

— Veille des Agences

Marie-Hélène Bertocchio - Véronique Pellissier
*Coordination **O**bservatoire du **M**édicament, des **d**ispositifs
médicaux et de l'**I**nnovation **t**hérapeutique- ARS PACA*

- [Usage détourné des médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et jeunes adultes](#)
- **L'abus de médicaments antitussifs opiacés et antihistaminiques H1, à des fins récréatives, a été mis en évidence chez des adolescents ou des jeunes adultes.**
- Une boisson, appelée "purple drank", composée généralement de sirops à base de codéine, de prométhazine et de soda fait l'objet de signalements d'abus et d'usage détourné en France.
- Alors que les premiers signalements ont été rapportés au réseau d'addictovigilance¹ de l'ANSM en 2013, une nette augmentation a été constatée depuis lors. Il s'agit de demandes de délivrance suspectes rapportées par des pharmaciens d'officine mais aussi de cas de dépendance ou d'abus ayant pu conduire à une hospitalisation.
- Les symptômes décrits comprennent notamment des troubles de la vigilance (sommolence) et du comportement (agitation, syndrome confusionnel ou délirant) ainsi que des crises convulsives généralisées.
- Il est ainsi demandé à ces professionnels de santé d'être particulièrement vigilants face à toute demande de médicaments contenant un dérivé opiacé ou un antihistaminique qui leur semblerait suspecte et émanant en particulier de jeunes adultes ou d'adolescents.

- [Natalizumab \(Tysabri®\) : mise à jour des mesures de réduction du risque de LEMP](#)
- **Natalizumab est connu pour être associé à un risque accru de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).**
- **Le PRAC, à l'initiative de la Commission européenne, a jugé nécessaire de revoir les données disponibles sur le risque de LEMP.**
- **Un diagnostic précoce de LEMP permet d'améliorer les pronostic notamment pour les formes de LEMP asymptomatiques.**
- **De nouvelles recommandations de suivi (IRM, sérologie, index du titre d'anticorps anti VJC) en fonction du risque de LEMP sont proposées pour les patients traités par Tysabri depuis plus de 2 ans en particulier. Une mise à jour de l'évaluation du risque de LEMP a été revue chez les patients qui présentent une sérologie positive anticorps anti VJC.**
- **Les documents d'information et d'aide à la prescription (RCP, NIP, Guide de prescription, carte patient, formulaires de d'instauration, de poursuite et d'arrêt du traitement..) sont également mis à jour en ce sens par Biogen.**

Mercalm, Nausicalm (diménhydrinate), Nautamine (diphénhydramine) : Risque d'abus et d'usage détourné

En conséquence, les spécialités Mercalm et Nausicalm ont été radiées de la liste des médicaments de médication officinale^[1] et ne doivent donc plus être en accès libre à l'officine, au même titre que la spécialité Nautamine qui n'était pas inscrite sur cette liste.

La diphénhydramine (Nautamine) et le diménhydrinate (Mercalm, Nausicalm) sont des antihistaminiques H1 de première génération indiqués dans « la prévention et le traitement du mal des transports ». Nausicalm est également indiqué dans le « traitement symptomatique de courte durée des nausées et des vomissements non accompagnés de fièvre ». Ces trois spécialités ne sont pas soumises à une prescription médicale obligatoire.

Suite à la notification de plusieurs cas d'abus auprès du réseau des Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP), une enquête d'addictovigilance sur le potentiel d'abus et de dépendance du diméhydrinate et de la diphéhydramine a été réalisée en 2014.

Elle a mis en évidence des cas d'abus, de pharmacodépendance, de mésusage et d'usage détourné principalement chez des adolescents ou des jeunes adultes à des fins récréatives mais aussi chez des patients souffrant de troubles psychotiques ou ayant des antécédents d'abus et/ou de pharmacodépendance.

Compte-tenu des risques d'abus et de pharmacodépendance des spécialités Mercalm, Nausicalm et Nautamine, l'ANSM demande aux professionnels de santé d'être particulièrement vigilants face à toute demande qui semblerait suspecte et émanant en particulier d'adolescents ou de jeunes adultes.

— L'ANSM alerte sur une utilisation hors AMM de l'antipsychotique aripiprazole dans l'autisme

- L'ANSM souligne que la sécurité et l'efficacité du produit n'ont pas été établies dans les troubles autistiques, notamment chez les moins de 18 ans. Elle ajoute que les risques de comportements suicidaires sont des effets "connus et mentionnés" dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et qu'ils nécessitent une "surveillance rapprochée" des patients.
- Selon l'agence, sept cas de suicides et 137 cas de comportements/idées suicidaires ou de tentatives de suicide ont été rapportés chez des patients âgés de 3 à 17 ans au niveau international depuis la commercialisation de l'aripiprazole en 2002.
- L'aripiprazole oral est un antipsychotique de deuxième génération aujourd'hui générique.
- Il est homologué dans le traitement de la schizophrénie chez les adultes et les adolescents à partir de 15 ans, et dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez certains adultes et chez les adolescents à partir de 13 ans.

— Les cas de soumissions chimiques en hausse de 25% en 2014

- Le réseau des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) a reçu un total de 590 notifications de suspicion de soumission chimique en 2014
- Une analyse a porté sur 457 cas sur 590 après avoir retiré les doublons et les cas sans rapport avec la soumission chimique (amnésie à la suite d'un état d'ébriété, analyses toxicologiques négatives, etc.). La majorité des cas notifiés (91%) étaient survenus en 2014, certains datant de 2013 (28 cas), 2012 (six cas) et même un cas de 2008; la date n'était pas renseignée pour six.
- Parmi les cas de soumission chimique vraisemblable chez l'adulte, en baisse de 12%, les victimes restent principalement des femmes, et les agressions sont principalement sexuelles (37 cas, contre six cas de vol seuls, trois d'agression sexuelle et vol). L'âge moyen des victimes est de 34 ans, mais l'écart va de 15 ans à 98 ans. Les faits se sont déroulés principalement en milieu privé (56%) et festif (21%). Dans cinq cas, les victimes avaient consommé de l'alcool qui a servi de vecteur pour la substance consommée à leur insu.

— Commission de la transparence: ASMR III pour l'antileucémique Blincyto*

- **Blincyto***, premier anticorps bispécifique, a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne conditionnelle en novembre 2015 dans le traitement des adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire, une forme rare de LAL
- La CT a attribué à Blincyto* un SMR important. La population cible est estimée entre 100 et 150 cas par an.

— La HAS précise les actes et l'organisation pour le traitement des plaies par pression négative en HAD

- Concernant l'organisation des soins, la Cnedimts estime la mise en oeuvre du TPN en HAD "nécessite une protocolisation détaillée des échanges entre professionnels", recommandant que l'ensemble de l'équipe définisse, en concertation, "un plan de soins et un suivi" à l'initiation de la prise en charge.
- Il est possible de recourir à la télémédecine, "avec pour objectif prioritaire d'organiser un échange continu et efficace d'informations".
- Concernant la description des actes, la Cnedimts a identifié un ensemble d'éléments: le rôle du prescripteur, les modalités de renouvellement des pansements, le rôle de l'opérateur à domicile et le contenu minimal de la formation de l'opérateur.

— [Actes de prise en charge de plaies complexes à l'aide d'un appareil de TPN](#)

- http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2609361/fr/actes-de-prise-en-charge-de-plaies-complexes-a-l-aide-d-un-appareil-de-traitement-par-pression-negative

Maladie infectieuse – accident – exposition au sang (www.invs.sante.fr)

— Rapport de la base Raisin (Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales), publié par l'Institut de veille sanitaire : « *Surveillance des accidents avec exposition au sang dans les établissements de santé français* ».

« **Enquête relative aux spécialités pharmaceutiques contenant du valproate de sodium** », février 2016. (www.igas.gouv.fr) :

— Le rapport a pour objectif de "reconstituer la succession des événements de prise de décision en tenant compte de l'évolution des connaissances scientifiques, des éléments issus de la pharmacovigilance, des décisions intervenues dans d'autres pays, notamment européens, et des conditions d'utilisation" des médicaments contenant du valproate de sodium, indiqués pour traiter les troubles bipolaires, et comportant des risques importants d'effets indésirables sur l'enfant à venir, en cas d'utilisation pendant la grossesse. Les auteurs énoncent que "l'éviction systématique du valproate de sodium" ne peut être envisagée, car l'"arrêt ou un changement de traitement brutal peut avoir des conséquences graves voire mortelles pour la mère et le fœtus". La mission constate un "manque de réactivité des autorités sanitaires et du principal titulaire de l'AMM" suite aux signaux donnés, et si certaines mesures ont été prises pour renforcer la sécurité liée à la prise de ces produits (information des risques), la mission craint la limitation de leur efficacité du fait des délais restreints d'application, de l'insuffisance de spécialités dans certains départements et du manque d'information des patients et des prescripteurs. La mission ouvre le débat sur plusieurs questions relatives à l'utilisation du valproate de sodium.

— MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ



Académie nationale de Pharmacie



« *Observance des traitements médicamenteux en France* »

PROPOSITIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE POUR AMÉLIORER L'OBSERVANCE exemples :

- *1. les prescripteurs :*
 - - consacrent un temps suffisant à l'explication des traitements lors de la première prescription et à leur suivi lors des visites ultérieures ;

- *5. les pharmaciens d'officine :*
 - - renforcent **leurs initiatives** :
 - o pour proposer la préparation de doses à administrer (PDA) lorsqu'ils constatent que les conditions physiques et/ou intellectuelles déclinantes de certains malades peuvent les conduire à des méprises, voire à l'absence de prise de leur traitement ;
 - o pour minimiser les effets des ruptures d'approvisionnement précédemment évoquées, en particulier en expliquant les alternances thérapeutiques proposées et l'importance de la prise du relais temporaire par ces nouveaux traitements.

Avis favorable pour de nouvelles AMM de médicaments

Le CHMP a rendu un avis favorable pour l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché à :

-

Alprolix (eftrenonacog alfa) et **Idelvion (albutrepenonacog alfa)** dans la prévention et le traitement des hémorragies chez les patients souffrant d'hémophilie B. Ces deux produits ont une désignation de médicament orphelin

- **Lonsurf (trifluridine/tipiracil)** dans le traitement du cancer colorectal métastatique chez l'adulte.

- **Descovy (emtricitabine/tenofovir alafenamide)** dans le traitement de l'infection à VIH.

- **Taltz (ixekizumab)** dans le traitement du psoriasis en plaques

Un médicament générique :

- **Palonosetron Hospira (palonosetron)** dans la prévention des nausées et vomissements associés aux chimiothérapies.

Les recommandations du CHMP sont transmises à la Commission européenne qui rendra les décisions d'octroi d'AMM.

Avis favorable pour deux extensions d'indication d'Opdivo* en oncologie

- L'homologation de l'anti-PD-1 est recommandée en monothérapie dans le traitement du carcinome rénal avancé chez les patients adultes qui ont déjà été traités pour cette pathologie.
- Le comité s'est également prononcé en faveur d'une AMM chez l'adulte dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (NAPC) non épidermoïde localement avancé ou métastatique après une première chimiothérapie.

Extensions d'indication de deux autres anticancéreux:

- - Giotrif* (afatinib, Boehringer Ingelheim), en monothérapie dans le traitement du cancer du poumon NAPC localement avancé ou métastatique épidermoïde en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de platine.
- - Zydelig* (idélalisib, Gilead), pour indiquer qu'il peut être utilisé en association avec l'ofatumumab (Gazyva*/Gazyvaro*, Roche), et plus seulement le rituximab (Mabthera*/Rituxan*, Roche), dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC).

Extension d'AMM à la matrice pour collage tissulaire Tachosil* (fibrinogène humain + thrombine humaine, Takeda),

- en adjuvant dans le collage de la dure-mère afin de prévenir les fuites de liquide cébrospinal postopératoires après une chirurgie neurologique.

[Avis et recommandations du Comité des médicaments orphelins \(COMP\) de l'Agence européenne des médicaments \(EMA\) de février 2016](#)



- La leucémie lymphoïde chronique/ lymphome lymphocytaire à petites cellules (acalabrutinib) : inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton
- Le syndrome lymphoprolifératif post-greffe (thérapie cellulaire)
- Le lymphome T cutané (fenretinide)
- Le sarcome des tissus mous (2 immunothérapies)
- Le diagnostic du carcinome hépatocellulaire (acide florilglumatique (¹⁸ F))
- Le diagnostic du gliome (acide florilglumatique (¹⁸ F))
- Les tumeurs neuroendocrines gastro entéro pancréatiques (fosbretabulin tromethamine)
- L'hyperoxalurie primitive (médicament chimique)
- L'hypertension artérielle pulmonaire (ubenimex)
- Le lymphome lymphoplasmocytaire (acalabrutinib)
- Le lymphome du manteau (acalabrutinib)
- L'hémophilie A (thérapie génique)
- Le déficit en ornithine transcarbamylyase (thérapie génique)
- Le cancer de l'œsophage (hémoglobine modifiée)
- L'hypertension intracrânienne idiopathique (exenatide)
- La myopathie de Nonaka (médicament chimique).

Avis et recommandations du Comité des médicaments orphelins (COMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) de février 2016



Le COMP a également recommandé le maintien du statut orphelin de 2 médicaments ayant obtenu un avis favorable du CHMP pour l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché :

- WAKIX (pitolisant) dans le traitement de la narcolepsie,
- COAGADDEX (facteur X humain) dans le déficit héréditaire en facteur X

Les médicaments orphelins bénéficient de mesures d'incitation spécifiques

Les médicaments « orphelins » sont destinés au traitement, à la prévention ou au diagnostic de maladies rares, graves ou entraînant une menace pour la vie et dont la prévalence ne dépasse pas 5 cas sur 10 000 personnes dans l'Union Européenne. Les entreprises pharmaceutiques sont peu enclines à développer ces médicaments dans les conditions normales de marché, leur coût de mise sur le marché ne pouvant être compensé par les ventes escomptées en l'absence de mesure d'incitation. Ainsi, a été adopté [le Règlement \(CE\) N° 141/2000](#) qui établit des critères pour désigner un médicament orphelin et prévoit des mesures d'incitations spécifiques dont notamment une exclusivité commerciale, une assistance à l'élaboration de protocoles et des exonérations de redevance.

PRAC du mois de février 2016



Le PRAC émet de nouvelles recommandations pour diminuer le risque de Lemp avec le traitement de la SEP Tysabri*

- Selon l'EMA, les nouvelles données cliniques montrent que, chez les personnes qui n'ont pas été traitées avec des immunosuppresseurs avant le début du traitement avec Tysabri*, le niveau d'anticorps dirigés contre le virus JC est corrélé au niveau de risque de Lemp.
- Les patients avec un taux d'anticorps élevé qui n'ont pas pris d'immunosuppresseurs avant Tysabri* et qui ont été traités avec Tysabri* pendant plus de deux ans sont désormais aussi considérés comme ceux ayant le plus grand risque de Lemp. Pour cette catégorie de patients, le traitement avec Tysabri* doit être continué seulement "si les bénéfices excèdent les risques", indique l'EMA.
- Pour les patients qui ont un faible taux d'anticorps et qui n'ont pas eu recours à des immunosuppresseurs au préalable, le PRAC recommande de répéter les tests d'anticorps tous les six mois en cas de prise de Tysabri* pendant plus de deux ans.
- Pour les patients avec un test négatif aux anticorps du virus JC, le test sur les anticorps doit être répété tous les six mois.
- Si le risque de Lemp est suspecté, le traitement avec Tysabri* doit cesser jusqu'à ce que le risque soit exclu.

PRAC du mois de mars 2016



Finalisation de l'évaluation de l'impact du risque de pneumonie sur le traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) par corticoïdes inhalés

- Les patients traités par corticoïdes inhalés pour leur BPCO présentent un risque de survenue de pneumonie. A ce jour, aucune donnée clinique ne permet de mettre en évidence une éventuelle différence de risque entre les différentes substances au sein de la classe. Par conséquent, la pneumonie demeure un risque commun à l'ensemble des corticoïdes utilisés par voie inhalée dans cette indication.

Démarrage de la réévaluation du rapport bénéfice/risque de ZYDELIG (idélalisib)

- Augmentation de la mortalité, principalement pour cause d'infections à type de pneumonie à pneumocystis et d'infection par le CMV, et de l'incidence des événements indésirables graves dans les 6 premiers mois de traitement.

Démarrage de la réévaluation du rapport bénéfice/risque des produits de contraste contenant du gadolinium

- Les données animales et cliniques actuellement disponibles montrent que le gadolinium s'accumule dans les tissus, notamment le foie, les reins, les muscles, la peau et les os. Plusieurs articles de la littérature ont récemment montré que le gadolinium s'accumule également dans le cerveau.

Démarrage d'une procédure d'évaluation visant à signaler dans les RCP des antiviraux d'action directe de l'hépatite C [daclatasvir (DAKLINZA), dasabuvir (EXVIERA), sofosbuvir/ledipasvir (HARVONI), simeprevir (OLYSIO), sofosbuvir (SOVALDI), ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (VIEKIRAX)] le risque pour certains patients co-infectés par le VHB d'une réactivation du virus de l'hépatite B

— AMM Européenne

— AMM européenne pour le facteur VIII Kovaltry*

- Il a été autorisé dans le traitement prophylactique des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) quel que soit leur âge.
- Selon des données issues de son développement clinique, ce médicament nécessite seulement deux à trois prises par semaine en traitement prophylactique.

— AMM européenne pour Portrazza* dans le cancer du poumon NADC EGFR+ épidermoïde

- Le nécitumumab doit être administré en association avec la gemcitabine et le cisplatine à des patients adultes naïfs de chimiothérapie.
- Le médicament, administrable en injection, est autorisé outre-Atlantique depuis fin novembre 2015.
- L'AMM américaine s'accompagne d'un avertissement sur la notice alertant sur les risques d'arrêt cardiaque, de mort subite et d'hypomagnésémie constaté avec le nécitumumab.

« *Tendance de la mortalité maternelle : 1990-2015* ». L'OMS estime que le rapport de mortalité maternelle (RMM) a chuté de près de 44 % au cours des 25 dernières années. Le RMM est passé d'environ 385 décès maternels pour 100 000 naissances vivantes en 1990 à 216 en 2015. Par ailleurs, le nombre annuel de décès maternels a reculé de 43 %, passant de 532 000 en 1990 à environ 303 000 en 2015. Enfin, le risque de décès maternel sur la durée de vie entière a considérablement baissé, passant d'environ 1 sur 73 à 1 sur 180 dans le monde.

http://www.who.int/gho/maternal_health/mortality/maternal/en/

— « *Rôle des agents de santé dans la dispensation des soins liés à l'avortement sécurisé et de la contraception post-avortement* » : Le rapport met en exergue la pénurie de professionnels de santé compétents en cas d'avortement à risques. La stratégie de santé publique consistant à impliquer d'autres catégories d'agents de santé que les seuls médecins spécialistes est de plus en plus importante. L'un des obstacles des plus critiques est bien celui du manque de personnel formé, limitant l'accès aux soins liés à l'avortement sécurisé. Outre cet obstacle, il en existe d'autres, notamment ceux politiques et réglementaires, la stigmatisation ou encore la réticence de certains professionnels à dispenser ces soins. Ainsi, l'OMS élabore des lignes directrices afin de lutter contre les 22 millions d'avortements à risques pratiqués chaque année contribuant significativement à la charge mondiale de mortalité et de morbidité maternelles.

Maladie rare – lutte – engagement – Les entreprises du médicament (www.leem.org)

— « L'engagement du Leem pour les maladies rares : nos 20 propositions ». Avec pour objectif d' « améliorer le quotidien des malades et de leurs proches », le Comité Maladies Rares du Leem constitué des entreprises engagées dans la lutte contre les maladies rares a associé à ses travaux des chercheurs, des associations de malades, des cliniciens, des experts et des Fondations. Ainsi, le Leem émet 20 propositions qui s'articule autour de quatre axes : favoriser la recherche dédiée aux maladies rares, favoriser le développement et la mise à disposition de médicaments innovants pour le traitement de maladies rares, faciliter l'accès à l'innovation en pérennisant et en renforçant les systèmes de financement et de prise en charge des médicaments dédiés aux maladies rares et renforcer la coopération entre les acteurs de la prise en charge des maladies rares. Ce rapport propose, par ailleurs, 20 fiches thématiques relatives à l'état des lieux des maladies rares, le diagnostic, la mobilisation mondiale, l'accès précoce aux traitements et la fixation des prix.