

Actualités en Pharmacovigilance

Numéro 112 Juillet 2018 – Septembre 2018
Bulletin en ligne : <http://www.pharmacovigilance-tours.fr/>

**Centre Régional de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie
et d'Information sur le Médicament Centre Val de Loire**

CHRU de Tours - 37044 Tours Cedex 9

☎ : 02.47.47.37.37 Fax : 02.47.47.38.26 E-mail : crpv@chu-tours.fr

L'essentiel

	Page		Page
PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE		COMMISSION DE TRANSPARENCE DE LA HAS	
Risque de rebond d'acidité gastrique après arrêt d'un IPP.....	2	ASMR II :	
Fermeture du canal artériel et paracétamol pendant la grossesse.....	2	- Nouveaux médicaments : Hemlibra®.....	10
Troubles du neuro-développement et anti-épileptiques in utero.....	3	ASMR III :	
Infection maternelle et exposition médicamenteuse in utero.....	3	- Nouveaux médicaments : Brineura®, Dupixent®, Lutathera®.....	10
Préférer le tramadol à la codéine ?.....	4	ASMR IV :	
VOS DECLARATIONS AU CRPV		- Nouveaux médicaments : Fasenra®, Prevymis®, Rydapt®, Zejula® 10	
Une bien curieuse dysphagie.....	4	- Extensions indications : Humira®, Multihance®, Pegasys®,	
Dénosumab (Prolia® et Xgeva®) et infections.....	5	Sonovue®.....	10
SYNTHESE		ASMR V :	
Nicorandil (Adancor®, Ikorel® et génériques) et ulcérations cutanées.....	5	- Nouveaux médicaments : Amgevita®, Imraldi®, Angusta®,	
INFORMATIONS DE L'ANSM ET DE L'EMA		Axumin®, Biktavvy®, Chenodeoxycholic Acid Leadant®,	
Prolia® (dénosumab) : fractures vertébrales multiples à l'arrêt.....	6	Crusia®, Cuvitru®, Eqwilate®, Inhixa®, Juluca®.....	10
Mycophénolate (Cellcept®) et contraception.....	6	Kanjinti® Ontruzan®, Trazimera®, Kipos®, Liporosa®,	
Keytruda® (pembrolizumab) : Restriction d'indication.....	6	Ocrevus®, Pegasys®, Rydapt®, Ximepeg®.....	11
Tecentriq® (atezolizumab) : Restriction d'indication.....	7	- Extensions d'indication : Caprelsa®, Decapeptyl®,	
Viperfav® et Viperatab® : Risque d'erreur d'administration.....	7	Firazyr®, Fluarixtétr®, Gammanorm®, Genvoya®, Hizentra®,	
Zykadia® (cérétinib) : Nouvelle posologie.....	7	Roactemra®, Vaxigriptetra®.....	11
Spinraza® (nusinersen) : Hydrocéphalie communicante.....	7	SMR insuffisant : Angusta®, Decapeptyl®, Dupixent®,	
Esmya® (ulipristal) : Restriction d'indications.....	7	Eqwilate®, Fasenra®, Hemlibra®, Humira®, Lartruvo®.....	11
Valsartan : Priorisation des prescriptions.....	8	Lutathera®, Mimpara®, Muphoran®, Optikinzy®, Repatha®,	
Dichlorure de radium-223 (Xofigo®) : Restrictions d'utilisation.....	8	Roactemra®, Salbumol®, Stribild®, Suliqua®, Symtuza®,	
HEA (Isovol®, Restorvol®, Voluven®) : Restrictions d'indication.....	8	Yervoy®.....	12
Acétate de cyprotérone et méningiome.....	8	Réévaluation modifiant le SMR, l'ASMR ou la stratégie	
Zelboraf® (vémurafénib), Cotellic® (cobimétinib) atteinte ophtalmique.....	9	thérapeutique :	
Théralène® (alimémazine) : Restriction d'indications.....	9	Dotarem®, Firazyr®, Gadovist®, Multihance®, Muphoran®,	
Diclofénac : Risque cardio-vasculaire.....	9	Prohance®, Relvar Ellipta®, Repatha®.....	12

LE CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ET D'INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT

Répond à toutes vos questions sur les médicaments
Reçoit et analyse vos notifications d'effets indésirables
Est facile à joindre ☎ 02-47-47-37-37

La déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance des effets indésirables des médicaments est obligatoire.
Ces déclarations peuvent être faites par téléphone, par courrier (*simplement en nous transmettant une copie du compte rendu d'hospitalisation*) ou par fiche de déclaration disponible sur <http://www.pharmacovigilance-tours.fr>



Suivez nous sur Twitter @CRPVCentreVdL mais aussi sur @Reseau_CRPV

PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOEPIDEMOLOGIE

AP Jonville-Bera – MS Agier

Rebond d'acidité gastrique après arrêt d'un inhibiteur de la pompe à protons.

De très nombreux patients sont traités par un inhibiteur de la pompe à protons (IPP), médicaments pour lesquels des effets indésirables (de tout type) sont de plus en plus fréquemment rapportés. Dans la mesure où, très souvent, il n'y a plus d'indication à les poursuivre, les prescripteurs sont incités à stopper l'IPP, après, bien entendu, avoir réévalué leur nécessité. Mais cet arrêt ne se passe quelques fois pas très bien, le patient se plaignant d'une récurrence des troubles digestifs (ce qui définit un effet rebond) ou plus rarement de nouvelles manifestations différentes de celles ayant motivé leur prescription (ce qui définit un syndrome de sevrage).

La gastrine a une action trophique sur les cellules antéro chromaphines de la muqueuse fundique qui sécrètent de l'histamine activant ainsi les récepteurs H2 des cellules pariétales, responsables de la sécrétion d'acide gastrique. Au cours d'un traitement par IPP, cette hypersécrétion acide est inhibée, l'action de la gastrine étant contrôlée. Chez le volontaire sain traité par oméprazole, la sécrétion gastrique revient à son état basal 11 jours après l'arrêt du traitement.

Les études ayant évalué les conséquences de l'arrêt d'un IPP sont nombreuses, mais leurs résultats sont contradictoires. Cette équipe a fait une revue de la littérature de l'ensemble des études publiées sur l'existence d'un rebond d'acidité gastrique. Sur les 131 publications identifiées, seules 10 ont été retenues, dont 5 concluaient à un effet rebond. Aucune des études pour lesquelles la durée d'exposition à l'IPP était inférieure à 4 semaines, n'a mis en évidence d'effet rebond. En revanche, la prise quotidienne d'un IPP pendant plus de 4 semaines est susceptible d'engendrer un effet rebond à type d'hypersécrétion acide, environ 15 jours après l'arrêt de celui-ci et d'une durée de quelques jours à plusieurs semaines, en fonction de la durée totale de traitement. Après 1 an de traitement par IPP, l'effet rebond semble durer au minimum 8 semaines. Dans une étude, parmi les patients ayant pris un traitement par IPP pendant plus de 4 ans, seuls 27% sont parvenus à le stopper d'eux-mêmes. Enfin, la présence d'une infection à *Helicobacter pylori* a été prise en compte dans quelques études. Or cette infection semble masquer le rebond, les manifestations survenant lorsque cette dernière est traitée.

Quelques stratégies auraient fait la preuve de leur efficacité dans la prévention de cet effet rebond : une diminution progressive de la posologie d'IPP, le passage à un traitement à la demande et une information des patients sur une possible reprise des symptômes les 1ères semaines suivant l'arrêt, ces derniers pouvant être pris en charge par des alginates ou des anti-acides le temps de leur disparition.

Thérapie 2018 ; 73 : 237 - 246

Fermeture du canal artériel in utero et paracétamol pendant la grossesse.

Le paracétamol est utilisé en première intention dans le traitement de la douleur et de la fièvre pendant la grossesse. Contrairement aux AINS, avec lesquels le risque de fermeture prématurée du canal artériel est bien connu, la sécurité du paracétamol pendant la grossesse paraissait jusqu'à excellente. Mais, celle-ci vient d'être remise en question par 2 publications récentes rapportant plusieurs cas de fermeture du canal artériel fœtal après exposition in utero au paracétamol en monothérapie en fin de grossesse.

Cette étude, qui reprend les cas publiés, a recensé 12 publications totalisant 25 cas de fermeture du canal artériel. Deux ont été diagnostiqués en période postnatale et 23 en période anténatale (5 fermetures complètes et 18 constrictions du canal artériel) avec déclenchement de l'accouchement en urgence dans 12 cas. Parmi les 12 cas où le diagnostic n'a pas conduit à un déclenchement de l'accouchement en urgence, la fermeture du canal artériel a été transitoire et l'évolution favorable en 1 à 2 semaines après arrêt du paracétamol (sauf dans 2 cas). La prise maternelle de paracétamol avait eu lieu au troisième trimestre dans tous les cas sauf un et lorsqu'elle est connue, la posologie médiane de paracétamol était de 3g/j (comprise entre 1g/j et 4 g/j) et la durée du traitement de quelques jours à quelques semaines, soit une dose cumulée variant de 4 à 56 g. Cet effet n'est pas si surprenant lorsque l'on sait que plusieurs études récentes ont confirmé l'efficacité du paracétamol (15 mg/kg/dose toutes les 6h pendant 3 jours) dans la fermeture du canal artériel chez le prématuré âgé de 34 semaines ou moins. En effet, l'action inhibitrice de la COX-2 périphérique sur la synthèse des prostaglandines périphériques pourrait expliquer l'implication du paracétamol dans la fermeture du canal artériel.

Cependant, malgré l'utilisation très importante du paracétamol pendant la grossesse (40 à 50%) on peut noter que la prévalence des cas de fermeture du canal artériel est faible. Ceci s'explique sans doute par un effet moins puissant du paracétamol que des AINS et par le fait que la dose de paracétamol ayant permis la fermeture du canal artériel dans les études chez les prématurés (60 mg/kg/j 3 jours consécutifs) est supérieure à celle recommandée pour un effet antalgique et donc à celle couramment utilisée chez la femme enceinte. Par ailleurs, une sous-estimation de l'incidence est possible, la fermeture du canal artériel pouvant n'être que partielle et transitoire, et ainsi passer inaperçue.

Les auteurs concluent à un signal entre la prise maternelle de paracétamol en fin de grossesse et la survenue d'une fermeture du canal artériel, mais rappellent la prudence avec laquelle ces données doivent être maniées au regard des alternatives disponibles, notamment les AINS (qui exposent au même risque mais avec une plus faible dose) et aux

analgésiques opioïdes (à l'origine d'une sédation néonatale).

Dans l'attente d'une confirmation par d'autres études, l'utilisation du paracétamol au 3^{ème} trimestre de grossesse devrait être aussi limitée que possible, en ne dépassant pas 3 g/jour pour une durée la plus courte possible.

Br J Clin Pharmacol 2018; DOI: 10.1111/bcp.13778

Pediatrics 2018; DOI: 10.1542/peds.2017-4021

Troubles du neuro-développement et exposition in utero aux anti-épileptiques.

Les données disponibles suggèrent que l'exposition in utero à l'acide valproïque (VPA) est associée à divers troubles neuro-développementaux chez l'enfant notamment un déficit cognitif, des problèmes d'attention et de mémoire, des troubles du langage, des troubles du comportement ou de la sociabilité et de la communication. Ces troubles toucheraient 30 à 40% des enfants exposés in utero et il est établi que la fréquence des différents troubles augmente avec la dose d'acide valproïque reçue par la mère pendant la grossesse. En revanche, les études disponibles ne permettaient pas d'établir si le risque diffère en fonction de la période d'exposition au VPA au cours de la grossesse et s'il existe un risque avec les autres anti-épileptiques.

Cette étude réalisée par l'ANSM sur les données du SNIRAM a cherché à estimer le risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés in utero à l'acide valproïque indiqué dans l'épilepsie en France et à les comparer à des enfants non exposés. Les enfants nés vivants entre le 1er janvier 2011 et le 31 décembre 2014 sans diagnostic de malformation cérébrale à la naissance et dont la mère était affiliée au régime général de l'assurance maladie ont été inclus et suivis jusqu'au 31 décembre 2016, soit au maximum jusqu'à l'âge de 5 ans. Les indicateurs de troubles neuro-développementaux précoces utilisés ont été des codes diagnostics utilisés lors d'une hospitalisation ou pour une prise en charge d'affection de longue durée. Ont également été étudiés le recours à un orthophoniste, un orthoptiste ou un psychiatre. Les caractéristiques sociodémographiques, des indicateurs de santé maternelle et les caractéristiques du nouveau-né ont été pris en compte pour l'ajustement.

Parmi les 1 721 000 enfants inclus, 8848 avaient été exposés à un anti-épileptique en monothérapie in utero, dont 991 à l'acide valproïque, 2813 à la lamotrigine, 1627 à la prégabaline, 1246 au clonazépam. Les enfants ont été suivis jusqu'à l'âge de 3,6 ans en moyenne. Les résultats sont en faveur d'un risque marqué de troubles neuro-développementaux précoces en lien avec l'exposition in utero à l'acide valproïque en cas d'épilepsie. En effet, à 3,6 ans le risque de diagnostic de troubles mentaux et du comportement est 4 à 5 fois plus élevé que chez les enfants dont la mère n'a pas reçu d'antiépileptique pendant la grossesse. En particulier, les troubles envahissants du développement, de retard mental, de troubles du développement psychologique et le recours à un orthophoniste apparaît 2 fois plus élevé et ce, même en l'absence de maladie psychiatrique maternelle.

Le risque de troubles neuro-développementaux précoces augmente avec la dose maternelle d'acide valproïque, puisqu'il est 8 à 10 fois plus élevé pour les posologies les plus importantes. Par ailleurs, les résultats suggèrent que le risque est augmenté pour les enfants exposés au cours du 2^{ème} et/ou du 3^{ème} trimestre, il n'apparaît pas statistiquement différent pour les enfants exposés seulement au 1^{er} trimestre. Pour les autres médicaments de l'épilepsie, le risque de troubles précoces du neuro-développement apparaît beaucoup moins marqué qu'avec l'acide valproïque. A noter cependant que comparé aux enfants non exposés, l'exposition à la lamotrigine apparaît associée à un risque global de diagnostic de troubles mentaux et du comportement augmenté de 1,6 fois, avec en particulier une augmentation du risque de retard mental et de troubles du développement psychologique. Cependant, cette association disparaît lorsque l'analyse est restreinte aux enfants nés de mère sans pathologie psychiatrique, suggérant que les troubles sont plutôt dus à la pathologie maternelle qu'au médicament. L'exposition à la prégabaline apparaît associée à un risque global de diagnostic de troubles mentaux et du comportement augmenté de 1,5 fois et ce, même en l'absence de maladie psychiatrique maternelle. L'exposition à la carbamazépine ou au phénobarbital est associée à un risque augmenté de diagnostic de certains troubles mentaux et du comportement. Cependant pour la carbamazépine, ces associations disparaissent lorsque l'analyse est restreinte aux enfants nés de mère sans maladie psychiatrique.

Cette étude de l'ANSM confirme les conséquences sur le neurodéveloppement de l'exposition in utero à l'acide valproïque, mais surtout indique que la période la plus à risque semble être les 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de grossesse. Elle suggère également des effets délétères identiques avec d'autres anti-épileptiques, en particulier la prégabaline, la carbamazépine et peut être le phénobarbital.

Rapport ANSM juin 2018.

Quand l'infection néonatale s'explique par le traitement maternel in utero...

Nombreuses sont les publications faisant état de données rassurantes en cas de poursuite d'un immunosuppresseur, qu'il s'agisse d'un anti-TNF α (adalimumab ou infliximab) ou d'azathioprine, pendant la grossesse. Cette situation est, certes, très souvent justifiée par la pathologie maternelle sévère, mais pas toujours...et les données disponibles sont, certes, rassurantes mais, pas toujours, car elles concernent presque exclusivement les risques malformatifs. Cette probable absence de risque malformatif s'explique par le faible passage transplacentaire de l'adalimumab et de l'infliximab au premier trimestre, en raison de leur structure similaire à celle des immunoglobulines maternelles (IgG). Mais cette similarité avec les IgG maternelles se traduit, à partir de 20 SA, par un passage transplacentaire actif majeur, qui conduit, en particulier pour l'infliximab, à des concentrations fœtales à la naissance supérieures aux concentrations maternelles, même à distance de l'arrêt. La poursuite de ces

médicaments pendant la grossesse se traduit donc non seulement par une immunodépression maternelle favorisant le risque d'infection, mais également par une immunodépression néonatale qui peut durer plusieurs mois. Pour mémoire, un cas de BCGite généralisée d'évolution fatale a été publié chez un nouveau-né vacciné par le BCG après avoir été exposé *in utero* à l'infliximab.

La publication récente de ce nouveau cas pédiatrique devrait inciter à la plus grande prudence ! Il s'agit d'un nouveau-né, né à terme d'une mère traitée par azathioprine et infliximab pour une maladie de Crohn. L'azathioprine a été poursuivie pendant toute la grossesse et l'infliximab a été stoppé à la fin du 2^{ème} trimestre. Les manifestations néonatales, évocatrices d'une infection sévère, ont motivé son transfert en réanimation où a été posé le diagnostic de toxoplasmose néonatale contemporaine d'un déficit immunitaire du nouveau-né. La mère étant immunisée contre la toxoplasmose avant sa grossesse, les auteurs ont mis en évidence une réactivation de la maladie pendant la grossesse, secondaire à l'immunodépression induite par l'azathioprine et l'infliximab. Le nouveau-né était également immunodéprimé, à la fois par les effets néonataux de l'azathioprine (hypo- γ -globulinémie) et peut être aussi par l'infliximab, auquel il pouvait encore être exposé (détection chez le nouveau-né possible plus de 15 semaines après la dernière administration maternelle). Les auteurs concluent que la poursuite de l'association thiopurine et anti-TNF α pendant la grossesse doit être réservée à des situations très exceptionnelles en raison du risque majoré d'infection maternelle (de novo ou réactivation) et de ses conséquences fœtales et néonatales.

Arch Pediatr 2018 ;25 :435-8

« Je préfère le tramadol à la codéine car il détermine moins de constipation et de vomissements » !

Avec l'aimable autorisation du Pr JL Montastruc

C'est cette constatation fréquemment entendue qui nous a conduits à comparer dans la base mondiale de pharmacovigilance les notifications de vomissements et de constipations avec ces 2 médicaments opiacés utilisés comme antalgiques. Nous avons sélectionné près de 225 000 notifications d'effets indésirables enregistrés avec ces 2 médicaments : les $\frac{3}{4}$ concernent le tramadol. L'âge moyen des sujets est de 56 ans et il s'agit de femmes dans 65 %. L'analyse montre que les vomissements et la constipation sont plus fréquemment rapportés avec le tramadol qu'avec la codéine avec, respectivement, un ROR de 5.2 et un autre de 1.6. Les résultats sont identiques dans les analyses de sensibilité que l'on inclut ou non le paracétamol, très souvent associé à ces 2 antalgiques « faibles »

Il existe deux explications à ces résultats. La première est pharmacodynamique car, le tramadol, en plus d'être un agoniste opiacé mu, est aussi un inhibiteur de la recapture de la sérotonine alors que la codéine est seulement un opiacé. L'excès de vomissements peut alors s'expliquer par l'effet sérotoninergique du tramadol. La seconde explication, sûrement importante, concerne ce qui est appelé en pharmacovigilance le biais de notoriété : la codéine a été commercialisée bien avant le tramadol et, ainsi, ces 2 effets indésirables sont bien connus pour la codéine et donc moins déclarés par rapport au tramadol. Ainsi, on peut conclure qu'il n'y a pas de supériorité d'acceptabilité (« tolérabilité ») du tramadol par rapport à la codéine en termes de vomissements ou de constipation. Et ceci est bien normal quand on réfléchit au mécanisme d'action de ces 2 médicaments !

Eur J Clin Pharmacol 2018; doi: 10.1007/s00228-018-2536-z

Vos déclarations au CRPV

Une bien curieuse dysphagie

MS Agier

Cette patiente âgée de 80 ans est traitée au long cours par Levothyrox®, perindopril, Spagulax Mucilage pur® et Movicol®. Un matin, elle prend ses médicaments comme à l'habitude, avec un tout petit verre d'eau, puis essaie de boire son café, mais rien ne passe. Elle a une dysphagie totale et consulte son médecin traitant 24h après. Elle n'a pas d'antécédent particulier, n'a pas maigri et n'a pas d'anorexie, mais ne peut toujours rien avaler. Il lui prescrit une fibroscopie. Celle-ci met en évidence une masse gélatineuse d'une dizaine de centimètres permettant tout de même le passage du nasofibroscope. Une tentative de fractionnement et de poussée est réalisée mais sans résultat. L'endoscopie retrouve un bœzoard œsophagien de 35 cm. La tentative d'extraction par sonde nasogastrique en aspiration est infructueuse car à la fin de la procédure il reste 5 cm de bœzoard impossible à extraire. On lui recommande de boire du coca-cola pour dissoudre le bœzoard restant. Le lendemain, devant la persistance d'une dysphagie, une nouvelle endoscopie est réalisée et permet la descente du bœzoard dans l'estomac.....

Le Spagulax® contient des granules d'ispaghul, granules qui gonflent en présence de liquide. Ils peuvent stagner dans l'œsophage et ne doivent donc jamais être absorbés en position allongée, ni à sec. En effet, en gonflant, il existe un risque de bœzoard en particulier chez le sujet âgé lorsque le produit est avalé avec une quantité insuffisante d'eau ou en cas d'altération de la motricité œsophagienne. Ce mucilage est donc contre indiqué chez les patients souffrant d'affection sténosante du tractus gastro-intestinal, de maladies œsophagiennes et du cardia, d'occlusion intestinale latente ou déclarée (iléus) ou de paralysie de l'intestin ou de mégacolon, et chez ceux ayant

des difficultés de déglutition. Le patient doit donc boire un grand verre de liquide d'au moins 200 ml pour un sachet et ne jamais le prendre immédiatement avant l'heure du coucher. Enfin, la forme poudre (Spagulax®) serait moins à risque car mieux utilisée (dilution dans l'eau et non ingérée telle) que la forme Spagulax Mucilage pur®.

Dénosumab (Prolia® et Xgeva®) et infections *Avec l'aimable autorisation du CRPV de Strasbourg*

Une femme de 82 ans, traitée depuis environ 1 an par Prolia® (dénosumab) 60 mg tous les 6 mois pour une ostéoporose est hospitalisée 13 jours après la dernière injection pour une pneumopathie atypique devant une hyperthermie à 39.7°C évoluant depuis 2 semaines, une oligurie, des crépitations pulmonaires bi-basaux, une CRP à 296 mg/l. Elle présente une dégradation hémodynamique (80/50 mmHg) traitée par noradrénaline et dobutamine; on note une insuffisance cardiaque aiguë compliquée d'un œdème aigu du poumon sur cardiopathie septique nécessitant un traitement par dinitrate d'isosorbide et furosémide. Des germes atypiques sont retrouvés (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, EBV). Le choc septique évolue favorablement sous ceftriaxone et ofloxacine. A noter que la patiente avait présenté un érysipèle en 2017. Le dénosumab est un anticorps monoclonal (IgG2) humain se liant spécifiquement au Ligand RANK (RANKL) avec une forte affinité, empêchant l'activation du récepteur RANK situé à la surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs. Le rôle de l'activateur du récepteur du système RANKL/RANK est bien caractérisé dans l'os, où il intervient dans l'ostéoclastogénèse et la résorption osseuse. Ce système est également mis en évidence dans d'autres systèmes tels que le système immunitaire et dans le cancer. La signalisation RANKL/RANK est importante dans le développement des ganglions lymphatiques, la différenciation des lymphocytes, la survie des cellules dendritiques, l'activation des lymphocytes T et l'induction de la tolérance. De par cet effet immunosuppresseur, des infections sont rapportées avec le dénosumab dans le traitement de l'ostéoporose chez la femme ménopausée. Les plus fréquentes sont cutanées et respiratoires hautes. Les principales infections sévères rapportées en post-AMM concernent des infections des systèmes gastro-intestinal, rénal, urinaire, de l'oreille et de l'endocarde. Aucune relation n'est établie entre la survenue d'infection sévère et le moment d'administration ou la durée de traitement. La surveillance de la survenue d'infection est intégrée dans le Plan de Gestion des Risques européen des spécialités à base de dénosumab (Prolia® et Xgeva®). Dans le cadre du suivi national, la pharmacovigilance française a souhaité l'ajout du risque infectieux lié aux effets immunodépresseurs dans le RCP de Xgeva® et a demandé son renforcement dans le RCP de Prolia®. Les professionnels de santé doivent être informés du risque d'infection chez les patients traités par dénosumab.

*Front Oncol. 2014 Jan 7; 3: 329.
Osteoporos Int 2012 23:327–337*

Synthèse

Nicorandil (adancor®, ikorel® et generiques) **Savoir penser aux ulcérations muqueuses mais aussi cutanées !** *Avec l'aimable autorisation du CRPV Amiens-Picardie*

Deux publications récentes évaluent le risque d'ulcérations cutanées (et muqueuses) avec le nicorandil (Adancor®, Ikorel®), risque qui parfois est encore méconnu. Ces conséquences en sont possiblement néfastes pour les patients en fonction du stade d'évolution de ces ulcérations lorsque le rôle du nicorandil est évoqué et du moment où ce traitement est interrompu. Le nicorandil est un agoniste des canaux potassiques responsable d'une vasodilatation à la fois artérielle et veineuse, cette dernière résultant également d'un effet de type dérivé nitré (avec augmentation de GMP cyclique). Il est indiqué dans l'insuffisance coronarienne. Ce médicament disponible depuis 1994 a été connu de longue date comme pouvant être à l'origine d'ulcérations muqueuses (les premières publications concernaient des ulcères buccaux et de la langue) comme cutanées. Celles-ci ont été à l'origine de plusieurs communications de l'ANSM. La première en mars 2012 visait à faire état de la gravité potentielle de certaines localisations de ces ulcérations buccales, anales, cornéennes avec le risque, en cas de retard diagnostic, d'évolution vers la formation d'abcès, de perforations, d'hémorragies, de fistules... La seconde en novembre 2015, faisait état de la décision européenne de restreindre les indications du nicorandil au traitement de l'angor stable uniquement chez les patients insuffisamment contrôlés ou présentant une contre-indication ou une intolérance aux traitements anti-angineux de première intention tel que les bêtabloquants et/ou les antagonistes calciques. Elle insistait sur la nécessité d'un arrêt immédiat du traitement en cas d'ulcération quelle que soit sa localisation.

Une publication récente fait état d'une série de 5 cas d'ulcérations cutanées sous nicorandil ayant justifié une hospitalisation. Ces cas ont été diagnostiqués (sur plusieurs années) par un service de dermatologie : ulcérations au niveau des membres inférieurs de 4 à 9 cm avec desquamation en bordure (sans ulcérations muqueuses associées) chez 4 hommes et 1 femme (69-81 ans) et à l'occasion d'un traitement par nicorandil instauré depuis plus d'un an. Chez ces patients, le rôle du nicorandil n'avait été retenu qu'à distance de la prise en charge (en moyenne 2 mois plus tard). L'évolution à l'arrêt a alors été rapidement favorable avec amélioration dans les 15 premiers jours et guérison complète en 4 à 12 semaines. Une analyse des données des CRPV a porté sur 28 autres cas d'ulcérations cutanées (durée de traitement médiane de 42 mois). Le délai entre l'apparition de l'ulcère et l'arrêt du nicorandil variait entre 15 jours et 12 ans (après divers traitements successifs pouvant aller jusqu'à la

greffe cutanée). Dans une autre publication récente des CRPV, sur 148 notifications en 10 ans (2005-2014) avec une très large prédominance d'ulcérations muqueuses (oculaires, nasales, digestives, peristomiales, génitales et vésicales), le délai moyen de survenue des ulcérations était de 41 mois (versus 63 pour les ulcérations cutanées) et le délai entre l'apparition de l'ulcération et la mise en cause du rôle du nicorandil était en moyenne de 7,8 mois avec une différence significative entre ulcères muqueux et cutanés (5 mois pour les ulcères muqueux et près de 15 mois pour les ulcères cutanés). Ces données soulignent la méconnaissance encore bien trop fréquente du rôle potentiel du nicorandil dans l'apparition d'un ulcère cutané pour lequel il est d'abord souvent évoqué une origine vasculaire. Il faut cependant noter que la fréquence a diminué après l'alerte de l'ANSM de 2012. Mais les cas ultérieurs où le diagnostic n'a pas été initialement posé confirment bien la nécessité de connaître ce risque, même s'il s'agit d'effets considérés comme plus banals que les ulcérations muqueuses et oculaires évoquées plus haut. Il faut donc savoir évoquer le rôle du nicorandil non seulement en cas d'ulcère muqueux mais aussi d'ulcère cutané.

Int Wound J 2018 ; 15 : 508-18.

Thérapie 2018 ; 73 :409-17.

Informations de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et de l'Agence Européenne du Médicament (EMA)

F. Beau-Salinas, C. Lengellé

ANSM - Juillet 2018

Prolia® (déno-sumab) : Risque de fractures vertébrales multiples à l'arrêt du traitement

Le déno-sumab (Prolia®) est indiqué dans l'ostéoporose (femmes ménopausées et hommes à risque élevé de fractures ou avec traitement hormono-ablatif). La HAS l'a positionné en seconde intention dans l'ostéoporose post-ménopausique. Des cas de fractures vertébrales multiples à l'arrêt du traitement sont rapportés en France et à l'étranger. L'hypothèse d'une diminution de la densité minérale osseuse liée à un effet rebond de la résorption osseuse après l'arrêt du traitement est évoquée. Dans l'attente des conclusions de l'enquête de pharmacovigilance, l'ANSM rappelle que les sociétés savantes recommandent, compte tenu de la perte osseuse et du risque de fracture, d'instaurer en relai de Prolia®, un traitement par biphosphonate oral ou injectable pendant 6 à 12 mois et que les patients ne doivent pas interrompre leur traitement sans avis médical.

Mycophénolate (CellCept®, Myfortic® et génériques) : Modification des recommandations en matière de contraception

Les recommandations de l'EMA de 2015 en matière de contraception chez les patients traités par mycophénolate mofetil (MMF) ou acide mycophénolique (MPA) viennent d'être actualisées. Chez l'homme, les données cliniques n'indiquent pas de risque accru de malformation congénitale ou d'avortement spontané pour les grossesses issues d'un père traité. Cependant, le MMF et le MPA sont génotoxiques et il existe un risque théorique d'anomalie des spermatozoïdes. Les patients de sexe masculin traités doivent être informés de ce risque potentiel qui conduit à l'utilisation préférable d'une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et durant au moins 90 jours après l'arrêt, chez le patient ou sa partenaire (et non plus chez les deux). En cas de souhait de procréation, le patient doit en discuter avec son médecin afin de décider du traitement le plus approprié.

Chez la femme en âge de procréer, le risque tératogène en cas de traitement maternel reste majeur et, au moins une méthode contraceptive efficace doit être utilisée avant le début, pendant le traitement et 6 semaines après l'arrêt. L'utilisation de deux méthodes contraceptives est recommandée, mais n'est plus obligatoire.

Chez tous les patients, la durée de validité de la prescription initiale hospitalière est désormais de 1 an (au lieu de six mois) ; pour les femmes en âge de procréer, l'accord de soins est également valable un an ; il est fortement recommandé d'inclure dans les courriers de liaison et comptes rendus, les informations concernant les risques ci-dessus et leurs mesures de prévention.

Keytruda® (pembrolizumab) : Restriction d'indication

Le pembrolizumab, anticorps monoclonal humanisé anti-PD1, est indiqué chez l'adulte en monothérapie pour le traitement en première ligne ou non du mélanome avancé, du cancer bronchique non à petites cellules, du lymphome hodgkinien et du carcinome urothélial localement avancé métastatique. Les données préliminaires d'une étude ayant mis en évidence un taux de survie réduit chez les adultes traités en première ligne par pembrolizumab (versus chimiothérapie) pour un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, et dont la tumeur présente une faible expression de PD-L1. L'ANSM informe que le pembrolizumab est dorénavant indiqué en monothérapie dans le carcinome urothélial localement avancé ou métastatique chez les patients inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (CPS) > 10, mais l'indication reste inchangée chez les patients avec un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.

Tecentriq® (atezolizumab) : Restriction d'indication

L'atezolizumab, est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients atteints d'un carcinome

urothélial localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure à base de platine, ou considérés inéligibles au cisplatine et dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 5\%$. Les données préliminaires d'une étude ayant mis en évidence un taux de survie réduit chez les adultes traités en première ligne par atézolizumab en monothérapie (versus chimiothérapie à base de platine) pour un carcinome urothélial avec une faible expression de PD-L1 (moins de 5 % de cellules immunitaires marquées positives pour PD-L1), l'ANSM informe que l'atézolizumab est dorénavant indiqué en première ligne en monothérapie pour le traitement du carcinome urothélial avec une expression élevée de PD-L1 ($\geq 5\%$) et que l'indication reste inchangée chez les patients adultes avec un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de platine.

Coexistence de Viperfav® et Viperatab® : Risque d'erreur d'administration

La spécialité Viperfav® (fragments d'Ig antivenimeuses de vipères) étant en rupture de stock, un médicament initialement destiné au marché du Royaume-Uni : Viperatab®, est mis à disposition, depuis mai 2017. Il est possible que ces produits soient tous deux disponibles dans certains établissements. Aussi, l'ANSM attire l'attention sur les différences entre ces deux spécialités, afin de limiter le risque d'erreur médicamenteuse. Il est rappelé aux médecins, de se référer à la notice pour disposer d'une information complète avant administration et aux pharmaciens, de relayer cette information auprès des prescripteurs et des services concernés à chaque délivrance d'un de ces deux produits.

Zykadia® (cérétinib) : Nouvelle posologie

Le cérétinib est indiqué pour le traitement des adultes en première ligne ou plus (après traitement par crizotinib) du cancer bronchique non à petites cellules (CBNC) avancé avec réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK-positif). Les résultats d'une étude d'optimisation de la dose pour la tolérance gastro-intestinale ayant mis en évidence une exposition comparable à l'état d'équilibre, une efficacité similaire et une meilleure tolérance digestive du cérétinib chez les patients traités en première ligne à la posologie de 450 mg/j avec de la nourriture comparée à la posologie initiale de 750 mg/j à jeun, l'ANSM informe que la posologie d'initiation recommandée de Zykadia® est de 450 mg (1/j) avec de la nourriture (repas léger ou repas complet), en remplacement de 750 mg (1/j) à jeun et que les patients en cours de traitement par Zykadia® 750 mg/j à jeun, sans intolérance particulière peuvent rester à cette même posologie. Les patients étant dans l'incapacité de prendre Zykadia® avec de la nourriture, un schéma thérapeutique alternatif continu peut être la prise de Zykadia® à jeun (aucune nourriture 2 heures avant et 1 heure après la prise) à la posologie maximale de 750 mg/j ; Les patients ne doivent pas alterner entre des prises à jeun et avec de la nourriture. Dans l'attente de l'actualisation de la notice et pour prévenir un risque d'erreur, l'ANSM recommande aux prescripteurs

d'indiquer la posologie avec les modalités de prise de Zykadia®, aux pharmaciens d'officine et pharmaciens hospitaliers de remettre le feuillet patient informant de la modification de la posologie au patient lors de la délivrance de Zykadia®.

ANSM - Août 2018

Spinraza® (nusinersen) : Risque d'hydrocéphalie communicante

Spinraza® est indiqué en traitement de l'amyotrophie spinale 5q, administré par voie intrathécale en 4 doses de charge sur une période de 63 jours puis 1 fois tous les 4 mois. Des cas d'hydrocéphalie communicante, non liée à une méningite ou une hémorragie, ont été rapportés chez des patients enfants et adultes traités par Spinraza®. Une dérivation ventriculo-péritonéale (DVP) a été implantée chez certains d'entre eux. Le laboratoire Biogen, en accord avec l'EMA et l'ANSM, informe de la survenue de cas d'hydrocéphalie communicante non liés à une méningite ou une hémorragie, de la nécessité d'informer les patients et soignants avant le début du traitement des signes et symptômes évocateurs d'hydrocéphalie et de consulter un médecin en cas de vomissements ou de céphalées persistantes, d'altération inexplicée de la conscience et, chez les enfants, d'augmentation excessive du périmètre crânien. Les données disponibles concernant le maintien de l'efficacité de Spinraza® après l'implantation d'une DVP sont limitées. Les médecins doivent surveiller étroitement et évaluer les patients qui continuent à recevoir Spinraza® après la pose d'une DVP et les patients et aidants doivent être informés que les risques et bénéfices de Spinraza® dans cette situation ne sont pas connus à ce jour.

Esmya® (ulipristal) : Restriction d'indications, nouvelle contre-indication et suivi hépatique

En raison de cas d'hépatites graves (dont certains avec transplantation hépatique), Esmya® avait fait l'objet en février 2018 d'une suspension temporaire des initiations de traitement et d'un suivi hépatique des patientes. À l'issue de la réévaluation, l'EMA a conclu qu'Esmya® peut être associé à un risque de lésions hépatiques graves, ce qui a amené à de nouvelles mesures.

Le laboratoire Gedeon Richter, en accord avec l'EMA, informe que les indications d'Esmya® sont désormais restreintes au traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins uniquement chez les femmes non éligibles à un traitement chirurgical, au traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins seulement pour un seul cycle de traitement (jusqu'à 3 mois). Esmya® est contre-indiqué en cas d'atteinte hépatique et une surveillance hépatique est nécessaire avant chaque cycle, une fois par mois pendant les 2 premiers cycles et 2 à 4 semaines après l'arrêt du traitement. Il ne faut pas le débiter si les transaminases sont $> 2\text{ N}$ (+/- bilirubine $> 2\text{ N}$) et il faut l'arrêter si les transaminases sont $> 3\text{ N}$. Les patientes doivent être sensibilisées au risque de lésion hépatique grave*, interrompre le traitement en cas de symptômes d'hépatite et consulter immédiatement. L'ANSM recommande qu'Esmya®

soit utilisé après avoir évalué au cas par cas le bénéfice et les risques individuels et après discussion avec la patiente de l'ensemble des alternatives thérapeutiques existantes.

(*) Une carte patiente est disponible dans la boîte du médicament.

Valsartan : Nouveau retrait de lots et priorisation des prescriptions et dispensations

Certains médicaments à base de valsartan ont fait l'objet d'un retrait du marché en juillet 2018 suite à l'identification d'un défaut qualité. Depuis, d'importants reports vers les médicaments à base de valsartan non concernés par ce rappel sont observés. De plus, une nouvelle spécialité à base de valsartan, le Valsartan Arrow 160 mg cp, fait l'objet du retrait des Lots 1610563 (per 9/18) et 1610564 (per 9/18) pour les mêmes motifs. Afin de préserver les stocks de valsartan restant pour prendre en charge les patients pour lesquels il n'existe pas d'alternative, l'ANSM, en lien avec les sociétés savantes et les ordres nationaux, a mis en place un contingentement selon les recommandations de la HAS et de la SFHTA et informe les médecins que les initiations de traitement par valsartan doivent être évitées, qu'en cas de renouvellement, les prescriptions de valsartan doivent être réservées aux patients souffrant d'insuffisance cardiaque et non contrôlés par candesartan ou losartan, ou en traitement du post-infarctus du myocarde ou atteints d'hypertension artérielle équilibrée, traités en polythérapie, que pour les patients n'entrant pas dans ces catégories, il est demandé d'envisager un autre traitement au regard des recommandations de la HAS. Les pharmaciens doivent rappeler aux patients qu'ils ne doivent en aucun cas arrêter d'eux-mêmes leur traitement sans avoir consulté leur médecin. En cas de rupture de stock de la spécialité prescrite, ils doivent prendre contact avec le médecin qui décidera de la conduite à tenir en cas de changement de traitement.

Dichlorure de radium-223 (Xofigo®) Nouvelles restrictions d'utilisation

Xofigo® était depuis mars 2018 contre-indiqué en association à l'abiratéron (ZYTIGA®) et la prednisone/prednisolone en raison d'une augmentation de l'incidence des décès et fractures chez des patients traités pour un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPmRC). Le laboratoire BAYER AG, en accord avec l'EMA et l'ANSM, informe que désormais, le radium-223 doit être uniquement utilisé en monothérapie ou en association avec un analogue de LH-RH dans le traitement des adultes atteints d'un CPmRC avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastase viscérale connue, en progression après au moins 2 lignes antérieures de traitement systémique autre qu'un analogue de LH-RH ou inéligibles à tous les traitements systémiques disponibles ; qu'il est contre-indiqué en association à l'acétate d'abiratéron et la prednisone/prednisolone. Il n'est pas recommandé chez les patients ayant un faible nombre de métastases osseuses ostéoblastiques, ayant des métastases osseuses uniquement asymptomatiques ou en association avec des

traitements anticancéreux systémiques autres que les analogues de la LH-RH. Chez les patients avec métastases osseuses peu symptomatiques le bénéfice doit être soigneusement évalué, l'état osseux et le risque initial de fracture doivent être évalués avant l'initiation du traitement et surveillés étroitement au moins 24 mois. L'utilisation de bisphosphonates ou de dénosumab doit être envisagée.

Solutés d'HEA (Isovol®, Restorvol®, Voluven®) : Renforcement des restrictions d'indication

Les indications des solutés de remplissage à base d'hydroxyéthylamidon (HEA)* ont été restreintes en 2013 en raison du risque plus élevé d'effets indésirables (rénaux, hépatiques, ...) et d'une mortalité supérieure à celle observée avec les cristalloïdes. Malgré ces restrictions, ces solutions sont toujours utilisées chez des patients présentant des contre-indications. Les laboratoires en accord avec l'EMA et l'ANSM informent que la distribution des solutés d'HEA sera bientôt restreinte, rappellent que les solutés d'HEA sont indiqués uniquement dans l'hypovolémie due à des pertes sanguines aiguës lorsque l'utilisation des cristalloïdes seules est jugée insuffisante, sont contre indiqués en cas de sepsis, patients de réanimation, insuffisance rénale ou thérapie d'épuration extrarénale, déshydratation, patients brûlés, hémorragie intracrânienne ou cérébrale, surcharge hydrique (y compris œdème pulmonaire), coagulopathie sévère et insuffisance hépatique sévère. L'ANSM insiste sur l'importance du strict respect des conditions de l'AMM, garantie de la sécurité des patients et de la pérennité de l'accès à ces médicaments.

ANSM - Septembre 2018

Acétate de cyprotérone et méningiome

Le risque de croissance d'un méningiome, déjà connu avec l'acétate de cyprotérone mais non mesuré, a été évalué dans une étude récente : il est multiplié par plus de 20 chez les femmes exposées au-delà d'une dose cumulée de 60 g (soit environ 5 ans de traitement à 50 mg/j) et multiplié par 7 à partir de 3 g en 6 mois. En août dernier, l'ANSM a rappelé que la survenue d'un méningiome en cours de traitement devait conduire à l'arrêt de l'acétate de cyprotérone. Dans l'attente de nouvelles recommandations, l'ANSM demande aux professionnels de santé d'informer les patient(e)s traités par Ac de cyprotérone de l'existence du risque de méningiome, de réévaluer le bénéfice/risque pour chaque patient en tenant compte du risque de méningiome, de vérifier auprès des patients l'absence d'antécédent de méningiome ou de méningiome connu en évolution, de prescrire l'ac de cyprotérone à la dose la plus faible possible et sur une courte durée, en respectant les indications autorisées (chez la femme : hirsutisme majeur d'origine non tumorale idiopathique ou SOPK, et chez l'homme : traitement palliatif du cancer de la prostate).

Zelboraf® (vémurafénib) et Cotellic® (cobimétinib) : Risque d'atteinte ophtalmique

Le vémurafénib (Zelboraf®) est indiqué en monothérapie ou en association au cobimétinib (Cotellic®) chez l'adulte atteint d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V 600. Les atteintes ophtalmiques, identifiées depuis les essais cliniques sont pour le vémurafénib des uvéites (fréquentes) et des occlusions de la veine de la rétine (peu fréquentes) et pour le cobimétinib, des visions troubles (très fréquentes), des déficiences visuelles (fréquentes) et des rétinopathies séreuses (très fréquentes). Une enquête de pharmacovigilance a mis en évidence des retards au diagnostic ou à la prise en charge des troubles visuels, avec une incidence sur le pronostic visuel. Le laboratoire Roche, en accord avec l'ANSM, informe que, chez les patients traités par vémurafénib, avec ou sans cobimétinib : une surveillance régulière doit être effectuée pour détecter l'apparition ou l'aggravation de troubles visuels, le rôle du médicament doit être évoqué devant tout symptôme évoquant une uvéite, une occlusion de la veine de la rétine ou une rétinopathie, un examen ophtalmologique approfondi doit être réalisé rapidement en cas de troubles de la vision (diminution de la vision centrale, vision floue ou perte d'acuité visuelle) ou d'œil rouge ou douloureux afin d'assurer une prise en charge rapide et adaptée pour prévenir le risque de complication. Une adaptation du traitement (réduction de dose, interruption voire arrêt définitif du traitement) devra être discutée avec le prescripteur, en fonction de la symptomatologie des troubles visuels observés et de l'état clinique.

Théralène® (alimémazine) : Restriction des indications et prescription médicale obligatoire

L'alimémazine (Théralène® 4% solution buvable, 0,05% sirop, 5 mg comprimé) est une phénothiazine (neuroleptique) aux effets anti-dopaminergiques, adrénoylytiques, atropiniques et antihistaminiques. A la suite d'une réévaluation de son rapport bénéfice/risque faisant suite à des effets indésirables graves, en particulier en pédiatrie, le laboratoire et l'ANSM, informent que l'indication de Théralène® est maintenant restreinte au traitement des insomnies (1 prise au coucher) chez l'adulte (5 à 10 mg/prise,

exceptionnellement 20 mg au maximum) et chez l'enfant de plus de 3 ans dans le traitement de courte durée et de 2ème intention des insomnies d'endormissement liées à un état d'hyperveil après échec des mesures comportementales seules, à la posologie de 0,25 à 0,5 mg/kg (forme comprimés si > 6 ans, solution buvable si > 20 kg, sirop si > 3 ans). Théralène® est dorénavant sur liste I (prescription médicale obligatoire), l'aspect et les couleurs des conditionnements extérieurs de Théralène® 0,05% sirop et de Théralène® 4% suspension buvable ont été modifiés afin de diminuer le risque d'erreur d'administration (confusion entre les 2 formes). De plus, les informations relatives aux effets indésirables, risques d'interactions (allongement du QT), mises en garde et précautions d'emploi (présence d'alcool dans la forme sirop,...) et posologie ont été ajoutées.

Risque cardio-vasculaire du diclofénac. Rappel du bon usage

La tolérance cardiovasculaire du diclofénac avait été évaluée en 2012 par l'EMA qui avait conclu à un rapport bénéfice/risque favorable avec toutefois ajout d'une contre-indication chez les patients atteints de maladie cardiovasculaire (insuffisance cardiaque congestive avérée, cardiopathie ischémique, artériopathie périphérique et/ou maladie vasculaire cérébrale).

Une nouvelle étude récente danoise suggère un risque plus élevé d'événement cardiovasculaire du diclofénac, même à faible dose et pour des durées d'utilisation courtes (30 jours), comparé à d'autres traitements (paracétamol, ibuprofène, naproxène). Les auteurs préconisent de ne pas utiliser le diclofénac en automédication et s'il est prescrit, de l'utiliser en seconde intention après d'autres AINS. L'ANSM, rappelle aux médecins l'importance de respecter l'AMM des spécialités de diclofénac, notamment les contre-indications et mises en garde, de précéder l'instauration du traitement d'une évaluation attentive des risques cardiovasculaires du patient, d'utiliser la dose efficace la plus faible possible pendant la durée la plus courte nécessaire au contrôle des symptômes et aux patients de ne pas utiliser de médicament contenant du diclofénac en dehors de toute prescription médicale.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE (HAS)

C. Lengellé

La Commission de Transparence (CT) de la HAS se prononce sur le Service Médical Rendu (SMR) d'un médicament et sur son éventuelle amélioration (ASMR). Le SMR (fonction notamment du produit et de la gravité de la maladie) détermine le taux de remboursement : 65%, 30%, 15% ou 0% si le SMR est jugé respectivement important, modéré, faible ou insuffisant. L'ASMR correspondant au progrès thérapeutique apporté par rapport aux traitements existants : I (majeur) à V (absence de progrès), va servir de base de négociation du prix et constitue

une information utile au prescripteur. Les avis de la CT doivent être "remis en main propre lors de la visite médicale". Ils sont souvent suivis d'une « synthèse d'avis » (1 page) disponible en ligne : <http://www.has-sante.fr>.

Les avis mis en ligne entre le 05/07/2018 et le 02/10/2018 sont les suivants (liste non exhaustive, ne comprenant pas les génériques, certains compléments de gamme et les réévaluations si elles n'ont pas entraîné de modification du SMR ou ASMR).

ASMR II : amélioration importanteNouveaux médicaments :

- **Hemlibra®** (emicizumab) indiqué pour toutes les tranches d'âge en prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A ayant développé un inhibiteur anti-facteur VIII de type fort répondeur.

ASMR III : amélioration modéréeNouveaux médicaments :

- **Brineura®** (cerliponase alfa) : forme recombinante de tripeptidyl-peptidase 1 humaine indiquée pour le traitement de la céréoïde lipofuscinose neuronale de type 2 (déficit en tripeptidyl peptidase-1) (administration par voie intracérébroventriculaire dans le LCR à l'aide d'un réservoir implanté chirurgicalement).
- **Dupixent®** (dupilumab) : AC monoclonal recombinant humain de type IgG4 indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère nécessitant un traitement systémique chez l'adulte en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication.
- **Lutathera®** (177 Lutécium oxodotréotide) : indiqué chez l'adulte dans les tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine.

ASMR IV : amélioration mineureNouveaux médicaments :

- **Fasenra®** (benralizumab) : indiqué chez l'adulte en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère à éosinophiles non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à des β -agonistes de longue durée d'action et répondant aux critères suivants : taux d'éosinophiles sanguins ≥ 300 cellules/ μ L à l'instauration du traitement et au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticostéroïde oral (≥ 3 jours chacun) dans les 12 mois précédents malgré un traitement de fond.
- **Prevymis®** (letermovir) : antiviral dérivé de la quinazoline, indiqué en prophylaxie de la réactivation du cytomégalovirus (CMV) et de la maladie à CMV chez les adultes séropositifs au CMV receveurs [R+] d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques.
- **Rydapt®** (midostaurine) : inhibiteur de tyrosine kinase, indiqué pour le traitement des adultes présentant une leucémie aiguë myéloïde nouvellement diagnostiquée avec mutation du gène FLT3, en association à une chimiothérapie standard d'induction associant daunorubicine et cytarabine et une chimiothérapie de consolidation avec cytarabine à haute dose.
- **Zejula®** (niraparib) : inhibiteur de l'enzyme PARP indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien de d'adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, sensible au platine et récidivant, en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine.

Extension d'indication :

- **Humira®** (adalimumab) : maintenant indiqué en association au méthotrexate pour le traitement de l'uvéite antérieure chronique non infectieuse chez les enfants (à partir de 2 ans) et les adolescents en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel ou pour lesquels un traitement conventionnel est inapproprié.
- **Multihance®** (acide gadobénique) : maintenant indiqué chez les enfants de plus de 2 ans.
- **Pegasys®** (peginterféron alfa-2a) : maintenant indiqué pour le traitement de l'hépatite chronique B (antigène HBe positif) chez des enfants à partir de 3 ans et adolescents non cirrhotiques avec une réplication virale et une élévation persistante du taux d'ALAT sérique prouvées.
- **Sonovue®** (hexafluorure de soufre (microbulles)) : maintenant indiqué chez l'enfant dès la naissance pour la réalisation d'échographie des voies excrétrices urinaires afin de détecter un reflux vésicourétéral.

ASMR V : absence d'améliorationNouveaux médicaments :

- **Amgevita®, Imraldi®** (adalimumab) : médicaments biosimilaires d'HUMIRA® (volumes à injecter différents).
- **Angusta®** (misoprostol) : indiqué dans le déclenchement du travail (médicalement justifié) sur col défavorable.
- **Axumin®** (Fluciclovine (18F)) : indiqué pour l'imagerie par tomographie par émission de positons pour détecter une récurrence du cancer de la prostate chez les adultes en cas de suspicion de récurrence sur la base d'une réascension de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate après un traitement à visée curative de première ligne.
- **Biktarvy®** (bictégravir, emtricitabine, ténofovir alafénamide) : indiqué pour le traitement des adultes infectés par le VIH-1 sans preuve actuelle ou antérieure de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir.
- **Chenodeoxycholic Acid Leadiant®** (acide chénodésoxycholique) : indiqué chez l'enfant à partir d'un mois et l'adulte pour le traitement des anomalies congénitales de la synthèse des acides biliaires primaires dues à un déficit en stérol 27-hydroxylase (se manifestant par une xanthomatose cérébrotendineuse).
- **Crusia®** (énoxaparine sodique) : médicament biosimilaire de LOVENOX®.
- **Cuvitru®** (immunoglobuline humaine normale) : indiquée par voie sous-cutanée pour le traitement substitutif chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent par voie sous-cutanée.
- **Eqwilate®** (facteur von Willebrand + facteur VIII de coagulation humain) : indiqué en prophylaxie et pour le traitement des hémorragies ou des saignements d'origine chirurgicale chez des patients atteints de la maladie de von Willebrand, lorsque le traitement par la desmopressine seule est inefficace ou contre-indiqué.
- **Inhixa®** (énoxaparine sodique) médicament biosimilaire de LOVENOX ASMR V.
- **Juluca®** (dolutégravir/rilpivirine) : première bithérapie en association fixe administrée en une fois par jour indiquée pour le traitement de l'infection

par le VIH-1 chez l'adulte virologiquement contrôlé (ARN du VIH-1 <50 copies/mL) sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois, sans antécédent d'échec virologique et sans résistance connue ou suspectée aux inhibiteurs nonnucléosidiques de la transcriptase inverse ou aux inhibiteurs d'intégrase.

• **Kanjinti®**, **Ontruzant®**, **Trazimera®** (trastuzumab) : médicaments biosimilaires d'HERCEPTIN® par voie IV.

• **Kipos®** (colécalciférol) : indiqué pour le traitement et/ou la prophylaxie de la carence en vitamine D chez les adultes et les enfants de plus de 6 ans.

• **Liporosa®** (rosuvastatine / ézétimibe) : association des deux substances actives administrées dans la même spécialité.

• **Ocrevus®** (ocrelizumab) : indiqué pour le traitement des adultes atteints de sclérose en plaques primaire progressive à un stade précoce en termes de durée de la maladie et de niveau du handicap, associé à des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire.

• **Pegasys®** (peginterféron alfa-2a) : SMR devenu insuffisant, suite à sa réévaluation pour le traitement de l'hépatite C chronique en pédiatrie.

• **Rydapt®** (midostaurine) : inhibiteur de tyrosine kinase notamment sur les récepteurs c-KIT, indiqué en monothérapie pour le traitement des adultes présentant une mastocytose systémique agressive, une mastocytose systémique associée à une autre hémopathie maligne, une leucémie à mastocytes.

• **Ximepeg®** (macrogol 4 000 + électrolytes + siméticone) : indiqué chez l'adulte pour le lavage intestinal avant examen.

Extension d'indication :

• **Caprelsa®** (vandétanib) : maintenant indiqué chez les adolescents et les enfants âgés de plus de 5 ans pour le traitement du cancer médullaire de la thyroïde (CMT) agressif et symptomatique en cas de maladie localement avancée non opérable ou métastatique.

• **Decapeptyl®** (triptoréline) : maintenant indiqué pour le traitement du cancer de la prostate localisée à haut risque en association avec la radiothérapie.

• **Firazyr®** (icatibant) : maintenant indiqué pour le traitement symptomatique des crises aiguës d'angio-oedème héréditaire chez les adolescents et les enfants âgés de 2 ans et plus présentant une carence en inhibiteur de la C1 estérase.

• **Fluarixtétra®** (vaccin grippal quadrivalent, inactivé, à virion fragmenté) : maintenant indiqué pour l'immunisation active des adultes et des enfants à partir de 6 mois.

• **Gammanorm®** (Ig humaine normale) : maintenant indiquée pour le traitement de substitution des adultes, enfants et adolescents (0 - 18 ans) atteints d'hypo-gammaglobulinémie en pré et post transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques.

• **Genvoya®** (emtricitabine, cobicistat, elvitégravir et ténofovir alafénamide) : maintenant indiqué chez les enfants âgés de 6 ans et plus et pesant au moins 25 kg pour lesquels l'utilisation d'autres traitements est contre-indiquée (toxicités) pour le traitement du VIH-1 dépourvu de toute mutation connue pour être associée à une résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir.

• **Hizentra®** (Ig humaine normale) : maintenant indiquée pour le traitement de substitution des adultes, enfants et adolescents (0 - 18 ans) avec une hypo-gammaglobulinémie en pré et post transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques.

• **Roactemra®** (tocilizumab) : maintenant indiqué pour le traitement des adultes atteints d'artérite à cellules géantes, en association à une corticothérapie dégressive, chez les patients nécessitant une épargne cortisonique : - en cas de cortico-dépendance à une dose $\geq 7,5$ mg/jour de prednisone entraînant des rechutes itératives ; - chez les patients où une décroissance rapide et précoce de la corticothérapie est rendue nécessaire par une intolérance aux corticoïdes ou des comorbidités sévères (diabète compliqué déséquilibré, troubles thymiques et psychotiques sévères, ostéoporose fracturaire sévère, hypertension artérielle sévère non contrôlée...).

• **Vaxigriptetra®** (vaccin grippal quadrivalent, inactivé, à virion fragmenté) : maintenant indiqué pour l'immunisation active des adultes et des enfants à partir de 6 mois.

SMR insuffisant (non remboursement)

• **Angusta®** (misoprostol) : dans le déclenchement du travail sur col favorable ou en cas de déclenchement non médicalement justifié.

• **Decapeptyl®** (triptoréline) : en association au tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase, pour le traitement adjuvant du cancer du sein hormonosensible à un stade précoce chez des femmes à haut risque de récurrence, confirmées comme non ménopausées à l'issue d'une chimiothérapie.

• **Dupixent®** (dupilumab) : dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte en échec des traitements topiques et naïf de traitements systémiques.

• **Eqwilate®** (facteur von Willebrand + facteur VIII de coagulation humain) : dans la prophylaxie et le traitement des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A.

• **Fasenra®** (benralizumab) : dans toutes les situations autres que le traitement de fond additionnel de l'asthme sévère à éosinophiles non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à des β -agonistes de longue durée d'action, de l'adulte avec un taux d'éosinophiles sanguins ≥ 300 cellules/ μ L à l'instauration du traitement et au moins 2 épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticostéroïde oral (≥ 3 jours chacun) dans les 12 mois précédents malgré un traitement de fond.

• **Hemlibra®** (emicizumab) : dans toutes les situations autres que le traitement prophylactique des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A ayant développé un inhibiteur anti-facteur VIII.

• **Humira®** (adalimumab) : dans le traitement des uvéites antérieures chroniques non infectieuses.

• **Lartruvo®** (olaratumab) : dans le traitement, en association à la doxorubicine, des patients adultes atteints d'un sarcome des tissus mous avancé non éligibles à un traitement curatif par chirurgie ou radiothérapie et qui n'ont pas préalablement été traités par doxorubicine.

- **Lutathera®** (177 Lutécium oxodotréotide) : dans le traitement des tumeurs neuroendocrines non intestinales, inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine chez les adultes.
- **Mimpara®** (cinacalcet) : dans le traitement de l'hyperparathyroïdie (HPT) secondaire chez les enfants âgés de 3 ans et plus, dialysés, atteints d'insuffisance rénale chronique terminale chez qui l'HPT secondaire n'est pas correctement contrôlée par les traitements de référence.
- **Muphoran®** (fotemustine) : dans le traitement en première ligne ou en association à une autre chimiothérapie (quelle que soit la ligne de traitement) du mélanome malin disséminé (y compris dans les localisations cérébrales).
- **Optikinzy®** (norgestimate/éthinyloestradiol)
- **Repatha®** (evolocumab) : dans le traitement des patients intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées, ou les patients en prévention primaire, ou les patients qui n'ont pas d'hypercholestérolémie associée, ou les patients ne recevant pas un traitement optimisé par hypolipémiant.
- **Roactemra®** (tocilizumab) : dans le traitement des patients adultes atteints d'artérite à cellules géantes nouvellement diagnostiquée ou en rechute, en l'absence de dépendance ou/et d'intolérance aux corticoïdes.
- **Salbumol®** (salbutamol) : suite à sa réévaluation, son SMR est dorénavant insuffisant dans les indications de l'AMM (traitement à court terme du travail prématuré sans complication, et utilisation en urgence dans des situations obstétricales particulières).
- **Stribild®** (emtricitabine, cobicistat, elvitégravir et fumarate de ténofovir disoproxil) : dans le traitement des adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans, pesant au moins 35 kg, infectés par une souche de VIH 1.
- **Suliqua®** (insuline glargine + lixisénatide) : dans le traitement chez l'adulte du diabète de type 2 afin d'améliorer le contrôle glycémique en association à la metformine quand la metformine seule ou associée à un autre antidiabétique oral ou à une insuline basale ne permet pas d'atteindre un contrôle glycémique adéquat.
- **Symtuza®** (darunavir 800 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabine 200 mg/ténofovir alafénamide 10 mg) : dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes et les adolescents (> 12 ans et > 40 kg), sans réalisation de test de résistance génotypique.
- **Yervoy®** (ipilimumab) : chez les adolescents de 12 ans et plus.

Réévaluation ayant modifié SMR, ASMR ou stratégie thérapeutique

- **Dotarem®** (acide gadotérique) : a dorénavant une ASMR IV pour son utilisation uniquement lorsque le diagnostic est nécessaire et qu'il ne peut pas être obtenu par imagerie par IRM sans rehaussement de contraste (pathologies cérébrales et médullaires, pathologies du rachis, et autres pathologies du corps entier dont angiographie).
- **Firazyr®** (icatibant) : a dorénavant une ASMR III pour le traitement symptomatique des crises aiguës d'angioedème héréditaire (AOH) chez les adultes présentant une carence en inhibiteur de la C1 estérase.
- **Gadovist®** (gadobutrol) : a dorénavant une ASMR IV pour le rehaussement du contraste en IRM des territoires crâniens et rachidiens, du foie ou des reins en angiographie ou pour IRM du corps entier.
- **Multihance®** (acide gadobénique) : a dorénavant une ASMR IV pour son utilisation pour l'IRM du foie chez l'adulte.
- **Muphoran®** (fotemustine) : a dorénavant un SMR modéré en monothérapie pour le traitement du mélanome malin disséminé (y compris dans les localisations cérébrales), après échappement des immunothérapies et/ou thérapies dites ciblées selon le statut B-RAF.
- **Prohance®** (gadotéridol) : a dorénavant une ASMR IV pour l'imagerie par IRM de l'adulte et de l'enfant pour les pathologies cérébrales et médullaires, pathologies du rachis, pathologies du corps entier.
- **Relvar Ellipta®** (furoate de fluticasone/vilanterol) : a dorénavant une ASMR V pour le traitement continu de l'asthme chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, dans les situations où l'utilisation d'un médicament associant un corticoïde par voie inhalée et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée.
- **Repatha®** (evolocumab) : a dorénavant une ASMR V en association à un hypolipémiant pour le traitement des patients adultes à très haut risque cardiovasculaire, avec hyper-cholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte, présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent d'IDM, d'AVC non hémorragique et/ou d'AOMI symptomatique (prévention secondaire), et non contrôlés (LDL-c $\geq$ 0,7 g/L) malgré un traitement optimisé comprenant au moins une statine à dose maximale tolérée ; les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant une prise en charge par LDL-aphérèse.

ISSN : 2610-4512

Directeur de publication : AP. Jonville-Béra (CRPV Tours)

Rédacteurs : C. Lengellé, MS Agier, F. Beau-Salinas, AP. Jonville-Béra (CRPV Tours)

Rellecteurs : MS. Agier, F. Beau-Salinas, C. Lengellé, C. Simon, L. Vrignaud (CRPV Tours)

Conception graphique : B. Gaillard (CRPV Tours)

Dépôt légal : Novembre 2018

Bulletin en ligne : <http://www.pharmacovigilance-tours.fr/>

Impression : Gibert Clarey Imprimeurs - Indre-et-Loire (37) - Tiré à 1050 exemplaires et distribué gratuitement aux professionnels des établissements de santé du Cher, de l'Indre et Loire, du Loir et Cher, du Loiret, de l'Eure et Loir et de l'Indre.