

# Veille d'informations des agences

Juillet à septembre 2012



## Actualités de l'ANSM

- Principes généraux des Recommandations Temporaires d'Utilisation

[http://ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Principes-generaux-des-Recommandations-Temporaires-d-Utilisation/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Principes-generaux-des-Recommandations-Temporaires-d-Utilisation/(offset)/0)

Depuis mai 2012, l'ANSM a la possibilité d'encadrer des prescriptions non conformes à l'AMM, sous réserve : qu'il existe un besoin thérapeutique non couvert, c'est-à-dire qu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée disposant d'une AMM ou d'une ATU de cohorte dans l'indication concernée ; et que le rapport bénéfice/risque du médicament soit présumé favorable, notamment à partir de données scientifiques publiées d'efficacité et de tolérance.

Dans ce contexte, l'ANSM élabore des Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU) qui ont pour objectif de sécuriser l'utilisation des médicaments grâce à la mise en place d'un suivi des patients organisé par les laboratoires concernés. Il s'agit d'une mesure temporaire ne pouvant excéder 3 ans.

- Nouvelle édition de la Pharmacopée française disponible en ligne - Communiqué

<http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Pharmacopee-francaise-Preambule-index>

La Pharmacopée française 11ème édition est entrée en vigueur le 1er Juillet 2012 et se substitue à une édition qui était en application depuis le 1er janvier 1983. Il s'agit d'un outil de référence à l'usage des professionnels de santé (utilisateurs de matières premières pharmaceutiques, laboratoires (publics ou privés) chargés des contrôles de qualité, services d'enregistrement des médicaments, officines....).

- Médicaments et canicule

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Medicaments-et-canicule>

En cas de canicule, certains médicaments peuvent augmenter les effets de la chaleur - déshydratation ou un coup de chaleur. De même, l'exposition à des températures élevées, pour des périodes plus ou moins prolongées, peut avoir une incidence sur la conservation des médicaments, particulièrement ceux nécessitant des précautions particulières de stockage et de conservation.

- Recommandations ANSM/HAS - Bon usage des agents antiplaquettaires - Point d'information

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Recommandations-ANSM-HAS-Bon-usage-des-agents-antiplaquettaires-Point-d-information>

## Actualités de l'ANSM

Ces recommandations définissent les situations et conditions de prescription des agents antiplaquettaires (aspirine, clopidogrel, prasugrel et ticagrelor) en prévention primaire ou secondaire d'une maladie cardiovasculaire, ainsi que la conduite à tenir en cas de chirurgie.

La place des agents antiplaquettaires est précisée dans la maladie athéromateuse, les cardiopathies emboligènes, les autres maladies thrombogènes non athéromateuses.

Leur utilisation dans certaines situations particulières est également abordée : sujet âgé, insuffisance rénale chronique, grossesse, HIV.

- Plan d'actions de l'ANSM visant à réduire le mésusage des benzodiazépines -

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Plan-d-actions-de-l-ANSM-visant-a-reduire-le-mesusage-des-benzodiazepines-Point-d-info>

Les dispositifs d'information existants ainsi que les études menées dans le champ de l'utilisation des benzodiazépines, montrent que leur consommation en France reste l'une des plus importantes de l'Union Européenne et qu'une large part est utilisée en dehors du cadre de l'AMM. Sur la base du rapport d'expertise publié en janvier 2012, l'ANSM s'est engagée dans un plan d'actions visant à renforcer la surveillance et la lutte contre le mésusage des médicaments de la classe des benzodiazépines, à favoriser leur bon usage et à limiter leur surconsommation et les risques qui lui sont liés. Ce plan comprend aussi bien l'analyse de données scientifiques que des mesures d'ordre réglementaire et des actions d'information et de communication auprès des professionnels de santé.

- Consommation d'antidépresseurs et risque d'accident de la route : une vigilance particulière est requise lors de l'initiation ou de la modification du traitement -

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Consommation-d-antidepresseurs-et-risque-d-accident-de-la-route-une-vigilance-particuliere-est-requise-lors-de-l-initiation-ou-de-la-modification-du-traitement-Communique>

Un nouveau volet de l'étude CESIR-A, évaluant l'impact de la consommation de médicaments sur le risque d'accident de la route, vient d'être publié dans *Journal of Clinical Psychiatry*.<sup>1</sup> Ces analyses récentes apportent un éclairage sur la question des antidépresseurs et montrent qu'une attention toute particulière doit être portée aux périodes d'initiation ou de modification du traitement. Celles-ci sont en effet associées à une vulnérabilité accrue des patients conducteurs.

Les patients doivent donc être informés du risque que présente cette classe de médicaments sur leurs capacités de conduite, notamment lorsque le traitement est initié ou modifié. Le pictogramme orange, présent en France sur la boîte de tous les médicaments antidépresseurs, participe à la mise en garde des usagers et devrait favoriser le dialogue avec les professionnels de santé, que ce soit au moment de la prescription, de l'administration ou de la délivrance.



<p><b>Actualités de l'ANSM (suite)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li> <p>• <b>Rapport thématique: Dix ans d'évolution des consommations d'antibiotiques en France [2000 - 2010] -</b>  <a href="http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Dix-ans-d-evolution-des-consommations-d-antibiotiques-en-France-2000-2010-Rapport-thematique">http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Dix-ans-d-evolution-des-consommations-d-antibiotiques-en-France-2000-2010-Rapport-thematique</a>            La consommation s'inscrit depuis quelques années dans un léger mouvement de hausse, après avoir significativement baissé au début des années 2000. Par ailleurs, l'utilisation des antibiotiques se caractérise par une grande hétérogénéité, liée notamment à l'âge, au sexe et au lieu de résidence. Enfin, il faut relever que l'innovation marque toujours le pas et que le nombre de substances actives disponibles ne cesse de diminuer</p> </li>   <li> <p>• <b>Rapport thématique: Les anticoagulants en France en 2012 : Etat des lieux et surveillance - (26/07)</b>  <a href="http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Les-anticoagulants-en-France-en-2012-Etat-des-lieux-et-surveillance-Rapport-thematique">http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Les-anticoagulants-en-France-en-2012-Etat-des-lieux-et-surveillance-Rapport-thematique</a>            Tous les anticoagulants sont associés à un risque hémorragique, mais aussi de mésusage. Ils représentent la première cause d'effets indésirables graves, en particulier les antivitamine K (AVK). Depuis 2008, de nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, rivaroxaban, apixaban...) sont disponibles.            Ce rapport de l'ANSM rappelle :- les indications thérapeutiques des anticoagulants qui diffèrent selon les spécialités et leurs dosages ;- les principaux risques, les interactions médicamenteuses et les mesures de minimisation des risques mises en place par l'Agence ;- les données de consommation en France  <a href="#">Carnet de suivi AVK (20/07/2012)</a></p> </li>   <li> <p>• <b>Recommandations pour le traitement de la légionellose</b>  <a href="#">Traitement antibiotique de la légionellose chez l'adulte - Mise au point actualisée (19/07/2012)</a></p> </li>   <li> <p>• <b>Mise à jour de la liste des ATU</b>  <a href="#">Spécialités pour lesquelles des ATU nominatives ont été octroyées en juillet 2012 (11/09/2012)</a></p> </li>   <li> <p>• <b>Mise à jour de la liste des stupéfiants</b>  <a href="#">Liste des substances classées comme stupéfiants en France (23/08/2012)</a></p> </li>   <li> <p>• <b>Répertoire des médicaments génériques (sept 2012)</b>  <a href="http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a84c35c0b287b2d98350c240fde7f07f.pdf">http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a84c35c0b287b2d98350c240fde7f07f.pdf</a></p> </li>   <li> <p>• <b>Informations de sécurité</b>            13/07/2012 <a href="#">L'Agence européenne du médicament (EMA) recommande de supprimer plusieurs indications de la trimétazidine (Vastarel et génériques) - Point d'information (13/07/2012)</a></p> </li> </ul>
--	---

13/ 07/2012 [L'ANSM rappelle les messages visant à améliorer le bon usage du stylo injecteur de ViraféronPeg \(peg-interféron alfa-2b\) à tous les acteurs concernés. \(13/07/2012\)](#)

16/07/2012 [SUXAMETHONIUM : Respecter strictement la chaîne du froid - Lettre aux professionnels de santé \(16/07/2012\)](#)

18/07/2012 - [Alerte - Communication sur l'ajout d'une nouvelle contre-indication concernant l'utilisation de VOLIBRIS - lettre aux professionnels de santé](#)

19/07/2012 - [Doribax® \(doripénème\) - Nouvelles recommandations sur la posologie, la durée de traitement et les précautions d'emploi chez les patients atteints de pneumonies nosocomiales - Lettre aux professionnels de santé](#)

18/07/2012 - [Spécialités PYOSTACINE® : modifications importantes des Autorisations de Mise sur le Marché des spécialités à l'issue d'une ré-évaluation du rapport bénéfice/risque par l'ANSM - Lettre aux professionnels de santé](#)

24/07/2012 - [Stablon® \(tianeptine\) : modification des conditions de prescription et de délivrance à partir du 3 septembre 2012 - Lettre aux professionnels de santé](#)

23/07/2012 - [Insuline glargine \(Lantus\) et risque de cancer : résultats d'une étude réalisée par la CNAMTS à la demande de l'ANSM - Point d'information](#)

26/07/2012 - [Association du panitumumab \(Vectibix®\) avec des complications infectieuses de réactions dermatologiques sévères, engageant le pronostic vital ou d'issue fatale, dont des cas de fasciite nécrosante - Lettre aux professionnels de santé](#)

02/08/2012 - [Ondansétron \(Zophren® et génériques\) et allongement dose-dépendant de l'intervalle QT. Nouvelle restriction posologique concernant l'utilisation intraveineuse \(IV\) - Lettre aux professionnels de santé](#)

09/08/2012 - [Précisions sur les conditions de conservation du suxaméthonium \(spécialités Célocurine®, Suxaméthonium Aguetant® et Suxaméthonium Biocodex®\) - Point d'information](#)

24/08/2012 - [DepoCyte : en raison d'anomalies dans le processus de fabrication, l'ANSM recommande de privilégier les alternatives thérapeutiques - Point d'information](#)

16/08/2012 - [Classement comme stupéfiants de l'ensemble des drogues de synthèse de la famille des cathinones - Communiqué](#)

16/08/2012 - [Difficultés d'approvisionnement en Anapen : une solution alternative avec la mise à disposition en France d'EpiPen \(épinéphrine ou adrénaline\) - Point d'information](#)

04/09/2012 - [Risque accru de cancers lors de l'utilisation au long cours de spécialités à base de calcitonine – nouvelles restrictions d'utilisation - Lettre aux professionnels de santé](#)

25/09/2012 - [Méthylphenidate - Rappel des conditions de prescription, de délivrance et de surveillance - Lettre aux professionnels de santé](#)

25/09/2012 - [L'ANSM et la SFH rappellent le cadre de délivrance des ATU nominatives de Campath \(alemtuzumab\) - Point d'information](#)

- **Autorisations nouveaux médicaments**

- Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte d'Ivafactor® dans l'indication suivante : « Traitement de la mucoviscidose chez les patients de 6 ans et plus porteurs de la mutation G551D ».

	<p>- Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte d'Aprokam® dans l'indication suivante : « Antibio prophylaxie des endophtalmies post-opératoires après une chirurgie de la cataracte ».</p> <p>Avis favorable d'AMM</p> <p>- Novo13® est indiqué dans le traitement prophylactique à long terme des hémorragies chez les patients âgés de 6 ans ou plus, présentant un déficit congénital de la sous unité A du facteur XIII. En effet, ce produit correspond à la sous unité A du FXIII uniquement et n'est donc pas efficace dans le traitement des déficits de la sous unité B (qui représentent 5% des patients seulement).</p>
<p><b>Informations FDA (USA)</b></p>	<p><b><i>MISES EN GARDE FDA</i></b></p> <p>Ongoing safety review of Parkinson's drug Mirapex (pramipexole) and possible risk of heart failure  <a href="http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm320476.htm?source=govdelivery">http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm320476.htm?source=govdelivery</a></p> <p><b>At this time FDA recommends that Health Care Professionals be aware that:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FDA has not concluded that Mirapex increases the risk of heart failure. The Agency is continuing to review this safety concern and will update the public when more information is available.</li> <li>• The recommendations in the drug label should continue to be followed when prescribing Mirapex.</li> <li>• The benefits and potential risks of Mirapex should be discussed with your patients.</li> <li>• Patients should be counseled to seek medical attention if they experience symptoms of heart failure while taking Mirapex.</li> </ul> <p>FDA recommends against use of Revatio in children with pulmonary hypertension  <a href="http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm317123.htm?source=govdelivery">http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm317123.htm?source=govdelivery</a></p> <p>FDA is recommending that Revatio (sildenafil) not be prescribed to children (ages 1 through 17) for pulmonary arterial hypertension (PAH; high pressure in the blood vessels leading to the lungs). This recommendation against use is based on a recent long-term clinical pediatric trial showing that: children taking a high dose of Revatio had a higher risk of death than children taking a low dose and the low doses of Revatio are not effective in improving exercise ability.<sup>1</sup> Most deaths were caused by pulmonary hypertension and heart failure, which are the most common causes of death in children with PAH.</p> <p>Revatio has never been approved for the treatment of PAH in children, and in light of the new clinical trial information, off-label (not approved by FDA) use of the drug in pediatric patients is not recommended</p> <p>Codeine use in certain children after tonsillectomy and/or adenoidectomy may lead to rare, but life-threatening adverse events or death  <a href="http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm315708.htm?source=govdelivery">http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm315708.htm?source=govdelivery</a></p> <p>At this time FDA recommends that Health Care Professionals be aware that:</p> <p>- Life-threatening adverse events and death have occurred in certain children who received codeine after tonsillectomy and/or adenoidectomy for obstructive sleep apnea syndrome. These children have evidence of being "ultra-rapid metabolizers" of substrates of CYP2D6, including codeine.</p>

	<p>If prescribing codeine-containing drugs, use the lowest effective dose for the shortest period of time on an as-needed basis (i.e., not scheduled around the clock).</p> <p>-Parents and caregivers should be counseled on how to recognize the signs of morphine toxicity, and advise them to seek medical attention immediately if their child is exhibiting these signs.</p> <p>FDA-cleared tests are available for determining a patient's CYP2D6 genotype.</p> <p>The estimated number of ultra-rapid metabolizers varies among different racial/ethnic groups.</p> <p>Prescribing alternative analgesics should be considered for children undergoing tonsillectomy and/or adenoidectomy for obstructive sleep apnea syndrome.</p> <p><b>Seizure risk for multiple sclerosis patients who take Ampyra (dalfampridine)</b>  <a href="http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm313164.htm?source=govdelivery">http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm313164.htm?source=govdelivery</a></p> <p>Seizures are a known side effect of Ampyra, and seizure risk increases with higher blood levels of the drug. Ampyra is eliminated from the body through the kidneys, and patients with kidney impairment may develop higher blood levels of the drug, thereby increasing their seizure risk. Ampyra should not be used in patients with a history of seizures or who have moderate to severe renal (or kidney) impairment (measured as creatinine clearance less than or equal to 50 mL/min).</p>
<p><b>HAS</b></p>	<p><b>Diagnostic et prise en charge de la DMLA</b>  <a href="http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1051619/degenerescence-maculaire-liee-a-lage-prise-en-charge-diagnostique-et-therapeutique">http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1051619/degenerescence-maculaire-liee-a-lage-prise-en-charge-diagnostique-et-therapeutique</a></p> <p>Cette recommandation a pour objectif d'optimiser la stratégie diagnostique des patients ayant une dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) et d'homogénéiser les bonnes pratiques de prise en charge thérapeutique de la DMLA.</p> <p>Depuis la validation par le Collège de la HAS, la Direction générale de la santé a publié un <a href="#">point sur l'utilisation de la spécialité Avastin® par voie intra oculaire</a>.</p> <p><b>Indicateurs qualité des établissements de santé : Instauration d'un cycle de recueil alterné sur 2 ans -</b>  <a href="http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1290247/indicateurs-qualite-des-etablissements-de-sante-instauration-dun-cycle-de-recueil-alterne-sur-2-ans">http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1290247/indicateurs-qualite-des-etablissements-de-sante-instauration-dun-cycle-de-recueil-alterne-sur-2-ans</a></p> <p>Depuis 2008, la HAS coordonne le recueil d'indicateurs de qualité et de sécurité des soins par les établissements de santé, dont les résultats sont publiés, depuis 2010, sur le site Platines avec les indicateurs relatifs à la lutte contre les infections nosocomiales. Ces indicateurs constituent un support pour les démarches d'amélioration de la qualité et la sécurité des soins entreprises par les établissements de santé</p> <p>Les indicateurs transversaux concernent l'ensemble des services d'un établissement de santé : tenue du dossier du patient, délai d'envoi des courriers de fin d'hospitalisation, évaluation de la douleur, dépistage des troubles nutritionnels, tenue du dossier d'anesthésie, réunion de concertation pluridisciplinaire en cancérologie. Le second regroupe les indicateurs « de spécialité ». Ceux-ci renseignent sur la pratique des</p>

**HAS  
(suite)**

professionnels de santé dans certaines pathologies : prise en charge de l'infarctus du myocarde ou de l'accident vasculaire cérébral, prévention et prise en charge initiale de l'hémorragie du post-partum immédiat, prise en charge du patient hémodialysé chronique.

Dans un souci d'allègement de la charge de travail pour les établissements et pour un meilleur déploiement entre deux recueils des plans d'action d'amélioration de la qualité, la HAS a décidé d'espacer le recueil des indicateurs et instaure un recueil en alternance sur deux ans des deux catégories d'indicateurs.

Concrètement, la campagne de recueil 2013 qui débutera en janvier prochain concernera uniquement les indicateurs de spécialité. En 2014, le recueil se fera seulement sur les indicateurs transversaux. Le calendrier est disponible sur le site internet de la HAS.

**Rapport : Indicateur sur la qualité du dossier d'anesthésie - Campagne 2011 - Analyse descriptive des résultats agrégés 2011**  
[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1291722/rapport-indicateur-sur-la-qualite-du-dossier-danesthesie-campagne-2011-analyse-descriptive-des-resultats-agreges-2011](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1291722/rapport-indicateur-sur-la-qualite-du-dossier-danesthesie-campagne-2011-analyse-descriptive-des-resultats-agreges-2011)

Le rapport présente les résultats nationaux et régionaux agrégés. Près de 1000 établissements ont évalué la qualité de leur dossier d'anesthésie. - Le score moyen national pour l'indicateur « Tenue du dossier d'anesthésie » est de 84 : il a progressé de 4 points après une forte progression lors de la campagne précédente. Neuf critères composant l'indicateur ont dépassé l'objectif de 80 %. Le résultat de certains a doublé en 3 années de recueil. Dans 2 dossiers sur 10, la mention des voies aériennes supérieure est manquante (contre 3 la campagne précédente), critère considéré comme essentiel dans la maîtrise du risque anesthésique.

La rubrique des incidents et accidents péri-anesthésiques n'est pas renseignée dans un dossier sur trois, élément important dans la coordination et le suivi du patient. Près des deux tiers des ES ont atteint ou dépassé l'objectif de performance des 80 %. Cependant, la variabilité nationale persiste. Les disparités régionales sont toujours présentes : le pourcentage d'ES par région ayant atteint ou dépassé l'objectif de performance varie de 50 % à 96 %. Il existe toujours une variabilité de résultats pour certains éléments de la maîtrise du risque anesthésique qui témoignent d'une hétérogénéité des pratiques. La HAS et le Collège Français des Anesthésistes-Réanimateurs (CFAR) se sont engagés dans un travail commun d'analyse des facteurs explicatifs de cette variabilité des résultats, qui complète les résultats présentés dans ce rapport. Les nouveaux résultats individuels des établissements MCO concernés par cette campagne seront diffusés sur le site [platines.sante.gouv.fr](http://www.platines.sante.gouv.fr) en novembre 2012.

**Point sur le DPC (27/09/2012)**

[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1288556/qu-est-ce-que-le-dpc](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1288556/qu-est-ce-que-le-dpc)

Les professionnels devront pouvoir valider leur DPC à travers des démarches d'amélioration de la qualité des soins ou de gestion des risques dans lesquelles ils sont déjà engagés (certification, accréditation des médecins, groupes de discussion, protocole de coopération, gestion des risques, autres ...). Des convergences seront établies entre les différents dispositifs.

**Synthèses d'avis**

**1. ACTILYSE (altéplase), antithrombotique**



Progrès thérapeutique modéré dans le délai de 0 à 4h30 (au lieu de 0 à 3h) suivant un AVC ischémique

- ACTILYSE a désormais l'AMM dans le délai de 0 à 4 heures 30 suivant l'apparition des symptômes d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique, donc après avoir exclu une hémorragie intracrânienne (au lieu de 3 heures dans l'indication précédente).
- Sa quantité d'effet est faible versus placebo. Il existe un risque d'hémorragie intracrânienne.
- Il n'y a pas de donnée sur son efficacité clinique à long terme (conséquence sur le handicap, la survie...).
- Le résultat clinique est d'autant plus favorable que ce médicament est administré précocement,
- Il apporte un progrès thérapeutique modéré dans la prise en charge de l'AVC ischémique dans le délai compris entre 0 et 4 heures 30 suivant un AVC ischémique.

### 2. TRAJENTA (linagliptine), inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4

Avis défavorable au remboursement en monothérapie dans le diabète de type 2 en raison d'un intérêt clinique insuffisant

Pas d'avantage clinique démontré en bithérapie et trithérapie

- TRAJENTA a l'AMM dans le traitement du diabète de type 2 : soit en monothérapie, lorsque la metformine n'est pas tolérée ou est contre-indiquée du fait d'une insuffisance rénale ; soit associé à la metformine avec ou sans un sulfamide hypoglycémiant.
- En monothérapie, il faut considérer la réduction du taux d'HbA1c modeste par rapport au placebo, l'efficacité de la metformine et des sulfamides sur l'HbA1c et sur la réduction de la morbi-mortalité et les données très limitées sur l'utilisation de la linagliptine en cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine.
- En bithérapie et trithérapie, la réduction du taux d'HbA1c est modeste par rapport aux alternatives, mais du même ordre que celle observée avec les autres gliptines.
- Le niveau de preuve des données sur la linagliptine chez les patients âgés de plus de 70 ans et chez ceux atteints d'insuffisance rénale sévère n'est pas suffisant pour apprécier son intérêt dans ces populations.

### 3. DIHYDROERGOTAMINE AMDIPHARM, IKARAN LP, SEGLOR, SEGLOR LYOC, TAMIK (dihydroergotamine) et DESERNIL (méthysergide), dérivés ergotés

Avis défavorable au maintien du remboursement en raison d'un intérêt clinique insuffisant dans le traitement de fond de la migraine

- DIHYDROERGOTAMINE AMDIPHARM, IKARAN LP, SEGLOR, SEGLOR LYOC et TAMIK contiennent de la dihydroergotamine. DESERNIL contient du méthysergide . Ces spécialités ont une AMM dans le traitement de fond de la migraine.
- La démonstration de leur efficacité est de faible niveau de preuve et des problèmes de tolérance ont été objectivés.
- Dans la mesure où des alternatives thérapeutiques, notamment les bêtabloquants (propranolol, métoprolol), ayant fait une meilleure démonstration de leur efficacité, sont disponibles, l'intérêt clinique des dérivés ergotés dans le traitement de fond de la migraine est devenu insuffisant pour justifier leur remboursement.

### 4. EXFORGE HCT (association fixe amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide),

Pas d'avantage clinique démontré dans la prise en charge de l'hypertension artérielle



- EXFORGE HCT a l'AMM dans l'hypertension artérielle (HTA) en tant que traitement de substitution lorsque la pression artérielle est suffisamment contrôlée et stabilisée par l'association d'amlodipine, valsartan et hydrochlorothiazide (HCTZ), pris soit séparément soit sous forme d'un composant double et d'un composant seul. Plusieurs associations fixes à différentes doses d'amlodipine (5 ou 10 mg), de valsartan (160 et 320 mg) et d'hydrochlorothiazide (12,5 ou 25 mg) sont disponibles.
- Sa supériorité par rapport à la bithérapie n'a été démontrée, sur la baisse des chiffres tensionnels, que pour les doses amlodipine 10 mg/valsartan 320 mg/HCTZ 25 mg. Il n'y a d'étude de morbidité pour aucune des associations de doses.
- C'est un médicament de dernière intention dont la prescription initiale est réservée aux cardiologues et aux néphrologues.

#### **5. REVATIO par voie intraveineuse (sildénafil), inhibiteur de la phosphodiesterase**

Avis défavorable au remboursement en raison d'un intérêt clinique non établi

- REVATIO 0,8 mg/ml, solution pour injection, a l'AMM chez les patients ayant une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) de classe fonctionnelle II et III, stable sur le plan clinique et hémodynamique, en cours de traitement par REVATIO 20 mg mais qui sont dans l'incapacité temporaire de prendre ce médicament par voie orale.
- L'extrapolation des données disponibles pour REVATIO 20 mg par voie orale ne permet pas de documenter avec un niveau de preuve suffisant l'intérêt clinique de REVATIO 0,8 mg/ml par voie intraveineuse.
- Les risques encourus en cas d'interruption temporaire d'un traitement par sildénafil ne sont pas documentés et, si cette interruption était impérative, des alternatives existent pour le traitement de l'HTAP.

#### **6. LAMALINE (paracétamol et poudre d'opium), antalgique**

Pas d'avantage clinique démontré dans la douleur aiguë ne répondant pas aux antalgiques de palier 1 par rapport à l'association paracétamol 500 mg/codéine 30 mg

- LAMALINE 500 mg/25 mg, gélule est une nouvelle association de paracétamol et de poudre d'opium qui ne contient pas de caféine. Par rapport à l'ancienne formulation de LAMALINE, gélule, contenant de la caféine, cette nouvelle formulation contient davantage de paracétamol et de poudre d'opium et le rapport de doses opium/paracétamol a été augmenté.
- LAMALINE 500 mg/25 mg a une AMM limitée à la douleur aiguë d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques de palier 1 utilisés seuls. Cette nouvelle formulation n'a pas d'AMM dans la douleur chronique, en l'absence de données au delà de 10 jours d'utilisation.
- Dans la douleur aiguë, son efficacité analgésique est non-inférieure à celle de l'association paracétamol 500 mg/codéine 30 mg.

#### **7. VANTAS (histréline en implant), analogue de la LH-RH**

Pas d'avantage clinique démontré dans le cancer de la prostate au stade avancé

- VANTAS a l'AMM dans le traitement palliatif du cancer avancé de la prostate.
- Le faible niveau de preuve de l'apport thérapeutique de VANTAS (absence de comparaison et données manquantes), ainsi que la

manipulation complexe et longue pour la pose et le retrait de cet implant posent la question de l'intérêt de ce médicament dans l'arsenal thérapeutique.

#### **8. DAXAS (roflumilast), inhibiteur de la phosphodiesterase-4**

**Avis défavorable au remboursement en raison d'un intérêt clinique insuffisant dans le traitement de la BPCO**

- DAXAS a l'AMM en traitement continu de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère (VEMS post-bronchodilatateur < 50 % de la valeur théorique) associée à une bronchite chronique chez les adultes ayant des antécédents d'exacerbations répétées, en complément d'un traitement bronchodilatateur.
  - En raison :
    - d'une efficacité cliniquement peu pertinente en termes de réduction des exacerbations modérées à sévères, sans données sur la dyspnée et la qualité de vie ;
    - d'incertitudes sur les risques associés à la perte de poids, la dépression et les idées suicidaires dans une population fragile ;
    - d'une place mal définie dans la stratégie thérapeutique ;
- ce médicament n'a pas d'intérêt clinique démontré dans la prise en charge de la BPCO.

#### **9. REVATIO par voie orale (sildénafil), inhibiteur de la phosphodiesterase**

**Pas d'avantage clinique démontré dans l'hypertension artérielle pulmonaire chez l'enfant**

- Les spécialités REVATIO en comprimé et en suspension buvable ont l'AMM dans le traitement de l'HTAP idiopathique associée à une cardiopathie congénitale chez les enfants de 1 à 17 ans.
- L'efficacité du sildénafil chez l'enfant est mal établie. Les données disponibles ne font que suggérer que la survie à 3 ans est plus élevée avec le sildénafil que celle observée avec l'époprosténol (utilisé hors AMM).
- Le profil de tolérance observé chez l'enfant semble proche de celui de l'adulte.
- Les doses prescrites ne doivent pas dépasser celles précisées dans le RCP, car des doses élevées ont été associées à une mortalité accrue chez l'enfant.

#### **10. XEOMIN 50 U (toxine botulique de type A)**

**Pas d'avantage clinique démontré par rapport à XEOMIN 100 U, déjà disponible**

- XEOMIN 50 U a l'AMM chez l'adulte dans :
  - le blépharospasme et la dystonie cervicale à prédominance rotationnelle (torticolis spasmodique) ;
  - la spasticité des membres supérieurs avec flexion du poignet et fermeture de la main faisant suite à un accident vasculaire cérébral.
- Il s'agit d'un complément de gamme qui n'a pas démontré d'avantage par rapport à XEOMIN 100 U, commercialisé depuis 2010 et qui

a les mêmes indications.

#### **11. AFINITOR (évérolimus), inhibiteur de la tyrosine kinase**

**Progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge des tumeurs neuroendocrines avancées d'origine pancréatique**

- AFINITOR a l'AMM dans les tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique non résecables ou métastatiques bien ou moyennement différenciées avec progression de la maladie.
- Compte tenu d'une amélioration de la survie sans progression par rapport au placebo, mais sans impact sur la survie globale, le progrès thérapeutique qu'il apporte est mineur.

#### **12. ROACTEMRA (tocilizumab), inhibiteur de l'interleukine 6**

**Progrès thérapeutique modéré dans la prise en charge de l'arthrite juvénile idiopathique systémique chez les enfants de 2 ans et plus ayant une réponse inadéquate à un traitement par AINS et corticoïdes**

- ROACTEMRA a désormais l'AMM dans l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) systémique active chez l'enfant à partir de 2 ans, en cas de réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes
- systémiques.
- Il peut être utilisé en association au méthotrexate (MTX) ou en monothérapie, en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le MTX est inadapté.
- Son utilisation doit tenir compte des risques infectieux et allergiques.

#### **13. ORALAIR (extrait de pollens de graminées)**

**Progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge de la rhinite et/ou conjonctivite allergique déclenchée par les pollens de graminées**

- ORALAIR a l'AMM, à partir de 5 ans, dans la rhinite (± conjonctivite) allergique aux pollens de graminées, avec symptomatologie clinique significative et confirmation diagnostique par un test cutané positif et/ou par la présence d'IgE spécifiques aux pollens de graminées.
- Il doit être prescrit par un médecin formé et expérimenté dans le traitement des maladies allergiques. Le premier comprimé sera pris sous une surveillance médicale pendant 30 minutes.
- Compte tenu de son efficacité modeste sur les manifestations cliniques de l'allergie, ORALAIR, comme GRAZAX, apporte un progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge de la rhinite et de la conjonctivite allergiques déclenchées par les pollens de graminées, ayant une réponse insuffisante aux antihistaminiques et/ou aux corticoïdes, quelle que soit leur forme d'administration.

**14. Vasoconstricteurs en association à d'autres principes actifs - Voie nasale : DERINOX, DETURGYLONE, RHINAMIDE, RHINOFLUIMUCIL - Voie orale: RHINADVIL et RHINUREFLEX**

#### **Avis défavorable au maintien du remboursement dans les rhinites**

- Ces vasoconstricteurs ont l'AMM en traitement symptomatique de courte durée des états congestifs aigus au cours des rhinites aiguës à partir de 15 ans. Ils sont associés à un corticoïde (prednisolone), un antiseptique (acide benzoïque, benzalkonium), un fluidifiant des sécrétions nasales (N-acétylcystéine) ou un AINS (ibuprofène).
- Ces médicaments n'ont pas d'intérêt clinique dans la mesure où :
  - les corticoïdes, les antiseptiques et la N-acétylcystéine ne sont pas recommandés dans cette indication ;
  - il n'a pas été démontré que ces associations étaient supérieures à un vasoconstricteur seul ;
  - il existe un risque cardiovasculaire grave, lié aux vasoconstricteurs.

#### **15. ZYTIGA (abiratérone), inhibiteur de la biosynthèse des androgènes**

**Progrès thérapeutique modéré dans la prise en charge du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration et en échec au docétaxel**

- ZYTIGA a l'AMM, en association avec la prednisone ou la prednisolone, dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, chez les hommes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel.
- Compte tenu de l'amélioration de la survie globale et d'un profil de tolérance acceptable, le progrès thérapeutique apporté par ZYTIGA dans la prise en charge est modéré.

#### **16. XGEVA (denosumab), anticorps monoclonal**

**Progrès thérapeutique mineur dans la prévention des complications osseuses de métastases issues d'un cancer du sein ou de la prostate**

- XGEVA a l'AMM dans la prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, irradiation osseuse, compression médullaire ou chirurgie osseuse) des tumeurs solides avec métastases osseuses.
- Sa supériorité par rapport à l'acide zolédronique a été démontrée sur le délai de survenue des complications osseuses de métastases liées à un cancer du sein ou de la prostate. Il apporte un progrès thérapeutique mineur dans ces deux situations.
- En revanche, XGEVA n'a pas démontré d'avantage clinique sur les complications des métastases liées à d'autres cancers primitifs.

#### **17. Vasoconstricteurs non associés : ATURGYL et PERNAZENE (oxymétazoline), SUDAFED (pseudoéphédrine) :**

**Intérêt thérapeutique faible dans les rhinites aiguës et les sinusites**

- Ces vasoconstricteurs ont l'AMM en traitement symptomatique de courte durée des états congestifs aigus au cours des rhinites aiguës et des sinusites, à partir de l'âge de 15 ans. Ils sont administrés par voie locale (oxymétazoline) ou orale (pseudoéphédrine).
- En raison du risque d'effets indésirables cardiovasculaires graves, mais rares, associés aux vasoconstricteurs (infarctus du myocarde, troubles du rythme, accidents ischémiques transitoires, accidents vasculaires cérébraux ischémiques, etc.) :
  - ces médicaments sont contre-indiqués avant 15 ans ;

- leur utilisation doit être de courte durée (3 à 5 jours) ;
- ils ne doivent pas être associés entre eux, quelle que soit leur voie d'administration ;
- ils doivent être arrêtés en cas de manifestations cardiovasculaires.
- Leur intérêt est faible, compte tenu d'une efficacité insuffisamment établie et du risque cardiovasculaire.

#### **18. OSVAREN (acétate de calcium + carbonate de magnésium), hypophosphorémiant**

**Pas d'avantage clinique démontré dans la prise en charge de l'hyperphosphatémie chez l'insuffisant rénal chronique dialysé**

- OSVAREN a l'AMM dans l'hyperphosphatémie associée à l'insuffisance rénale chronique des patients sous hémodialyse ou dialyse péritonéale.
- OSVAREN a démontré sa non-infériorité par rapport à RENAGEL (sevelamer) sur la phosphatémie. On ne dispose pas d'étude comparant OSVAREN à PHOSPHOSORB (acétate de calcium) ou à FOSRENOL (carbonate de lanthane).
- L'augmentation de la magnésémie est plus importante avec OSVAREN qu'avec le carbonate de calcium seul et son risque d'accumulation osseuse de magnésium à long terme est mal connu

#### **19. FAMPYRA (fampridine), bloqueur des canaux potassiques voltage-dépendants**

**Pas d'avantage clinique démontré dans la prise en charge des troubles de la marche des patients ayant une sclérose en plaques**

- FAMPYRA a l'AMM pour améliorer la capacité de marche des patients adultes atteints de sclérose en plaques (SEP) ayant un handicap à la marche (EDSS 4-7).
- La pertinence clinique du critère principal d'évaluation fondé sur l'amélioration de la vitesse de marche sur une distance limitée de 25 pieds est discutable.
- Le bénéfice apporté sur la capacité de marche des patients reste à étudier à l'aide d'autres échelles.

#### **20. XARELTO (rivaroxaban), anticoagulant oral**

**Pas d'avantage clinique démontré par rapport aux AVK en prévention des AVC et des embolies systémiques associés à la fibrillation auriculaire**

- XARELTO (15 et 20 mg) a l'AMM en prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients ayant une fibrillation atriale non valvulaire et au moins un autre facteur de risque d'AVC.
- Il est non-inférieur à la warfarine et son risque hémorragique semble similaire.
- L'absence de surveillance de l'hémostase des patients traités par rivaroxaban ne doit pas conduire à privilégier sa prescription par rapport à celle d'un AVK, en particulier chez les patients les plus âgés (au delà de 75 ans) et/ou en cas de risque hémorragique élevé. Il n'existe pas d'antidote au rivaroxaban.

#### **21. XARELTO (rivaroxaban), anticoagulant oral**

**Pas d'avantage clinique démontré dans la prise en charge des thromboses veineuses profondes aiguës et leurs récurrences**

- XARELTO (15 et 20 mg) a l'AMM dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et la prévention de leurs récurrences sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire (EP).
- Il est non-inférieur à l'énoxaparine relayée par warfarine et son risque hémorragique n'est pas différent.
- L'absence de surveillance de l'hémostase des patients traités par rivaroxaban ne doit pas conduire à privilégier sa prescription par rapport à celle d'un AVK, en particulier chez certains patients, non observants par exemple. Il n'existe pas d'antidote au rivaroxaban.

**22. BENLYSTA (belimumab), anticorps monoclonal inhibant l'activation des cellules B**

**Progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge du lupus systémique à l'exception des formes sévères d'atteinte rénale et neurologique**

- BENLYSTA a l'AMM, en association au traitement habituel, chez les patients adultes atteints de lupus systémique actif, avec activité de la maladie élevée (définie par exemple par la présence d'anticorps anti-ADN natif et par un complément bas) malgré un traitement standard (antimalariques de synthèse, AINS, corticoïdes et/ou immunosuppresseurs, en fonction des atteintes spécifiques).
- Compte tenu d'une efficacité modeste, de l'absence de données dans les formes sévères d'atteinte rénale et neurologique et d'un doute sur un risque de cancer à long terme, le progrès thérapeutique apporté par BENLYSTA est mineur dans la prise en charge du lupus systémique actif.

**23. VYNDAQEL (tafamidis), méglumine**

**Progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge d'une polyneuropathie symptomatique liée à une amylose à transthyrétine et compte tenu de l'absence d'alternative médicamenteuse**

- VYNDAQEL a l'AMM dans le traitement de l'amylose à transthyrétine (TTR) chez les patients adultes ayant une polyneuropathie symptomatique de stade 1, pour retarder le déficit neurologique périphérique.
- L'efficacité du tafamidis pour ralentir l'évolution du déficit neurologique périphérique n'est documentée qu'à un stade précoce de la maladie et en cas de mutation V30M de la TTR. Son intérêt dans la prise en charge est modeste et reste à confirmer. Aucun effet sur les complications cardiaques n'a été établi.
- Le recul d'utilisation est limité pour évaluer le profil de tolérance à plus long terme, notamment le risque d'infection et d'atteinte hépatique.

**24. TARGRETIN (bexarotène), rétinoïde**

**Pas d'avantage clinique démontré dans la prise en charge du lymphome cutané T épidermotrope au stade avancé et réfractaire à au moins un traitement systémique**

- TARGRETIN a l'AMM dans les manifestations cutanées des lymphomes cutanés T épidermotropes (LCT) au stade avancé et réfractaires à au moins un traitement systémique. Il s'agit donc d'un traitement de deuxième intention ou plus.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Son efficacité en termes de réponse tumorale est difficilement quantifiable.</li> <li>• Une dyslipidémie survient dans environ deux tiers des cas et une hypothyroïdie dans environ un tiers des cas.</li> <li>• TARGRETIN administré par voie orale, déjà disponible à l'hôpital, sera désormais accessible en ville.</li> </ul> <p><b><u>25. Antipsychotiques de seconde génération</u></b></p> <p><b>Progrès thérapeutique modéré dans le traitement de la schizophrénie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Six antipsychotiques de seconde génération (ASG) ont l'AMM dans la schizophrénie : ABILIFY (aripiprazole), LEONEX et génériques (clozapine), RISPERDAL et génériques (rispéridone), SOLIAN et génériques (amisulpride), XEROQUEL (quétiapine) et ZYPREXA et génériques (olanzapine).</li> <li>• Les ASG constituent une classe hétérogène en termes d'efficacité et de tolérance. Cependant, les données ne permettent pas de privilégier un ASG plutôt qu'un autre.</li> </ul> <p><b><u>26. XIAPEX (collagénase), traitement médical de la maladie de Dupuytren</u></b></p> <p><b>Avis défavorable au remboursement en raison des incertitudes sur son intérêt clinique et sur sa tolérance</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• XIAPEX a l'AMM dans la maladie de Dupuytren chez les patients adultes ayant une corde palpable.</li> <li>• Le traitement de la maladie de Dupuytren est principalement chirurgical. En France, l'aponévrotomie percutanée à l'aiguille (technique non chirurgicale) est également utilisée.</li> <li>• L'injection de XIAPEX dans une corde de Dupuytren palpable est un geste proche de l'aponévrotomie percutanée à l'aiguille, mais nécessite souvent 24 heures plus tard une procédure d'extension du doigt pour faciliter la rupture de la corde.</li> <li>• En l'absence d'étude ayant comparé XIAPEX aux alternatives disponibles, en particulier à l'aponévrotomie à l'aiguille, il n'est pas possible d'apprécier son bénéfice clinique.</li> </ul>
<p><b>EMA</b></p>	<p>Mise en ligne des rapports d'effets secondaires par l'Agence Européenne du Médicament (EMA)</p> <p>l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a ouvert un nouveau site Internet public où sont mis en ligne les rapports des cas d'effets secondaires suspects déclarés (ainsi que leur fréquence) pour les médicaments autorisés dans l'Union Européenne (UE) :</p> <p><a href="http://www.adrreports.eu/FR/index.html">http://www.adrreports.eu/FR/index.html</a></p> <p>Retrait de la demande d'extension d'AMM pour ERBITUX par MERCK (19/09/2012)</p> <p><a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/09/news_detail_001608.jsp&amp;mid=WC0b01ac058004d5c1">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/09/news_detail_001608.jsp&amp;mid=WC0b01ac058004d5c1</a></p> <p>la demande avait été faite en mars 2011 pour une utilisation dans le cancer du poumon non à petites cellules</p>



	<p>la décision de retrait est motivée par les besoins de données complémentaires pour lever des incertitudes pointées par le CHMP..</p> <p>Avis favorables d'AMM ou d'extension d'AMM</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">Cialis: EPAR</a></li> <li>• <a href="#">Multaq: EPAR</a></li> <li>• <a href="#">Votubia: EPAR</a></li> <li>• <a href="#">Avastin: EPAR</a></li> <li>• <a href="#">Galvus: EPAR</a></li> <li>• <a href="#">Jalra: EPAR</a></li> <li>• <a href="#">Xiliarx: EPAR</a></li> <li>• <a href="#">Komboglyze: EPAR</a></li> <li>• <a href="#">Trajenta: EPAR</a></li> <li>• <a href="#">Eucreas: EPAR</a></li> <li>• <a href="#">Icandra (previously Vildagliptin/Metformin Hydrochloride Novartis): EPAR</a></li> <li>• <a href="#">Zomarist: EPAR</a></li> <li>• <a href="#">Viread: EPAR</a></li> <li>• <a href="#">Eliquis: EPAR</a></li> </ul>
<p><b>ANAP</b></p>	<p>Outil - Cahiers des charges types : Dossier médical et Dossier de soins paramédical  <a href="http://www.anap.fr/detail-dune-publication-ou-dun-outil/recherche/cahiers-des-charges-types-dossier-medical-et-dossier-de-soins-paramedicaux/">http://www.anap.fr/detail-dune-publication-ou-dun-outil/recherche/cahiers-des-charges-types-dossier-medical-et-dossier-de-soins-paramedicaux/</a>  juillet 2012</p> <p>Outil - Evaluer et finaliser un projet d'informatisation  <a href="http://www.anap.fr/detail-dune-publication-ou-dun-outil/recherche/evaluer-et-finaliser-un-projet-dinformatisation/">http://www.anap.fr/detail-dune-publication-ou-dun-outil/recherche/evaluer-et-finaliser-un-projet-dinformatisation/</a>  septembre 2012</p>