



Reçu le :
15 mars 2016
Accepté le :
22 mars 2016
Disponible en ligne
23 avril 2016



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Info-médicaments

Drugs news

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

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

1. Essais thérapeutiques

1.1. Attention au risque de suicide, d'agressivité et d'akathisie lors du traitement antidépresseur ! – Revue systématique et méta-analyse

Les auteurs de cet article sont partis du constat que l'information sur les effets indésirables des médicaments en général, et plus particulièrement les effets psychiques, est souvent mal rapportée dans les articles rapportant des essais cliniques. Ils ont donc entrepris de demander aux agences européenne et britannique du médicament les rapports complets des essais cliniques portant sur l'évaluation d'un antidépresseur IRS (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine spécifiques ou mixtes) à un placebo en double insu avec l'objectif d'analyser de près les effets indésirables concernant la mortalité, le risque de suicide, l'akathisie et les comportements agressifs. Ils n'ont pu inclure dans leur analyse que 68 essais portant sur plus de 18 000 patients et ayant évalué les effets de 5 IRS : duloxétine, fluoxétine, paroxétine, sertraline, venlafaxine. Ils ont conclu à de nombreuses limites et discordances dans les rapports portant sur les effets indésirables. Par exemple, sur les 16 décès que les auteurs ont retrouvés, 4 (25 %) étaient mal décrits par l'industriel dans le sens d'une minimisation du rôle de l'antidépresseur étudié ! Une tentative de suicide par ingestion d'une forte dose de paracétamol était rapportée comme « élévation des enzymes hépatiques » ! Certains effets indésirables n'apparaissaient que dans les listings individuels des patients dans les annexes. Ainsi, la première conclusion des auteurs a été celle d'une mauvaise description des effets indésirables dans ces essais, ce qui aurait pu conduire à une sous-estimation importante de leur incidence.

* Auteur correspondant.

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

Les auteurs n'ont pas retrouvé de différence significative sur le risque de décès entre ces antidépresseurs et le placebo (OR 1,28 [0,4–4,6]), ni sur le risque de suicide (0,81 [0,51–1,28]), d'agressivité (1,09 [0,55–2,14]) ou d'akathisie (2,00 [0,79–5,04]) chez les adultes. Chez les enfants et adolescents, ils retrouvaient une augmentation significative du risque de suicide (OR 2,39 [1,31–4,33]) et d'agressivité (2,79 [1,62–4,81]). Les auteurs concluent donc à un doublement du risque de suicide et d'agressivité chez les enfants et adolescents traités par ces antidépresseurs, et à une absence d'augmentation de ces risques chez les adultes, risques possiblement sous-estimés cependant du fait de rapports incomplets portant sur les effets indésirables. Ainsi, ces traitements ne devraient être utilisés que de façon parcimonieuse assortis d'un suivi étroit chez les enfants, adolescents et jeunes adultes.

BMJ 2016;352:i651.

1.2. Pas de bénéfice de la metformine dans le contrôle glycémique des adolescents diabétiques de type 1 en surpoids – Essai clinique

Environ un adolescent diabétique de type 1 sur 4 présente un surpoids (États-Unis) et ce surpoids entraîne des conséquences métaboliques délétères sur le contrôle glycémique, avec notamment la nécessité de doses accrues d'insuline. Chez les jeunes diabétiques de type 1, il a été montré que l'utilisation de la metformine pourrait avoir comme effet favorable une nécessité de doses réduites d'insuline, mais son efficacité sur le contrôle glycémique n'a pas été établie. Les auteurs ont réalisé un essai multicentrique randomisé, contrôlé, évaluant l'effet de la metformine à doses progressivement croissantes pour atteindre 2000 mg/j comparativement à un placebo sur la diminution de l'hémoglobine glycosylée (HbA_{1c}) à 6 mois. Sur les 140 adolescents et jeunes adultes randomisés, 71 dans le groupe metformine et 69 dans le groupe placebo, 47 % étaient des filles, 64 % avaient moins de 15 ans, 90 % avaient un diabète de type 1 évoluant depuis plus de 2 ans et plus de la

moitié avait les critères d'une obésité (index de masse corporelle > 95^e percentile). L'HbA_{1c} était de 8,8 % dans les 2 groupes à l'inclusion, sans différence significative à 6 mois entre le groupe metformine (+0,2 %) et le groupe placebo (+0,2 %) ($p = 0,92$). La dose totale d'insuline journalière était significativement plus faible dans le groupe metformine que dans le groupe placebo ($-0,1$ unité/kg/j, $p < 0,001$). De même, la prise de poids a été moins importante dans le groupe metformine que dans le groupe placebo (-2 kg, $p = 0,03$). Les effets indésirables ont été plus fréquents dans le groupe metformine (80 %) que dans le groupe placebo (57 %). Ces effets étaient majoritairement gastro-intestinaux, mais quelques hypoglycémies sévères sous insuline ont été notées dans le groupe metformine (7 enfants versus aucun dans le groupe placebo). Au total, il n'y a pas de bénéfice à prescrire la metformine chez les adolescents diabétiques de type 1 en surpoids en raison d'une absence d'amélioration du contrôle glycémique, d'une part, et, d'autre part, d'un risque accru d'effet indésirable.

JAMA 2015;314(21):2241-50.

2. Pharmacovigilance – pharmacopidémiologie

2.1. Effets indésirables du propranolol en pédiatrie dans la prise en charge de l'hémangiome

L'hémangiome est une tumeur vasculaire caractérisée par une croissance rapide pendant les premières semaines de vie, qui évolue le plus souvent vers une involution en quelques années. Cependant, certaines formes sévères nécessitent un traitement systémique. Avant d'obtenir l'AMM (Hémangirol[®]), le propranolol sirop avait obtenu une ATU en pédiatrie dans la prise en charge de l'hémangiome infantile prolifératif nécessitant un traitement systémique (risque vital ou fonctionnel, hémangiome ulcéré, douloureux ne répondant pas aux soins simples ou risque de cicatrices permanentes). Cette étude synthétise les événements et effets indésirables déclarés chez les 906 enfants ayant reçu ce traitement pendant l'ATU. Il s'agissait de 676 filles (75 %) et 226 garçons (25 %), d'âge médian 114 jours, dont 35 % avaient moins de 90 jours. Il s'agissait d'un hémangiome sévère, car ulcéré (40 %), ou avec un risque fonctionnel (70 %) ou vital (16 %), situé à la face dans 64 % des cas. La posologie médiane était de 2 mg/kg/j pendant une durée moyenne de 198 jours. La durée moyenne de suivi a été de 396 jours. Les auteurs indiquent qu'ils ont collecté les *adverse drug reactions* (ADR) lors de chaque visite mensuelle. Ils annoncent dans leurs résultats que 81 enfants (8,8 %) ont eu un ADR, dont 24 étaient graves (soit 2,6 %) ! En fait, il s'agissait de 31 manifestations respiratoires, dont 9 ont été reliées au propranolol (probablement des bronchospasmes), de 20 troubles du sommeil (cauchemars) dont 7 reliés au propranolol, de 9 troubles vasculaires (acrocyanoose, hypotension) dont 6 reliés au propranolol, de 9 troubles

digestifs (3 reliés), de 4 hypoglycémies (4 reliées) et de 4 troubles cardiaques (dont 2 bradycardies reliées). Il s'agissait donc d'effets attendus, expliqués par l'effet sur les récepteurs bêta et bien connus avec l'utilisation des bêta-bloquants chez l'adulte ou plus spécifiques à l'enfant comme l'hypoglycémie. Dommage que les auteurs, qui ne maîtrisent pas bien les définitions utilisées en pharmacovigilance, aient utilisé le terme *adverse drug reaction* (ADR), terme habituellement réservé aux effets indésirables, donc aux effets effectivement attribués au médicament, à la place du terme *adverse event* (AE) qui caractérise les événements indésirables rapportés dans les essais cliniques, pour lesquels le lien avec le médicament n'est pas établi ! Cela aurait donné un profil plus rassurant. En effet, chez les 906 enfants traités le nombre d'effets indésirables imputables au propranolol n'est en fait que de 31, soit 3,4 % des enfants traités (dont 15 étaient graves).

JAMA 2016;315(4):413-5.

2.2. En cas de méningiome : penser à arrêter le progestatif !

Le lien entre hormones sexuelles et méningiome est évoqué depuis longtemps en raison, notamment, de sa prédominance féminine, de sa croissance pendant la grossesse avec une régression après l'accouchement et de son association à des pathologies hormonodépendantes comme l'endométriose. Par ailleurs, environ deux tiers des méningiomes ont des récepteurs à la progestérone. Ces auteurs ont repris les dossiers de 12 patientes porteuses d'un ou plusieurs méningiomes et traitées par un progestatif, l'acétate de cyprotérone. Toutes avaient un traitement prolongé par acétate de cyprotérone (> 10 ans pour toutes les patientes sauf une) et chez 11 patientes sur 12, l'arrêt du progestatif a entraîné une régression de la tumeur, sans augmentation de la croissance après un an de suivi. Les auteurs concluent qu'il est indispensable d'arrêter l'acétate de cyprotérone en cas de méningiome et que chez certaines patientes traitées au long cours, une surveillance pourrait être systématiquement proposée. À ce jour, une dizaine d'autres publications font état de croissance de méningiome favorisée par les progestatifs, en particulier l'acétate de megestrol, le lévonorgestrel, la médroxyprogestérone et l'acétate de chlormadinone.

Acta Neurochir 2015;157:1741-3.

2.3. Tramadol : attention aux hypoglycémies

Le tramadol est un antalgique opioïde faible indiqué dans le traitement des douleurs modérées à intenses de l'adulte. Les effets indésirables les plus fréquents sont digestifs (constipation) et neurologiques. Plusieurs cas d'hypoglycémie ont été rapportés à ce jour en France et au 30/11/2010 plus d'une trentaine de cas avaient été rapportés aux centres régionaux de pharmacovigilance. Il s'agit habituellement de patients plutôt âgés, diabétiques ou non, et à fonction rénale normale.

Le délai de survenue de l'hypoglycémie est de quelques jours après le début du traitement. Ces hypoglycémies peuvent être majeures et se compliquer de coma et/ou de convulsions. Ce risque d'hypoglycémie vient d'être confirmé par une étude épidémiologique ayant comparé 1105 patients hospitalisés pour hypoglycémie à 11 019 témoins appariés sur l'âge, le sexe et la durée de suivi. Les patients hospitalisés pour hypoglycémie avaient consommé plus souvent du tramadol que de la codéine (OR 1,5 [1,1-2,1]). Les patients prenant du tramadol doivent être informés du risque éventuel d'hypoglycémie, en particulier les diabétiques.

JAMA 2015;175(2):186-93.

3. Quelques brèves

Tramadol en pédiatrie : attention aux erreurs d'administration : le tramadol est un antalgique opioïde (agoniste μ) pour lequel il existe une forme pédiatrique sous forme de solution buvable, autorisée à partir de 3 ans. S'agissant d'un agoniste morphinique, toute erreur d'administration peut se compliquer d'un surdosage, source de complication grave (myosis, dépression respiratoire pouvant aller jusqu'à l'arrêt respiratoire, collapsus cardiovasculaire, troubles de conscience et coma). Des effets indésirables graves ont été rapportés, secondaires à une erreur de prescription ou d'administration. En effet, cet antalgique opioïde dont la concentration est élevée est présenté en flacon compte-gouttes. La posologie pédiatrique est exprimée en gouttes, ainsi pour un enfant de 10 kg, il faut 4 à 8 gouttes par prise (pour 1 à 2 mg/kg). Il est donc indispensable d'être particulièrement vigilant lors de la prescription et de la délivrance du tramadol en pédiatrie et de bien expliquer aux parents la posologie à administrer en les prévenant du risque d'erreur d'administration et de ses conséquences.

4. Suivis de pharmacovigilance

4.1. Bilan des enquêtes. Suivi de pharmacovigilance relatif au vaccin BCG SSI

Depuis le 1^{er} janvier 2006 le BCG SSI[®] est le seul vaccin préventif contre la tuberculose disponible en France après arrêt de commercialisation du vaccin BCG Pasteur[®] intradermique en 2004 et celle du Monovax[®] en 2005. Le vaccin BCG SSI[®] se présente en flacon multidoses contenant une poudre lyophilisée à reconstituer avec 1 mL de solvant. Un flacon de vaccin reconstitué correspond donc à 10 doses pour adulte ou enfant âgé de plus d'un an (0,1 mL/dose) ou 20 doses pour un enfant de moins de 12 mois (0,05 mL/dose). Il doit être administré strictement par voie intradermique. En raison de la notification d'un nombre important d'effets indésirables, d'erreurs et de cas de mésusage, un suivi de pharmacovigilance assuré par le CRPV de Saint-Étienne, a été mis en place en 2006. La notification en septembre 2014 de 3 cas de

surdosage et le nombre important de signalements d'erreur médicamenteuse à l'ANSM a conduit à faire un point sur l'ensemble des surdosages, erreurs et mésusages associés à cette vaccination. Entre le 1^{er} juillet 2008 et le 31 octobre 2014, 431 cas ont été notifiés dont 37 graves (8,6 %), ce qui constitue plus du tiers des effets indésirables graves enregistrés pendant cette période en dehors des erreurs. Il s'agissait de 79 surdosages (dose injectée > 2 fois la dose préconisée) et de 352 erreurs médicamenteuses (erreur non intentionnelle) ou mésusages (utilisation intentionnelle non-conforme aux conditions d'utilisation recommandée). Sur les 79 surdosages, un flacon entier a été injecté 29 fois (36 %), soit 20 fois la dose. Les 352 erreurs et mésusages correspondaient à l'injection à un site d'administration non recommandé (fesse, cuisse ou face interne du bras), à une voie incorrecte (administration intramusculaire ou sous-cutanée), à l'administration d'un vaccin périmé ou mal conservé, ou à un sous-dosage. Ces erreurs ont été compliquées de réactions locorégionales (82 cas), d'abcès (51 cas, certains ayant nécessité une antibiothérapie antituberculeuse à titre préventif), d'adénopathies suppurées (4 cas), de bécégite généralisée (4 cas), de ténosynovite à BCG (1 cas) et d'ostéomyélite (1 cas). Le risque important de surdosage et d'erreur s'explique aisément par les caractéristiques particulières d'utilisation du BCG SSI[®] : une présentation en flacon multidoses (20 doses enfant ou 10 doses adulte), une reconstitution nécessitant plusieurs manipulations avant l'injection, un conditionnement incluant une seringue de 1 mL (soit un contenant de 10 à 20 fois la dose à injecter) et la technique d'injection (intradermique strict difficile à réaliser chez les tout-petits). Ce rapport conduit à alerter les professionnels de santé sur le risque d'erreur d'administration du vaccin BCG SSI[®], ce qui peut être source d'effets indésirables.

CT Pharmacovigilance du 12/05/2015 – Compte rendu CT012015053.

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

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

Lors de la réunion du 24 novembre 2015, ont été abordées : la révision du rapport bénéfice/risque des spécialités Rubozinc[®], Effizinc[®], Granions de zinc[®], Urispas[®], Estracyt[®], médroxyprogesterone en oncologie ; la réévaluation de Tensionorme[®] et l'arrêt de commercialisation de Galactogil[®].

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

5.2. ANSM – novembre 2015

Mycophénolate (Cellcept® et génériques, Myfortic®) : nouvelles contre-indications et mesures de prévention de la grossesse en raison du risque malformatif élevé : une réévaluation européenne récente a permis de confirmer les risques déjà connus du mycophénolate pendant la grossesse : avortement spontané (45–49 % des grossesses) et malformations congénitales¹ (23–27 % des naissances vivantes), qui sont plus élevés que pour d'autres immunosuppresseurs chez des patientes transplantées (12–33 % d'avortement spontané ; 4–5 % de malformations) et que dans la population générale (2–3 % de malformations).

Désormais :

- le mycophénolate est contre-indiqué pendant la grossesse (sauf absence d'alternative thérapeutique) et en l'absence de méthode contraceptive hautement efficace et de test de grossesse négatif à l'initiation du traitement chez la femme en âge de procréer ;
- les médecins doivent s'assurer que les patientes traitées sont informées et comprennent le risque malformatif, la nécessité d'une contraception efficace, d'un test de grossesse négatif avant le traitement et de consulter immédiatement en cas de suspicion de grossesse ;
- il est recommandé aux hommes traités d'utiliser des préservatifs et à leurs partenaires féminines une contraception efficace pendant et 90 jours après la fin du traitement ;
- les prescripteurs devront se conformer strictement aux indications de l'AMM

5.3. ANSM – décembre 2015

Codéine dans le traitement de la toux : nouvelles contre-indications : la réévaluation du rapport bénéfice/risque de la codéine dans la douleur qui avait conduit à des restrictions d'utilisation en 2013 s'est étendue aux indications antitussives. Ainsi, la codéine dans le traitement de la toux est maintenant :

- contre-indiquée chez les enfants < 12 ans, les patients connus comme « métaboliseurs ultra-rapides » des substrats du CYP2D6², la femme allaitante ;
- non recommandée chez les enfants et adolescents de 12 à 18 ans présentant une fonction respiratoire altérée.

5.4. ANSM – janvier 2016

Viekirax® (ombitasvir, paritaprèvir, ritonavir) avec ou sans Exviera® (dasabuvir) : risque hépatique et restrictions d'utilisation en cas d'insuffisance hépatique modérée

(Child-Pugh B) : suite au signalement de 26 cas de décompensation et d'insuffisance hépatique conduisant parfois à une transplantation hépatique ou au décès :

- Viekirax® avec ou sans Exviera® n'est pas recommandé en cas d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) et reste contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) ;
- les patients cirrhotiques doivent être surveillés (recherche de signes et symptômes de décompensation hépatique et bilan hépatique incluant la bilirubine directe avant, pendant les 4 premières semaines de traitement puis en cas de signe clinique) ;
- les patients doivent être informés de la nécessité de surveiller les 1^{ers} symptômes d'hépatite, d'insuffisance ou de décompensation hépatique et de consulter sans délai ;
- les patients avec insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) actuellement traités par Viekirax® avec ou sans Exviera® peuvent, après réévaluation des bénéfices/risques du traitement, le poursuivre sous surveillance clinique ;
- le traitement doit être arrêté en cas de signes de décompensation hépatique cliniquement significatifs.

5.5. ANSM – février 2016

5.5.1. Rispéridone par voie orale (Risperdal® et génériques) : respect des indications pédiatriques de l'AMM

Des utilisations hors AMM en pédiatrie (en particulier dans l'autisme et le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité) sont rapportées. Or, des effets indésirables ont été rapportés chez les 5–17 ans à une fréquence ($\geq 5\%$) au moins double de celle observée chez l'adulte : somnolence, sédation, fatigue, céphalées, appétit augmenté, diarrhée, vomissements, douleurs abdominales, infections respiratoires hautes, toux, congestion nasale, vertiges, fièvre, tremblements et énurésie. Par conséquent, il est rappelé que :

- la rispéridone doit être utilisée uniquement dans les indications de l'AMM en pédiatrie en France et pour une durée courte (≤ 6 semaines) ;
- la forme injectable (Risperdalconsta LP®) n'a pas d'AMM en pédiatrie ;
- il est recommandé que la rispéridone en pédiatrie soit prescrite par un spécialiste en neurologie ou psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent ou un médecin très familier du traitement des troubles de conduite de l'enfant et de l'adolescent ;
- le traitement pharmacologique doit faire partie intégrante d'un programme de traitement plus large incluant des mesures psychosociales et éducatives.

5.5.2. TachoSil® (fibrinogène et thrombine humains) : risque d'occlusion intestinale

L'analyse de cas d'adhérences aux tissus gastro-intestinaux avec occlusion au cours de chirurgies abdominales à proximité

¹ Malformations cardiaques, rénales, de l'oreille, de l'œil (colobome), de la face, des doigts, du système nerveux (exemple : spina bifida), trachéo-œsophagiennes.

² La codéine est métabolisée via le CYP2D6 en morphine. Chez les patients métaboliseurs rapides du CYP2D6 le risque d'effets indésirables est majoré.

de l'intestin a permis d'établir un lien plausible avec l'utilisation de TachoSil[®], matrice pour collage tissulaire (en raison de l'affinité du collagène pour le sang). L'ANSM recommande donc :

- de vérifier, avant l'application de TachoSil[®], que les tissus environnants sont correctement nettoyés de tout résidu sanguin ;
- de respecter les modalités d'application du RCP.

5.5.3. Aripiprazole (Abilify[®] et génériques) : mise en garde sur l'utilisation hors AMM et le risque de suicide

Une utilisation hors AMM de l'aripiprazole, particulièrement dans l'autisme, a été mise en évidence. Par ailleurs, le risque déjà identifié de suicide et de comportements suicidaires concerne également les enfants et adolescents (7 cas de suicide et 137 de comportements/idées suicidaires rapportés chez les 3-17 ans depuis 2002). Par conséquent, l'ANSM rappelle :

- la sécurité et l'efficacité de l'aripiprazole dans les troubles autistiques n'ont pas été établis, notamment chez les patients < 18 ans ;
- une surveillance rapprochée des patients à risque de suicide et de comportements suicidaires est recommandée.

6. 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 médicaments hybrides sont des médicaments présentés sous un dosage différent et/ou une voie d'administration différente et/ou une indication légèrement différente de la molécule de référence. Leur AMM repose en partie sur les résultats d'essais cliniques du médicament de référence et en partie sur de nouvelles données.

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 07/09/2015 et le 19/02/2016 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).

6.1. ASMR III : amélioration modérée

Nouveaux médicaments :

- Deltyba[®] (delamanide) : est indiqué en association avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante des patients adultes, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance ;
- Sirturo[®] (bédaquiline) : en association avec d'autres médicaments pour le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante chez les patients adultes.

Extensions d'indication : Kuvan[®] (sapropterine) : est maintenant indiqué pour le traitement de l'hyperphénylalaninémie chez les enfants de moins de 4 ans atteints de phénylcétonurie identifiés comme répondeurs à ce type de traitement.

6.2. ASMR IV : amélioration mineure

Nouveaux médicaments :

- Cosentyx[®] (sécukinumab) : pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à au moins deux traitements systémiques conventionnels (méthotrexate, l'acitrétine, ciclosporine et la photothérapie) ;
- Erwinase[®] (L-asparaginase issue d'Erwinia) : en association à d'autres agents chimiothérapeutiques pour le traitement des patients, principalement pédiatriques, atteints de LAL avec une hypersensibilité à l'asparaginase native ou pégylée dérivée d'*Escherichia coli*.
- Isentress[®] (raltégravir) : nouvelle forme pharmaceutique en granulés pour suspension buvable adaptée à l'extension d'indication chez l'enfant de 4 semaines à 2 ans ;
- Jinarc[®] (tolvaptan) : indiqué pour ralentir la progression du développement des kystes et de l'insuffisance rénale dans la polykystose rénale autosomique dominante chez l'adulte atteint d'une maladie rénale chronique de stade 1 à 3 à l'initiation du traitement, avec des signes d'évolution rapide de la maladie ;
- Procysbi[®] (cystéamine) : spécialité hybride de Cystagon[®], sous forme de gélules gastro-résistantes à libération prolongée, pour le traitement de la cystinose néphropathique confirmée ;
- Repatha[®] (evolocumab) : en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes pour le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote.

6.3. ASMR V : absence d'amélioration

Nouveaux médicaments :

- Abasaglar[®] (insuline glargine) : médicament biosimilaire de Lantus[®] ;

- Airflusal Forspiro[®] (Fluticasone/salmétérol) : médicament hybride (dispositif d'inhalation multidose) ;
 - Amiped[®] (acides aminés) : nutrition parentérale associée à un apport en énergie (glucose et lipides) et en électrolytes sous forme de solutions, chez les nouveau-nés à terme ou prématurés, les nourrissons et les enfants, lorsque la nutrition orale ou entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée ;
 - Ascabiol[®] (benzoate de benzyle) : nouvelle formulation sans sulfiram ;
 - Cerdelga[®] (eliglustat) : traitement à long terme des patients adultes métaboliseurs lents intermédiaires ou rapides du CYP2D6, atteints de la maladie de Gaucher de type 1 ;
 - Fibrinogène humain, thrombine humaine (Evarrest[®], Raplixa[®]) : pour le traitement adjuvant hémostatique chez l'adulte, en chirurgie lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes, afin d'améliorer l'hémostase indiqué ;
 - Imeth[®] (méthotrexate disodique) : médicament hybride (nouvelle formulation et nouveaux dosages) de Métoject[®] ;
 - Menotrophine[®] (gonadotrophine ménopausique humaine, gonadotrophine chorionique humaine) : pour l'induction de l'ovulation et l'hyperstimulation ovarienne contrôlée ;
 - Mestinon LP[®] (pyridostigmine bromure) : pour le traitement de la myasthénie grave non équilibrée avec la forme à libération immédiate ;
 - Nuwiq[®] (simoctocog alfa) : traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients de tout âge atteints d'hémophilie A ;
 - Orbactiv[®] (oritavancine) : nouveau glycopeptide, dérivé semi-synthétique de la vancomycine, pour le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous chez les adultes ayant des infections d'un certain degré de gravité, pour lesquelles une étiologie staphylococcique est prouvée ou suspectée (infections suppuratives) et que la résistance à la méticilline est prouvée ou fortement suspectée ;
 - Otezla[®] (aprémilast) : pour le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques (ciclosporine, méthotrexate photothérapie UVA + psoralène) ;
 - Ovaleap[®] (follitropine alfa) : médicament biosimilaire de Gonal-F[®] ;
 - Resitune[®] (acide acétylsalicylique) : nouvelle forme de comprimés gastrorésistants, entraînant une absorption différée ;
 - Respreeza[®] (alpha-1 antitrypsine humaine) : traitement d'entretien du déficit sévère et documenté en alpha-1 antitrypsine chez les adultes afin de ralentir la progression de l'emphysème ;
 - Rixubis[®] (nonacog gamma) : traitement et prophylaxie des hémorragies chez les patients de tout âge, atteints d'hémophilie B ;
 - Salmeson[®] (fluticasone/salmétérol) : médicament hybride de Sérétide Diskus[®] ;
 - Sivextro[®] (phosphate de tédzolide) : nouvel antibiotique de la classe des oxazolidones, pour le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous chez les adultes ;
 - Toujeo[®] (insuline glargine) : nouvelle formulation à libération prolongée d'insuline glargine 3 fois plus concentrée que Lantus[®].
- Extensions d'indication :
- Aloxi[®] (palonosétron) : pour la prévention des nausées et vomissements aigus associés aux chimiothérapies anticancéreuses hautement ou modérément émétisantes chez les enfants âgés de 1 mois et plus et les adolescents ;
 - Décapeptyl LP[®] (pamoate de triptoréline) : extension d'indication pour le dosage 11,25 mg pour le traitement de la puberté précoce centrale ;
 - Meronem[®] (méro-pénème) : pour les pneumonies sévères et infections intra-abdominales compliquées chez l'enfant de plus de 3 mois, et pour les infections des voies urinaires compliquées, infections compliquées de la peau et des tissus mous, méningites bactériennes aiguës, infections intra- et post-partum, et bactériémie associée ou suspectée d'être associée à une des infections listées ci-dessus chez l'adulte et l'enfant.

6.4. SMR faible

Nouveaux médicaments : Singulair[®] (montélukast) : chez les enfants de 6 à 24 mois.

6.5. SMR modéré

SMR insuffisant (non remboursement) :

- Ascabiol[®] (benzoate de benzyle) : pour le traitement de la trombidiose automnale ;
- Cetornan[®] (ornithine) : suite à la réévaluation, son SMR devient insuffisant ;
- Haxifal[®] (céfaclor) : traitement des exacerbations des bronchites chroniques, sinusites aiguës, otites moyennes, des pneumopathies communautaires, des surinfections des bronchites aiguës ;
- Keal[®] (sucralfate) : son SMR devient insuffisant pour le traitement des ulcères gastriques et duodénaux évolutifs, et de l'ulcère duodéal évolutif ;
- Repatha[®] (evolocumab) : pour le traitement des hypercholestérolémies primaires (hétérozygote familiale et non familiale) ou dyslipidémies mixtes ;
- Rezolsta[®] (darunavir/cobicistat) : en association avec d'autres médicaments antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH-1 ;
- Zontivity[®] (vorapaxar) : nouvel antiagrégant plaquettaire pour la réduction des événements athérotrombotiques,

en association avec de l'acide acétylsalicylique, voire avec le clopidogrel.

Réévaluation ayant modifié SMR, ASMR ou stratégie thérapeutique : Auricularum[®] (oxytétracycline, polymyxine B, dexaméthasone, nystatine) : son SMR devient modéré.

Déclaration de liens d'intérêts

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