

# Veille d'informations des agences

Octobre à novembre 2012



## Actualités de l'ANSM

- Interaction médicaments et pamplemousse - Point d'information 29/11/2012

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Interaction-medicaments-et-pamplemousse-Point-d-information>

L'ANSM rappelle que le pamplemousse est connu pour interagir avec quelques médicaments. Il ne s'agit pas d'une réduction de leur efficacité, mais d'une **augmentation de la fréquence et de la gravité de leurs effets indésirables**.

Les médicaments concernés restent en nombre limité. Il s'agit notamment de certains médicaments contre le cholestérol (le plus souvent, la simvastatine – Zocor®, parfois l'atorvastatine – Tahor®,) ou d'immunosuppresseurs (ciclosporine - Néoral®, tacrolimus – Prograf®), pour citer ceux avec lesquels les conséquences peuvent être sévères.

Plus récemment, il est apparu que la dronédarone – Multaq® et l'ivabradine – Procoralan®, des antiarythmiques, la sertraline – Zoloft®, un antidépresseur, ou encore le docétaxel – Taxotère®, utilisé dans le cancer du sein, peuvent voir également leurs effets indésirables majorés. En revanche, aucune publication scientifique n'a mis en évidence de risque de baisse d'efficacité d'un traitement antibiotique, anticancéreux ou contraceptif en cas de consommation de pamplemousse. Enfin, il n'y a pas d'interactions décrites avec les autres agrumes ou la pomme

- Informations de sécurité

30/11/2012 - Réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments : 4 nouveaux chantiers ouverts au niveau européen en décembre 2012 dont deux à l'initiative de l'ANSM - Communiqué de l'EMA

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Decisions-de-l-Agence-europeenne-des-medicaments-Decisions-de-l-Agence-europeenne-des-medicaments/Reevaluation-du-rapport-benefice-risque-des-medicaments-4-nouveaux-chantiers-ouverts-au-niveau-europeen-en-decembre-2012-dont-deux-a-l-initiative-de-l-ANSM-Communique-de-l-EMA>

05/11/2012 - Le Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) lance une réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la codéine et des médicaments contenant du diclofénac - Communiqué de l'EMA

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Decisions-de-l-Agence-europeenne-des-medicaments-Decisions-de-l-Agence-europeenne-des-medicaments/Le-Comite-pour-l-Evaluation-des-Risques-en-matiere-de-Pharmacovigilance-PRAC-lance-une-reevaluation-du-rapport-benefice-risque-des-medicaments-contenant-de-la-codeine-et-des-medicaments-contenant-du-diclofenac-Communique-de-l-EMA>

21/11/2012 - Alerte - Mise à disposition d'un nouveau dosage de TAMIFLU® suspension buvable et aux nouvelles instructions de prescription et

## Actualités de l'ANSM

d'administration - Lettre aux professionnels de santé

12/11/2012 - Arrêt de commercialisation du médicament ALDALIX - Lettre aux professionnels de santé

08/11/2012 - Restriction des indications des spécialités à base de trimétazidine (Vastarel® et génériques) - Lettre aux professionnels de santé

- **Autorisations nouveaux médicaments**

- **Extension d'indication de Xarelto® 29/11/2012**

Xarelto® (rivaroxaban), 15 et 20 mg, est un médicament anticoagulant oral, autorisé au niveau européen depuis décembre 2011. Le rivaroxiban est indiqué dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez l'adulte. C'est un inhibiteur sélectif d'une enzyme spécifique de la coagulation, le facteur Xa. En octobre 2012, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a donné un avis favorable pour une extension d'indication du rivaroxaban dans le traitement des embolies pulmonaires chez l'adulte .

Les experts ont également recommandé l'ajout de nouvelles contre-indications chez les patients ayant un risque hémorragique important ou déjà sous traitement anticoagulant .

- **Avis favorable pour l'AMM de Zaltrap® (aflibercept) 29/11/2012**

Zaltrap® (aflibercept) est un médicament anticancéreux. En novembre 2012, le CHMP a donné un avis positif pour l'autorisation de mise sur le marché de Zaltrap® pour le traitement chez l'adulte du cancer colorectal métastatique résistant ou en progression après une chimiothérapie à base d'oxaliplatine. Ce médicament sera utilisé avec l'association itrinotecan/acide 5-fluoro-uracile/acide folinique (FOLFIRI).

Les études ont démontré qu'aflibercept améliore la survie des patients et retarde la progression de la maladie. Le CHMP recommande que ce médicament soit prescrit par des spécialistes. Un plan de gestion des risques accompagnera la mise sur le marché du médicament.

- **Extension d'indication d'Exjade® (déférasirox) 29/11/2012**

Exjade® (déférasirox) est un médicament orphelin autorisé au niveau européen depuis août 2006 et il est indiqué dans le traitement de la surcharge chronique en fer due à des transfusions sanguines répétées chez les patients de plus de 6 ans atteint de  $\beta$ -thalassémie (anémie).

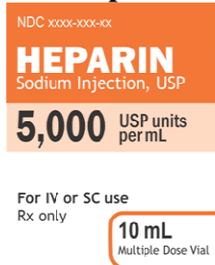
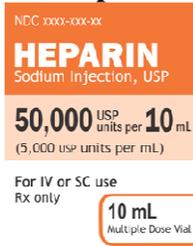
En novembre 2012, le CHMP a donné un avis favorable pour une extension d'indication d'Exjade® (déférasirox) dans le traitement de la surcharge en fer chronique chez les patients atteints de thalassémie non-dépendant de transfusion et âgés de 10 ans et plus.

Il s'agit du premier traitement oral de la surcharge en fer chez les patients atteints par ce type de thalassémie dans l'Union européenne.

- **Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte de Régorafénib** dans le cancer colorectal métastatique (CCRM)

- **Evaluation de médicaments dans des situations non conformes à l'AMM**

En 2006, **l'infliximab** a fait l'objet d'une prise en charge dérogatoire pour des situations non conformes à l'AMM, dans le cadre d'un protocole thérapeutique temporaire (PTT), en rhumatologie, médecine interne et ophtalmologie. L'ANSM a procédé à la réévaluation de ces situations.

<p><b>Actualités de l'ANSM (suite)</b></p>	<p>En l'état actuel des connaissances, la commission propose <u>l'interruption des PTT et pas de RTU</u> pour l'utilisation de l'infliximab dans les situations suivantes : polyangéite microscopique et maladie de Wegener réfractaires aux traitements immunosuppresseurs et maladie de Still de l'adulte réfractaire à l'association corticoïdes et méthotrexate.</p> <p>En revanche, la commission d'AMM propose une RTU pour l'utilisation de l'infliximab dans la maladie de Takayasu cortico-dépendante ou réfractaire aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs, sous réserve que le laboratoire mette en place un suivi des patients.</p> <p>Depuis 2006, <b>le rituximab</b> fait l'objet d'une prise en charge dérogatoire, dans le cadre d'un PTT, pour le traitement en 1ere intention des formes sévères de vascularites cryoglobulinémiques chez les patients VHC + avec atteintes viscérales graves. La commission d'AMM propose une RTU dans cette situation , sous réserve que le laboratoire mette en place un suivi des patients.</p> <p>La commission d'AMM propose une RTU pour l'utilisation <b>du tocilizumab</b> dans la maladie de Castleman inflammatoire (CRP élevée) non associée au virus HHV8, sous réserve que le laboratoire mette en place un suivi des patients.</p>
<p><b>Informations FDA (USA)</b></p>	<p><b><i>MISES EN GARDE FDA</i></b></p> <p><b>Important change to heparin container labels to clearly state the total drug strength</b></p> <p>The proposed revision to the labeling sections in the heparin monographs will require the labels to comply with the USP standards for injectable medications, specifically USP 35 -NF 30 General Chapter &lt;1&gt; Injections section.</p> <p>The following formats are those FDA considers acceptable for heparin vials and syringes that contain more than 1 mL:</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: center;"> <p><b>Current Heparin Label</b></p>  </div> <div style="text-align: center;"> <p><b>Revised Heparin Label</b></p>  </div> </div> <p><b>Update on the risk for serious bleeding events with the anticoagulant Pradaxa</b></p> <p><a href="http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm326863.htm?source=govdelivery">http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm326863.htm?source=govdelivery</a></p> <p>FDA has not changed its recommendations regarding Pradaxa. Pradaxa provides an important health benefit when used as directed. Healthcare</p>

	<p>professionals who prescribe Pradaxa should carefully follow the dosing recommendations in the drug label, especially for patients with renal impairment to reduce the risk of bleeding. Patients with atrial fibrillation should not stop taking Pradaxa without first talking to their healthcare professional. Stopping use of anticoagulant medications such as Pradaxa can increase the risk of stroke. Strokes can lead to permanent disability and death.</p>
<p><b>HAS</b></p>	<p><b>Brochure « Mieux communiquer avec les professionnels de santé » 05/11/2012</b>  <a href="http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1330406/brochure-mieux-communiquer-avec-les-professionnels-de-sante">http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1330406/brochure-mieux-communiquer-avec-les-professionnels-de-sante</a>          La HAS finalise une nouvelle brochure pour aider le patient et le soignant à bien recevoir et donner de l'information. Sa diffusion est prévue fin 2012. Son message clé : bien communiquer, c'est recevoir ET donner de l'information". En quatre pages, la brochure incite donc à faire circuler les informations de manière bilatérale entre le patient et le soignant. Elle inclut une "check-list du patient", liste de documents et informations à ne pas oublier lors des rendez-vous.</p> <p><b>Pour une politique de transparence dans les établissements de santé : bilan, nouveautés et perspectives des indicateurs de qualité et de sécurité des soins (semaine sécurité des patients)</b>  <a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/dp_indicateurs_vdef.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/dp_indicateurs_vdef.pdf</a>          A ce jour, 16 indicateurs existent : 7 pour la lutte contre les infections nosocomiales – généralisés par la DGOS – 9 pour la qualité et la sécurité de la prise en charge du patient – QUALHAS, généralisés par la HAS.          Chaque établissement a 2 mois pour mettre à la disposition du public ses résultats individuels assortis de données de comparaison, permettant ainsi une information au plus près de l'utilisateur. La HAS a élaboré un guide méthodologique de diffusion publique des indicateurs doit les aider à améliorer la qualité de leur communication et son impact auprès du public.          Guide méthodologique sur la diffusion publique des résultats d'indicateurs de qualité et de sécurité des soins :          Rapports : Indicateurs de qualité généralisés en HAD - Analyse descriptive des résultats agrégés et analyse des facteurs associés à la variabilité des résultats - Campagne 2011</p> <p><b>Les indicateurs généralisés en santé mentale, SSR et HAD peuvent encore progresser 07.11.12 -</b>  <a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/ipagss-rapport-psy-v5.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/ipagss-rapport-psy-v5.pdf</a>          Après la publication des résultats de la campagne 2011 des indicateurs de qualité généralisés en Médecine-chirurgie-obstétrique, la HAS livre les données de l'Hospitalisation à domicile (HAD), des Soins de suite et de réadaptation (SSR) et de la santé mentale. Dans les trois secteurs, l'agence constate une amélioration de tous les indicateurs dans le temps. Elle ajoute cependant qu'un potentiel de progression persiste pour l'ensemble.  <b>Concernant la santé mentale</b>, la tenue du dossier patient est proche de l'objectif national. Presque la moitié des établissements ont atteint ou dépassé le seuil de performance. Le pourcentage descend à 40% pour le dépistage des troubles nutritionnels et chute à 20% pour l'envoi du courrier de fin d'hospitalisation. On peut noter par ailleurs que l'informatisation du dossier médical améliore la tenue du dossier patient, et notamment la qualité des prescriptions médicamenteuses (les prescriptions informatisées sont deux fois mieux rédigées que celles sous format</p>

**HAS  
(suite)**

papier). Toutefois cette informatisation reste faible au niveau national (16% des dossiers sont totalement informatisés) mais tout de même plus importante que dans les autres secteurs d'activité.

**Pour l'HAD** aussi les résultats s'améliorent. Toutefois les marges de progression restent parfois importantes. Ainsi, 64% des établissements ont atteint l'objectif national de performance pour l'évaluation de la douleur mais le potentiel est important pour la prise en charge obstétricale. Il persiste aussi une variabilité inter-établissements et inter-régions des résultats pour l'évaluation du risque d'escarres. La HAS précise que les critères ayant les moins bons résultats sont ceux en relation avec la coordination autour du patient et la coordination avec l'aval.

**Dans le secteur SSR**, l'informatisation des dossiers améliore l'évaluation de la douleur, le délai d'envoi du courrier de fin d'hospitalisation et la tenue du dossier du patient et l'informatisation des prescriptions est un levier d'amélioration de leur rédaction..

**Pour ces trois secteurs**, la HAS conclut que la variabilité des résultats nationaux et régionaux confirme la pertinence de la poursuite du recueil des indicateurs, désormais selon un rythme alterné sur deux ans.

**Amélioration de la qualité : 222 établissements retenus dans le cadre de l'expérimentation sur l'incitation financière**

[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1333448/amelioration-de-la-qualite-222-etablissements-retenus-dans-le-cadre-de-lexperimentation-sur-lincitation-financiere](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1333448/amelioration-de-la-qualite-222-etablissements-retenus-dans-le-cadre-de-lexperimentation-sur-lincitation-financiere)

Le principe de ce projet est d'expérimenter un mécanisme d'incitation financière à la qualité des établissements de santé, fondé sur des indicateurs généralisés, les pratiques exigibles prioritaires de la certification de la HAS et le degré d'informatisation du dossier du patient. L'objectif est d'identifier les différentes modalités opérationnelles qui pourraient permettre de prendre en compte la qualité des prises en charge dans le mode de financement des établissements de santé.

Ce projet de recherche, mené par COMPAQ-HPST, prévoit une expérimentation entre la fin de l'année 2012 et la fin de l'année 2014. Les objectifs sont de vérifier le caractère incitatif et la faisabilité du modèle, d'en contrôler les impacts et de favoriser l'appropriation de cette démarche par les acteurs.

**Troubles du sommeil : stop à la prescription systématique de somnifères chez les personnes âgées**

[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1337632/troubles-du-sommeil-stop-a-la-prescription-systematique-de-somniferes-chez-les-personnes-agees](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1337632/troubles-du-sommeil-stop-a-la-prescription-systematique-de-somniferes-chez-les-personnes-agees)

La lettre Actualités & Pratiques, diffusée aux professionnels de santé est consacrée aux troubles du sommeil après 65 ans et à la réduction de l'usage inapproprié des somnifères. Il s'agit d'un document court et pédagogique en 4 questions et un schéma pour mieux comprendre la place des somnifères et la nécessité de moins et mieux prescrire ces médicaments, aux effets trop souvent délétères.

**Endoscopie chez un patient coronarien : évaluer au mieux les risques liés aux antiagrégants plaquettaires**

[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1294540/antiagregants-plaquettares-prise-en-compte-des-risques-thrombotique-et-hemorragique-en-cas-de-geste-endoscopique-chez-le-coronarien](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1294540/antiagregants-plaquettares-prise-en-compte-des-risques-thrombotique-et-hemorragique-en-cas-de-geste-endoscopique-chez-le-coronarien)

Des recommandations et outils pour évaluer la meilleure prise en charge par décision pluridisciplinaire: et préciser la stratégie de soins selon les spécificités de chaque AAP et chaque type de coronaropathie.  
Dans la majorité des cas, l'AAP est maintenu durant l'endoscopie car un arrêt, même bref, expose à des accidents cardiovasculaires graves. En cas d'arrêt, la reprise du traitement doit être aussi précoce que possible, au mieux le jour même, en fonction du risque de saignement post-opératoire. La décision doit être partagée entre le praticien qui réalise l'acte et les professionnels qui suivent le traitement de la coronaropathie. Le médecin généraliste peut être impliqué dans la décision finale.  
Un deuxième volet de ce travail portant sur les risques liés à la réalisation de gestes percutanés est en cours d'élaboration avec la Société Française de Rhumatologie et prévu début 2013.

### Synthèses d'avis

#### 1. BRONCHITOL (mannitol), mucolytique Mis en ligne le 30/11/2012

Progrès thérapeutique mineur chez les adultes ayant la mucoviscidose

BRONCHITOL a l'AMM chez l'adulte en traitement d'appoint de la mucoviscidose.

Sa quantité d'effet sur la variation du VEMS (volume expiratoire maximum à la première seconde) est faible et hétérogène.

Les principaux effets indésirables sont respiratoires : toux, hémoptysies, douleurs laryngo-pharyngées et bronchospasme pendant l'évaluation de la dose d'instauration.

#### 2. PROCORALAN (ivabradine) Mis en ligne le 30/11/2012

Progrès thérapeutique mineur uniquement chez certains patients insuffisants cardiaques

PROCORALAN a désormais l'AMM dans l'insuffisance cardiaque chronique de classe NYHA II à IV avec dysfonction systolique, chez les patients en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque (FC) est  $\geq 75$  bpm, en association au traitement standard comprenant des bêtabloquants, ou en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants.

Il apporte un progrès thérapeutique mineur uniquement chez les insuffisants cardiaques stables de classe NYHA II et III avec dysfonction systolique, en rythme sinusal, dont la fréquence cardiaque est  $\geq 77$  bpm et chez lesquels les bêtabloquants sont contre-indiqués ou mal tolérés.

Chez d'autres patients, ayant une FC  $< 77$  bpm, traités par bêtabloquants, il n'y a pas de démonstration d'un avantage clinique.

Chez les patients de classe NYHA IV, l'efficacité n'a pas été établie.

#### 3. PYLERA (association bismuth/métronidazole/tétracycline) Mis en ligne le 26/11/2012

Progrès thérapeutique mineur dans l'éradication d'Helicobacter pylori

PYLERA, en association à l'oméprazole, a l'AMM dans l'éradication d'Helicobacter pylori (HP) et la prévention des récurrences d'ulcères gastroduodénaux chez les patients ayant un ulcère actif ou un antécédent d'ulcère associé à HP.

L'efficacité de cette association est supérieure à celle du traitement de référence (amoxicilline/clarithromycine et oméprazole) administrée pendant 7 jours. Elle est peu influencée par la résistance d'HP à la clarithromycine et au métronidazole.

Son observance est inconnue, mais doit être surveillée, compte tenu de la lourdeur du traitement (3 gélules quatre fois par jour de PYLERA, plus deux prises par jour d'IIP, pendant 10 jours) et de ses effets indésirables gastro-intestinaux et neurologiques.

#### 4. ESMYA 5 mg (ulipristal), modulateur des récepteurs à la progestérone Mis en ligne le 20/11/2012

Progrès thérapeutique mineur par rapport à la leuproréline dans le traitement pré-opératoire des symptômes (saignements) des fibromes utérins

ESMYA a l'AMM dans le traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme en âge de procréer. Il diminue l'abondance des saignements avant chirurgie, mais ne doit pas pour autant être utilisé comme traitement médical des fibromes utérins. Il représente un progrès thérapeutique mineur par rapport à la leuproréline en termes de tolérance..-

5. EVIPLERA (rilpivirine/emtricitabine/ténofovir), association fixe de trois antirétroviraux.- Mis en ligne le 20/11/2012

Pas d'avantage clinique démontré dans la stratégie de prise en charge des adultes infectés par le VIH-1, naïfs avec une charge virale  $\leq 100\ 000$  copies/mL

EVIPLERA ne doit pas être utilisé chez les patients pouvant recevoir de l'efavirenz

EVIPLERA, association fixe de trois antirétroviraux (rilpivirine 25 mg/emtricitabine 200 mg/ténofovir 245 mg), a l'AMM dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes naïfs de traitement antirétroviral ayant une charge virale  $\leq 100\ 000$  copies/mL d'ARN du VIH-1.

Son utilisation doit être limitée aux patients pour lesquels un traitement par efavirenz n'est pas approprié. Un test de résistance génotypique doit être réalisé avant son utilisation.

6. MABTHERA (rituximab), anticorps monoclonal Mis en ligne le 19/11/2012

Progrès thérapeutique modéré dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique en rechute ou réfractaire

MABTHERA a désormais l'AMM dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) en rechute ou réfractaire.

Dans une étude ouverte, après un suivi médian de 25,3 mois, la durée médiane estimée de survie sans progression a été supérieure avec MABTHERA associé à une chimiothérapie par comparaison à la chimiothérapie seule, mais sans impact démontré sur la survie globale.

7. EDURANT (rilpivirine), inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse Mis en ligne le 30/10/2012

Pas d'avantage clinique démontré par rapport à l'efavirenz chez les adultes infectés par le VIH-1, naïfs de traitement et avec une charge virale  $\leq 100\ 000$  copies/ml

EDURANT, en association avec d'autres antirétroviraux, a l'AMM dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes naïfs de traitement antirétroviral et dont la charge virale est  $\leq 100\ 000$  copies/ml d'ARN du VIH-1. Comme avec les autres médicaments antirétroviraux, un test de résistance génotypique doit guider l'utilisation d'EDURANT.

Son utilisation (et donc son remboursement) devra être limité aux patients pour lesquels un traitement par efavirenz n'est pas approprié (selon la charge virale, chez des patients avec des antécédents neuropsychiatriques ou avec une intolérance à l'efavirenz).

8. MABTHERA (rituximab), anticorps monoclonal Mis en ligne le 30/10/2012

Progrès thérapeutique important dans le traitement d'entretien du lymphome folliculaire répondant à une immuno-chimiothérapie d'induction

MABTHERA a désormais l'AMM en traitement d'entretien du lymphome folliculaire après réponse à une immuno-chimiothérapie d'induction.

Dans une étude ouverte, lors de l'analyse intermédiaire après un suivi médian de 47,9 mois, le pourcentage de patients dont le lymphome folliculaire a progressé, qui ont rechuté ou qui sont décédés a été inférieur dans le groupe MABTHERA par rapport au groupe observation, mais sans impact démontré sur la survie globale.-

9. TARCEVA (erlotinib), inhibiteur de la tyrosine kinase Mis en ligne le 16/10/2012

Progrès thérapeutique mineur par rapport aux sels de platine en première ligne de traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique et présentant des mutations activatrices de l'EGFR

TARCEVA a l'AMM en première ligne de traitement des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients dont la tumeur présente des mutations activatrices de l'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor, récepteur du facteur de croissance épidermique).

Compte tenu d'une amélioration de la survie sans progression par rapport aux sels de platine mais sans impact sur la survie globale, TARCEVA apporte, comme IRESSA, un progrès thérapeutique mineur.

	<p>10. CINRYZE, inhibiteur de la C1 estérase humaine Mis en ligne le 15/10/2012  <u>Pas d'avantage clinique démontré</u> par rapport aux autres traitements de l'angio-oedème héréditaire  CINRYZE a une AMM pour :  le traitement et la prévention avant une intervention des crises d'angio-oedème chez les adultes et adolescents présentant un angio-oedème héréditaire (AOH) ;  la prévention systématique des crises d'angio-oedème lorsque ces crises sont sévères et récidivantes et les patients intolérants ou pas suffisamment protégés par des  traitements préventifs par voie orale, ou que la prise en charge aiguë répétée s'avère inadaptée.  L'efficacité de CINRYZE a été montrée en termes de raccourcissement du délai médian jusqu'à l'amélioration des symptômes des crises d'AOH.  En l'absence d'étude comparative versus comparateur actif, il n'a pas d'avantage clinique démontré dans la stratégie de prise en charge de l'AOH.</p> <p>11. SIGNIFOR (pasiréotide), analogue de la somatostatine Mis en ligne le 15/10/2012  <u>Progrès mineur</u> dans la prise en charge de la maladie de Cushing lorsque la chirurgie n'est pas envisageable ou a été un échec  SIGNIFOR a l'AMM dans la maladie de Cushing chez les patients pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou a été un échec.  En l'absence d'alternative médicamenteuse et devant une efficacité modeste, il représente un progrès thérapeutique mineur chez ces patients.  Sa prescription nécessite l'avis d'une équipe pluridisciplinaire experte dans la prise en charge de la maladie de Cushing, incluant notamment un neurochirurgien  expérimenté dans le traitement des tumeurs hypophysaires.  L'arrêt de SIGNIFOR doit être envisagé après deux mois de traitement en l'absence de réponse biologique ou clinique.</p> <p>12. BOTOX (toxine botulinique de type A) Mis en ligne le 12/10/2012  <u>Progrès thérapeutique modéré</u> dans l'incontinence urinaire par hyperactivité détrusorienne neurologique chez certains patients  BOTOX a l'AMM dans l'hyperactivité détrusorienne conduisant à une incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique, chez les patients blessés  médullaires ou atteints de sclérose en plaques et utilisant l'autosondage comme mode mictionnel.  C'est un traitement de deuxième intention qui apporte un progrès thérapeutique modéré dans la prise en charge des patients.  On ne dispose pas de données cliniques sur la réduction des complications liées à la rétention rénale et l'intérêt de BOTOX n'est pas établi lors d'administrations  réitérées.</p> <p>13. CAPRELSA (vandétanib), inhibiteur de protéine kinase Mis en ligne le 1/10/2012  <u>Progrès thérapeutique mineur</u> dans la prise en charge du cancer médullaire de la thyroïde agressif et symptomatique au stade localement avancé non opérable ou  métastatique  CAPRELSA a une AMM limitée au cancer médullaire de la thyroïde agressif et symptomatique au stade avancé non opérable ou métastatique, en raison de problèmes de  tolérance, en particulier de sa toxicité cardiaque.  En l'absence d'alternative, il représente un progrès thérapeutique mineur, uniquement chez les patients ayant ce type de cancer et une évolution symptomatique et  agressive, ce qui correspond à une détérioration clinique, biologique et radiologique rapide nécessitant l'instauration d'un traitement systémique.  Sa prescription doit être réalisée par un oncologue ou un médecin expérimenté dans la prise en charge du cancer de la thyroïde et après avis cardiologique.  Chez les patients pour lesquels la mutation réarrangée au cours d'une transfection (RET) n'est pas connue ou est négative, l'éventualité d'un bénéfice plus faible doit être  envisagée..</p> <p>14. ACTILYSE (altéplase), antithrombotique Mis en ligne le 21/9/2012  <u>Progrès thérapeutique modéré</u> dans le délai de 0 à 4h30 (au lieu de 0 à 3h) suivant un AVC ischémique</p>
--	---

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..-

15. TRAJENTA (linagliptine), inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 Mis en ligne le 18/9/2012

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.

16. DIHYDROERGOTAMINE AMDIPHARM, IKARAN LP, SEGLOR, SEGLOR LYOC, TAMIK (dihydroergotamine) et DESERNIL (méthysergide), dérivés ergotés Mis en ligne le 12/9/2012

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.

17. LAMALINE (paracétamol et poudre d'opium), antalgique Mis en ligne le 11/9/2012

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.

18. EXFORGE HCT (association fixe amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide), Mis en ligne le 11/9/2012

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.

	<p>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 morbidimortalité pour aucune des associations de doses. C'est un médicament de dernière intention dont la prescription initiale est réservée aux cardiologues et aux néphrologues.</p>
<b>EMA</b>	<p>Consultation publique pour le choix d'un symbole spécifique destiné aux médicaments sous surveillance renforcée (EMA)  Public consultation open on phasing-in of 'black symbol' for medicines under additional monitoring  <a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/11/news_detail_001661.jsp&amp;mid=WC0b01ac058004d5c1">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/11/news_detail_001661.jsp&amp;mid=WC0b01ac058004d5c1</a>  The European Commission has launched a public consultation on phasing-in requirements on a black symbol identifying medicines that are subject to additional monitoring.</p> <p>Plan to help deal with manufacturing-related medicine shortages  <a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/11/news_detail_001663.jsp&amp;mid=WC0b01ac058004d5c1">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/11/news_detail_001663.jsp&amp;mid=WC0b01ac058004d5c1</a></p> <p>Conseils aux chirurgiens pour une utilisation plus sûre des colles à base de fibrine Evicel and Quixil  <a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public_health_alerts/2012/11/human_ph_detail_000069.jsp&amp;mid=WC0b01ac058001d126">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public_health_alerts/2012/11/human_ph_detail_000069.jsp&amp;mid=WC0b01ac058001d126</a></p> <p>European Medicines Agency finalises review of recent published data on cardiovascular safety of NSAIDs  <a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public_health_alerts/2012/10/human_ph_detail_000067.jsp&amp;mid=WC0b01ac058001d126">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public_health_alerts/2012/10/human_ph_detail_000067.jsp&amp;mid=WC0b01ac058001d126</a></p>
<b>ANAP</b>	<p>La délivrance nominative des médicaments en établissement de santé  <a href="http://www.anap.fr/detail-dune-publication-ou-dun-outil/recherche/securiser-la-prise-en-charge-medicamenteuse-du-patient-la-delivrance-nominative-des-medicament/">http://www.anap.fr/detail-dune-publication-ou-dun-outil/recherche/securiser-la-prise-en-charge-medicamenteuse-du-patient-la-delivrance-nominative-des-medicament/</a>  Ce document présente les expériences de 15 établissements de santé ayant mis en place la délivrance nominative avec des niveaux de déploiement variable et différents modes d'organisation.</p>