



— Réunion du 27 mai 2015
veille des agences



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Décision n°2015.0015/DC/SEM du 21 janvier 2015 du collège de la Haute Autorité de santé portant adoption du document de synthèse intitulé « Méthodes contraceptives - Focus sur les méthodes les plus efficaces disponibles »

— **Í Insomnie – benzodiazépine – Haute autorité de santé (HAS) (www.has-sante.fr) :**

— Fiche bon usage du médicament (Fiche BUM) de la Haute autorité de santé (HAS), intitulée :

— *« Quelle place pour les benzodiazépines dans l'insomnie ? » de février 2015. La HAS rappelle les médicaments concernés, la définition d'un médicament hypnotique, la façon d'arrêter son traitement, le cas particulier du sujet âgé et les données cliniques générales existantes. La Has formule des recommandations pour s'assurer de l'information des usagers.*



— **Recommandation temporaire d'utilisation – bortézomib – Haute autorité de santé (HAS) (www.has-sante.fr)**

— Décision n° 2015.0065/DC/SEM du 25 mars 2015 du collège de la Haute Autorité de Santé, adoptant la recommandation relative à la prise en charge dans l'indication « Traitement des patients adultes atteints d'une amylose AL non IgM ou d'une maladie de Randall, en association à une autre chimiothérapie » à titre dérogatoire du bortézomib (VELCADE 1 et 3.5 mg, poudre pour solution injectable) dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation.

Hydroxyzine – risque allongement (QT) - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) (www.ansm.sante.fr)

— « *Hydroxyzine (Atarax et génériques) : nouvelles restrictions d'utilisation pour minimiser le risque d'allongement (QT) – Point d'information* ».

— *Ce médicament est indiqué dans diverses indications (prise en charge de manifestations mineures de l'anxiété, la prémédication à l'anesthésie générale et le traitement symptomatique de l'urticaire...) et présente un risque d'allongement de l'intervalle QT. Au vu des nouvelles données précliniques connues, une réévaluation du rapport bénéfice/risque a été faite. L'ANSM informe des nouvelles restrictions d'utilisation : dose maximale journalière, non recommandation chez le sujet âgé/ chez les patients présentant un allongement acquis ou congénital connu de l'intervalle QT, et lors de l'utilisation simultanée de médicaments susceptibles d'induire une bradycardie ou une hypokaliémie ; et donc de la prochaine modification du RCP.*

- Renforcement des conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de Valproate et dérivés (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine® et génériques) du fait des risques liés à leur utilisation pendant la grossesse - Point d'informatio

L'ANSM informe d'un renforcement des conditions de prescription et de délivrance pour ces médicaments :
Ces spécialités ne doivent pas être prescrites chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses.

Chez celles pour qui ces spécialités sont indispensables :

La prescription initiale annuelle :

est désormais **réservée aux spécialistes** en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie, selon l'indication ;

requiert le recueil d'un **accord de soins** après information complète de la patiente ;

Le renouvellement peut être effectué par tout médecin, dans la limite d'un an, au terme duquel une **réévaluation du traitement par le spécialiste est requise** ;

Le rapport bénéfice/risque du traitement doit être réévalué régulièrement et au moins une fois par an, notamment lorsqu'une jeune fille atteint la puberté, lorsqu'une femme envisage une grossesse et en urgence en cas de grossesse

Les patientes en âge de procréer doivent impérativement utiliser une contraception efficace pendant le traitement

Pour toute délivrance du médicament par le pharmacien, la prescription initiale annuelle par un spécialiste et la présentation d'un accord de soins signé, sont obligatoires :

dès à présent pour toutes les initiations de traitement ;

dès que possible, et au plus tard le 31 décembre 2015, pour les patientes en cours de traitement

— **Í Biovigilance – Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) (www.ansm.sante.fr) :**

— Rapport annuel de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) : « *Biovigilance 2013* » de décembre 2014. L'ANSM constate que pour l'année 2013, 445 déclarations ont été reçues à l'ANSM au cours de l'année 2013. Ces dernières ont fait état de 466 événements se répartissant en 222 effets indésirables et 244 incidents. Cela constitue une augmentation de 20% par rapport à l'année 2012. Le rapport détaille la répartition des déclarations et des événements notamment en fonction du type de produits, du type de déclarants, des régions et de la gravité. Par ailleurs, le rapport explique les évolutions des déclarations et analyse les événements déclarations selon le type de produits (organes, cellules et tissus). Enfin, l'ANSM propose de revenir sur les autres faits marquants de l'année 2013.

Autorisation temporaire d'utilisation et de cohorte – Sofosbuvir – Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) (ansm.sante.fr) :

— Résumé du rapport de synthèse n° 1 Septembre 2014 « *Autorisation temporaire d'utilisation et de cohorte - Sofosbuvir 400 mg, comprimé pelliculé* » publié le 18 mars 2015.

— L'ANSM fait un état des lieux des données de sécurité évaluées dans le cadre de l'ATU de cohorte relative au Sofosbuvir, sur la période allant du 18/10/2013 au 22/01/2014 et cela avant l'obtention de sa mise sur le marché, accordée le 16 janvier 2014. Le rapport rappelle la population cible, étudie les données cliniques issues de l'ATU et conclut que « *les données de sécurité évaluées dans le cadre de l'ATU de cohorte étaient conformes avec le profil de sécurité connu du médicament et ne remettent pas en cause le rapport bénéfice/risque positif du Sofosbuvir* ».

— Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) et de cohorte –
Cystadrops – Agence nationale de sécurité du médicament et des
produits de santé (ANSM) (ansm.sante.fr) :

— Autorisation temporaire d'utilisation dite de cohorte :
*« Protocole d'utilisation thérapeutique et recueil
d'informations, Cystadrops 0,55%, collyre en solution » de
décembre 2014, délivrée par l'Agence Nationale de sécurité
du médicament et des produits de santé. L'ANSM précise
les modalités pratiques de prescription, de délivrance du
médicament et de suivi des patients. Elle rappelle les
obligations de pharmacovigilance liées à l'utilisation du
médicament et les spécificités d'une ATU nominative.*

— Autorisation temporaire d'utilisation nominative (ATU nominative)
– Diminex – Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) (ansm.sante.fr) :

— Autorisation temporaire d'utilisation nominative : « *Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, Diminex (mazindol) 2 mg, comprimé sécable* » de mars 2015. L'ANSM précise les modalités pratiques de prescription, de délivrance du médicament sous ATU nominative et de suivi des patients. Elle rappelle les obligations de pharmacovigilance liées à l'utilisation du médicament.

Recommandation temporaire d'utilisation – Velcade – protocole de suivi – Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) (ansm.sante.fr) :

« *Protocole de suivi des patients traités par Velcade 1 mg, poudre pour solution injectable et Velcade 3,5mg pour solution injectable dans le Traitement de l'Amylose AL non IgM et de la maladie de Randall* » de mars 2015. L'ANSM édite un protocole de suivi qui « définit les critères de prescription, de dispensation et d'administration du médicament ainsi que les modalités de surveillance des patients traités. Il décrit également les modalités de recueil des données issues de cette surveillance notamment les données d'efficacité, de sécurité d'emploi et les conditions réelles d'utilisation du médicament ». Ce protocole comporte les cinq types de documents suivants : fiches de suivi ; argumentaire sur l'utilisation du médicament concerné dans le cadre de la RTU ; une information à destination des prescripteurs sur les conditions d'utilisation du médicament dans le cadre de son AMM telles que décrites dans le Résumé des Caractéristiques du Produit et dans le cadre de la RTU ; une information à destination des patients sur les conditions d'utilisation du médicament dans le cadre de son AMM telles que décrites dans la notice, ainsi que sur le contexte particulier de son traitement dans le cadre de la RTU ; un rappel des modalités de déclaration des effets indésirables, ainsi que les formulaires de signalement des effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament à destination, d'un part, des professionnels de santé et, d'autre part, des patients.

- **Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) et de cohorte – TMC207 – Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) (ansm.sante.fr)**
- Autorisation temporaire d'utilisation dite de cohorte :
« Protocole d'utilisation thérapeutique et recueil d'informations, TMC207 100 mg, comprimés (bédaquiline) » de février 2015 (version 2), délivrée par l'Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Énonce les généralités liées à l'ATU; les modalités pratiques de prescription, de délivrance du médicament et de suivi des patients ; la pharmacovigilance et le cas d'une utilisation dans le cadre d'une ATU nominative.

— Pharmacodépendance – Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances (DRAMÉS) – Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) (ansm.sante.fr)

— Résultats de l'enquête 2012 DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances) réalisée par les Centres d'évaluation et d'information sur la Pharmacodépendance (CEIP, en date de mars 2015. Cette enquête, mise en place en 2002, a pour objectifs de recueillir les cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives, d'identifier les substances psychoactives impliquées et d'estimer l'évolution du nombre de ces décès d'une année sur l'autre. Elle s'appuie sur un recueil annuel prospectif des cas de décès survenant chez les toxicomanes.

ANSM

Domperidone et risques cardiaques

Les médicaments à base de dompéridone font l'objet d'une surveillance renforcée par les autorités sanitaires en raison de leurs effets indésirables cardiaques graves qui ont conduit à modifier en 2004, 2007 et 2011, leur autorisation de mise sur le marché et à mettre en garde les professionnels de santé sur leur utilisation.

En 2014, à la suite de recommandations européennes visant à minimiser les risques cardiaques, l'ANSM a de nouveau informé les professionnels de santé afin qu'ils prescrivent à la dose efficace la plus faible possible et pour une durée de traitement la plus courte possible, ne devant pas dépasser généralement une semaine.

Par ailleurs, les médicaments fortement dosés en dompéridone (20mg) ont été retirés du marché en 2014.

Le nombre de personnes traitées a baissé de 30% entre 2012 et 2014.

Pour plus d'informations, consultez le dossier Motilium (domperidone)

— **H Hospitalier – système – panorama – Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DRESS) (Collection Études et statistiques, 2014) (www.drees.sante.gouv.fr) :**

— Recueil annuel sous la coordination de B. Boisguérin et G. Brilhault pour la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DRESS) : « *Le panorama des établissements de santé – Edition 2014* » publié le 5 mars 2015. Dans son panorama 2014, la DRESS aborde principalement les conditions de travail dans les établissements de santé. Ainsi selon cette étude, alors que « 40% des personnels ne se sentent pas capables de tenir jusqu'à leur retraite », « l'exposition aux risques psychosociaux varie fortement en fonction de la profession exercée en établissement de santé, bien plus que selon le statut de celui-ci (public ou privé) ». Il est alors notamment mis en avant « un sentiment de fierté lié au travail globalement très faible », ou encore une quantité de travail jugée excessive pour plus de la moitié des personnels.



Institut national de la statistique
et des études économiques

Mesurer pour comprendre

- Publication par L'INSEE le 17 avril 2015 d'un rapport relatif à l'emploi dans la fonction publique en 2013.
- La fonction publique hospitalière a vu ses effectifs augmenter en 2013 de 1,7%
- www.insee.fr/fr/publications-et-services/collection.asp?id=1

— L'EMA confirme sa recommandation de suspension d'AMM de génériques développés par GVK Biosciences

- CMUH confirme la suspension des AMM de 700 génériques
- Sept titulaires des AMM des génériques développés par GVK avaient fait appel de la recommandation initiale adoptée en janvier
- une inspection sur le site de la société à Hyderabad (Inde) avait constaté des "irrégularités" dans les documents portant sur leurs études de bioéquivalence
- Lors du réexamen, le CMUH a considéré que les motifs de suspension demeuraient, sauf pour un antihypertenseur commercialisé en Bulgarie Bivolet* (nebivolol) pour lequel les incertitudes ont été levées.
- L'inspection de l'EMA avait mis en évidence des manipulations systématiques des électrocardiogrammes depuis au moins cinq ans. Leur nature systématique, la longue période et le nombre de membres de l'entreprise impliqués avaient conduit l'agence à émettre un "doute sur l'intégrité de la conduite des essais" et sur la "fiabilité des données générées".

— Ibuprofène à haute dose: vers une mise à jour des RCP pour inclure les risques cardiovasculaires (EMA)

- le Groupe de coordination pour les procédures de reconnaissance mutuelles et décentralisées (CMDh) avait décidé de mettre à jour les résumés des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments à base d'ibuprofène afin d'intégrer les risques cardiovasculaires associés à un traitement à haute dose.
- le PRAC a confirmé une faible augmentation du risque de problèmes cardiovasculaires, tels que des infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux (AVC), chez les patients prenant des doses élevées d'ibuprofène (2.400 mg par jour ou plus).
- Le PRAC avait expliqué qu'aucune augmentation du risque cardiovasculaire n'a été observée à des doses allant jusqu'à 1.200 mg par jour

— Avis positif du CMUH pour l'hypocholestérolémiant anti-PCSK9 Repatha*

- Le CMUH a rendu un avis favorable à l'homologation de l'hypocholestérolémiant anti-PCSK9 Repatha* (évolocumab, Amgen).
- Il s'agit du premier avis rendu en Europe pour cette nouvelle classe à fort enjeu où Amgen rivalise avec Sanofi (alirocumab, Praluent*, avec Regeneron) et Pfizer (bococizumab).
- **Mécanisme d'action** La PCSK9, proprotéine convertase subtilisine kexine-9, se fixe aux récepteurs aux LDL, et induit leur dégradation, augmentant ainsi le taux de LDL circulant. Inversement, la neutralisation de PCSK9 va donc favoriser l'expression des récepteurs aux LDL et réduire le LDL circulant.

— Avis positif du CMUH pour

- l'immunothérapie anti-PD-1 Keytruda* (pembrolizumab, Merck & Co) dans le mélanome
- Nivolumab BMS* (Bristol-Myers Squibb) extension d'indication dans le cancer du poumon non à petites cellules (NAPC) épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie chez l'adulte.
- Evotaz* (Bristol-Myers Squibb -BMS), association orale fixe de l'antiprotéase atazanavir (Reyataz*, BMS) et du "booster" cobicistat (Tybost*, Gilead), dans le traitement du VIH-1 en association avec d'autres antirétroviraux chez l'adulte ne présentant pas de mutations connues associées à une résistance à l'atazanavir
- Omidria* (phényléphrine + kétorolac, Omeros) dans le maintien de la mydriase intraopératoire, la prévention de la myose intraopératoire et la réduction de la douleur oculaire aiguë post-opératoire après implantation d'un implant intraoculaire.

— Avis positif du CMUH pour

- Unituxin* (dinutiximab, United Therapeutics) dans le traitement du neuroblastome à haut risque chez l'enfant et l'adolescent de 12 mois à 17 ans qui a préalablement reçu une chimiothérapie d'induction et qui a présenté au moins une réponse partielle, suivie d'un traitement myéloablatif et d'une transplantation autologue de cellules souches. Il doit être administré en association avec un facteur de croissance hématopoïétique, de l'interleukine-2 et de l'isotrétinoïne.
- Ce produit, destiné à traiter une maladie touchant les enfants le plus souvent avant 5 ans, a le statut de médicament orphelin.
- extension d'indication d'Imbruvica* (ibrutinib, Janssen, groupe Johnson & Johnson) dans la macroglobulinémie de Waldenström chez les patients qui ont déjà suivi un traitement ou en première ligne pour ceux qui ne peuvent subir une chimiothérapie.
- **Bortézomib Accord* (Accord Healthcare), générique du traitement du myélome multiple et du lymphome des cellules du manteau Velcade* (Janssen).**

— AMM européenne pour le traitement du cancer du poumon NAPC Zykadia*

- autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe pour l'inhibiteur oral d'ALK Zykadia* (cériitinib) dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (NAPC) ALK+ chez les patients adultes déjà traités par le crizotinib (Xalkori*, Pfizer).
- La protéine *ALK* est un récepteur à tyrosine kinase. Diverses altérations du gène *ALK* peuvent être trouvées dans les cancers. Ainsi, dans le cancer du poumon un remaniement d'*ALK* est observé dans 3 à 5 % des tumeurs.

— Première AMM européenne pour une thérapie cellulaire





- Développé en partenariat avec Holostem et l'université de Modène et de Reggio d'Emilie (Emilie-Romagne), Holoclar* est autorisé dans le traitement du déficit en cellules souches limbiques modéré à sévère, unilatéral ou bilatéral, dû à des brûlures oculaires physiques ou chimiques.
- Holoclar* est un épithélium cornéen humain autologue contenant des cellules souches cultivé ex-vivo. Ressemblant à une lentille de contact, il est conçu à partir d'une biopsie d'une petite partie non endommagée de la cornée (minimum de 1 à 2 mm) puis cultivé en laboratoire.
- Les effets secondaires les plus fréquents constatés dans les essais ont été des défauts épithéliaux et des blépharites. Des hémorragies de la conjonctive dues à la chirurgie ont également été enregistrées ainsi que des glaucomes, en lien avec le traitement par corticoïde qui doit être pris concomitamment

— L'Inca publie un premier référentiel national de réunion de concertation pluridisciplinaire pour les cancers bronchiques

- <http://www.e-cancer.fr/publications/55-recommandations-de-pratique-clinique/839-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules-referentiel-national-de-rbp>
- Le nouveau document, mis en ligne sur le site de l'agence, comprend deux référentiels: un pour les cancers bronchiques non à petites cellules (NAPC), un second pour les cancers bronchiques à petites cellules. Chacun est présenté dans une version de rapport classique et également dans une version interactive à intégrer aux logiciels métiers, notamment pour une utilisation pendant la RCP

IRDES

institut de recherche et de documentation en santé

-  <http://www.irdes.fr/recherche/questions-d-economie-de-lasante/204-la-polymedication-definitions-mesures-et-enjeux.pdf>
-  **La polymédication: définitions, mesures et enjeux**
-  **Revue de la littérature et tests de mesure**
-  Marlène Monégat, Catherine Sermet

IGAS

inspection générale des affaires sociales

— Evaluation médico-économique en santé

— Décembre 2014

— Rapport 2014-066R

— Evaluation de la coordination d'appui aux soins

— Décembre 2014

— Rapport 2014-010R



Organisation
mondiale de la Santé



RAPPORT SUR LA SITUATION MONDIALE
des maladies non transmissibles
2014

« Atteindre les neuf cibles mondiales : une responsabilité partagée »

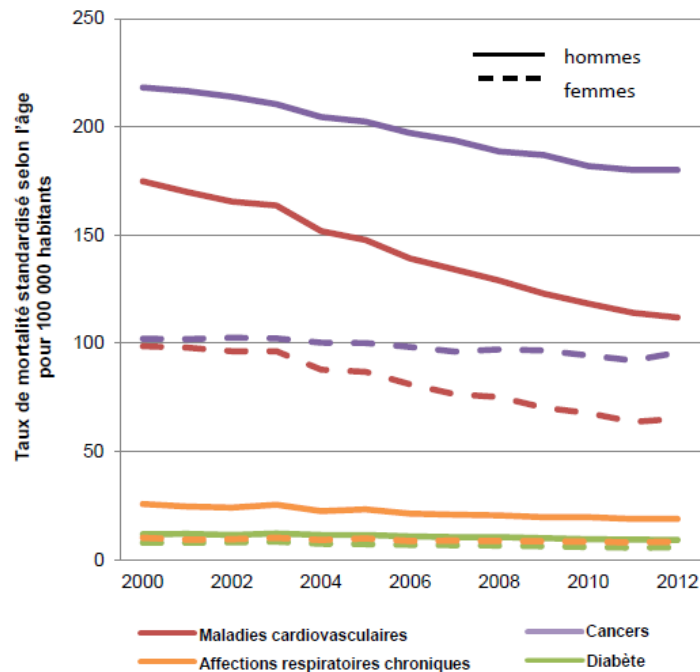
Organisation mondiale de la Santé – Profils des pays pour les maladies non transmissibles (MNT), 2014.

France

Population totale : 63 937 000

Groupe de revenu : Élevé

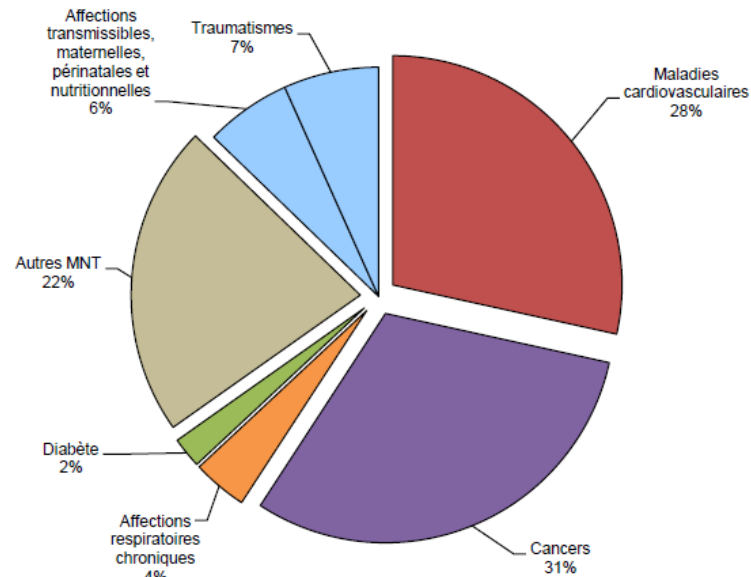
Taux de mortalité standardisés selon l'âge



Pourcentage de la population vivant en zone urbaine : 85.8%

Pourcentage de la population âgée de 30 à 70 ans : 50.3%

Mortalité proportionnelle (% des décès totaux, tous âges confondus, hommes et femmes)



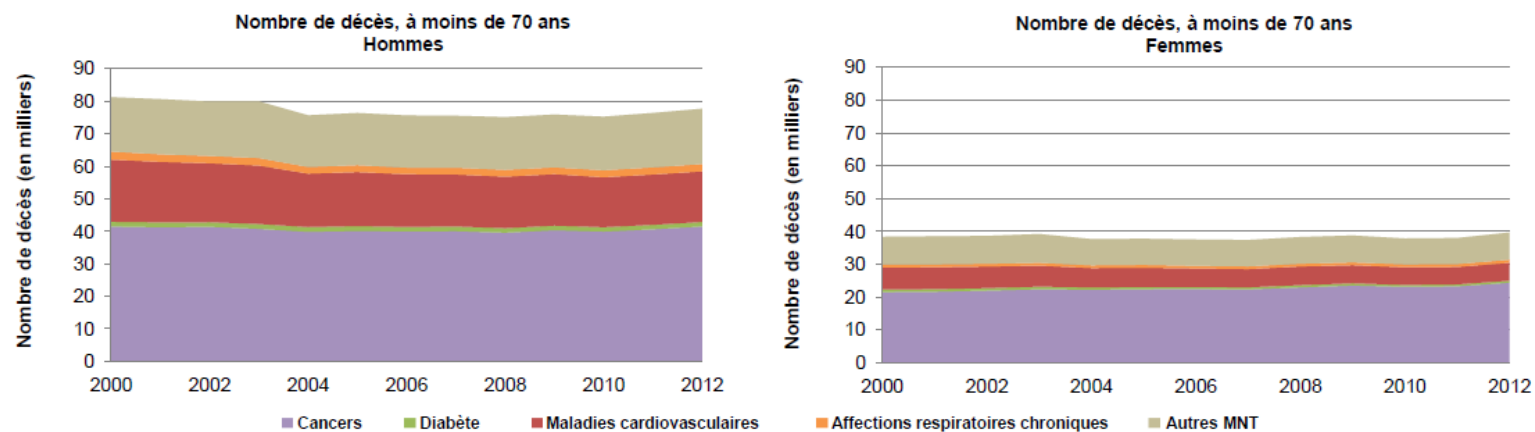
Total des décès : 554,000

On estime que les MNT sont à l'origine de 87% de tous les décès.

Organisation mondiale de la Santé – Profils des pays pour les maladies non transmissibles (MNT), 2014.

Mortalité prématurée due aux MNT

La probabilité de décéder entre 30 et 70 ans de l'une des 4 principales MNT est de 11% .



Organisation mondiale de la Santé – Profils des pays pour les maladies non transmissibles (MNT), 2014.

Facteurs de risque chez l'adulte			
	hommes	femmes	total
Consommation de tabac actuelle (2011)	39%	32%	36%
Consommation totale d'alcool par habitant, en litres d'alcool pur (2010)	17.8	7.1	12.2
Tension artérielle élevée (2008)	33.5%	22.5%	27.7%
Obésité (2008)	19.1%	17.4%	18.2%

Mesures prises par les systèmes nationaux pour lutter contre les MNT	
Dispose d'une unité/d'un service/d'un département opérationnel(le) chargé(e) des MNT au sein du ministère de la santé ou d'une entité équivalente	Oui
Dispose d'une politique, d'une stratégie ou d'un plan d'action opérationnel(le), multisectoriel(le), national(le) sur les MNT qui englobe plusieurs MNT et leurs facteurs de risque communs	Non
Dispose d'une politique, d'une stratégie ou d'un plan d'action opérationnel(le) en vue de lutter contre l'usage nocif de l'alcool	Non
Dispose d'une politique, d'une stratégie ou d'un plan d'action opérationnel(le) en vue de lutter contre la sédentarité et/ou de promouvoir l'exercice physique	Oui
Dispose d'une politique, d'une stratégie ou d'un plan opérationnel(le) afin de réduire la charge du tabagisme	Non
Dispose d'une politique, d'une stratégie ou d'un plan d'action opérationnel(le) en vue de lutter contre la mauvaise alimentation et/ou de promouvoir une alimentation saine	Oui
Dispose de lignes directrices/protocoles/normes nationales aux fondé(e)s sur des bases factuelles pour la prise en charge des principales MNT dans le cadre des soins primaires	DK
Dispose d'un système de surveillance et de suivi des MNT lui permettant de fournir des informations par rapport aux neuf cibles volontaires à l'échelle mondiale	Non
Il existe un registre national des cas de cancer basé sur la population	Oui

DK = Le pays a répondu « je ne sais pas »

