naïfs. En effet, le pourcentage de réponse virologique soutenue est plus élevé avec l'adjonction du télaprèvir au peginterféron alfa-2a/ribavirine qu'avec peginterféron alfa-2a/ribavirine (75 % vs 44 %). Les risques sont les toxidermies graves et l'anémie ;

- Oralair<sup>®</sup> (extrait allergénique de pollens des graminées) 100 IR, 300 IR, 100 et 300 IR, cp sublingual, a l'AMM, à partir de 5 ans, dans la rhinite ( $\pm$  conjonctivite) allergique aux pollens de graminées, avec symptomatologie clinique significative et confirmation diagnostique par un test cutané positif et/ou la présence d'IgE spécifiques aux pollens de graminées. Le SMR est faible et comme Grazax<sup>®</sup>, l'ASMR est mineure dans la prise en charge. En effet, son efficacité est modeste sur les manifestations cliniques de l'allergie (différence de 1,13 par rapport au placebo sur le score RTSS) et le prurit buccal fréquent (26 %), obligeant à la prise du premier comprimé sous une surveillance médicale de 30 min.

Extensions d'indication :

- Enbrel<sup>®</sup> (etanercept) 25 mg, injectable, dans le psoriasis de l'enfant à partir de 6 ans (au lieu de 8 ans). Les données ne sont pas de nature à modifier l'appréciation de l'ASMR mineure attribuée en 2009 dans la prise en charge des psoriasis en plaques sévères chroniques en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie.

#### 4.5. Amélioration service médical rendu (ASMR) V : absence d'amélioration

Nouveaux médicaments :

- Asmanex Twisthaler<sup>®</sup> (mométasone) 200 et 400  $\mu$ g/dose, poudre pour inhalation à partir de 12 ans dans l'asthme persistant léger à sévère. Pas d'ASMR par rapport aux autres corticoïdes inhalés ;
- Kiovig<sup>®</sup> (immunoglobuline humaine normale) 100 mg/mL, perfusion, dans la neuropathie motrice multifocale. Pas d'ASMR dans la prise en charge ;
- Octegra<sup>®</sup> (moxifloxacine) 400 mg dans les sinusites aiguës bactériennes, exacerbations aiguës de bronchite chronique, pneumonies communautaires à l'exception des formes sévères. Pas d'ASMR par rapport à Izilox<sup>®</sup> 400 mg ;
- Osvaren<sup>®</sup> (acétate de calcium/carbonate de magnésium) 435 mg/235 mg, cp dans l'hyperphosphatémie associée à

l'insuffisance rénale chronique des patients sous hémodialyse ou dialyse péritonéale. Pas d'ASMR dans la prise en charge ;

- Pradaxa<sup>®</sup> (dabigatran) 110 mg, 150 mg, gélules en prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique associés à la fibrillation auriculaire. Pas d'ASMR par rapport aux AVK ;
- Soluprick<sup>®</sup> contrôle négatif (pas de substance active) et Soluprick<sup>®</sup> contrôle positif (dichlorhydrate d'histamine 10 mg/mL), solutions pour prick-test cutané. Usage exclusivement diagnostique. Pas d'ASMR par rapport à la stratégie diagnostique habituelle ;
- Targretin<sup>®</sup> (bexarotène) 75 mg capsule molle dans le traitement des manifestations cutanées des lymphomes cutanés T épidermotropes au stade avancé et réfractaires à au moins un traitement systémique. Pas d'ASMR dans la prise en charge. En effet, le pourcentage de réponse tumorale globale (complète ou partielle) a été selon l'évaluation du médecin de 51 % et de 31 %, selon un score composite défini et évalué par la firme. Les événements indésirables les plus fréquents ont été des troubles lipidiques, thyroïdiens et une leucopénie ;
- Toviaz<sup>™</sup> (fésotérodine) 4 mg, 8 mg, cp LP dans le traitement symptomatique de la pollakiurie et/ou de l'impériosité urinaire et/ou de l'incontinence urinaire par impériosité pouvant s'observer chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale. Le SMR est modéré et il n'apporte pas d'ASMR par rapport aux traitements actuellement disponibles (Ceris<sup>®</sup> et Vésicare<sup>®</sup>) ;
- Ydralbum<sup>®</sup> 200 g/L, perfusion (albumine humaine) dans la restauration et le maintien du volume de sang circulant lorsqu'une hypovolémie a été établie et que l'utilisation d'une colloïde est appropriée. Pas d'ASMR par rapport aux autres albumines humaines de même concentration.

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

Nouveaux médicaments :

- Revatio<sup>®</sup> (sildénafil) 0,8 mg/mL, injectable, chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire en cours de traitement par Revatio<sup>®</sup> par voie orale et qui, de façon temporaire, sont dans l'incapacité de prendre leur médicament par voie orale, mais sont par ailleurs stables. Le SMR est insuffisant (intérêt clinique non établi, alternatives existent, risque non documenté de l'arrêt temporaire du sildénafil).

#### **4.7. Réévaluation ayant modifié service médical rendu (SMR) ou amélioration service médical rendu (ASMR) ou stratégie thérapeutique**

Adénuric<sup>®</sup> 80 et 120 mg cp (fébuxostat). Ce médicament avait en juin 2009 une AMSR mineure dans la stratégie thérapeutique et avait été positionné en alternative intéressante à l'allopurinol notamment chez les patients ayant un antécédent d'hypersensibilité à l'allopurinol ou une insuffisance rénale. En raison de réactions d'hypersensibilité graves, dont 34 % chez les patients ayant un antécédent d'hypersensibilité à l'allopurinol et 20 % chez les patients ayant une insuffisance rénale, la commission de transparence rappelle que l'allopurinol est le traitement de référence de l'hyperuricémie chronique et que le risque d'hypersensibilité n'est pas négligeable en cas d'antécédent d'hypersensibilité à l'allopurinol.

Cervarix<sup>®</sup> (vaccin Papillomavirus humain [HPV], type 16, 18) en prévention des lésions précancéreuses du col de l'utérus dues aux HPV 16 et 18. Il a également l'AMM en prévention du cancer du col de l'utérus dû aux HPV 16 et 18 mais cet effet n'est pas établi. Il avait eu une ASMR V par rapport au Gardasil<sup>®</sup> en mars 2008. Il apporte désormais comme Gardasil<sup>®</sup> une ASMR modérée dans la stratégie de prévention.

#### **Déclaration d'intérêts**

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