

Saint-Denis, le 29 mai 2007

COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

Compte rendu de la réunion du mardi 27 mars 2007

Etaient présents :

Membres de la Commission nationale de pharmacovigilance :

M. CARON (président)
M. ANDREJAK (vice-président)
M. BALLU (représentant de la Direction Générale de la Santé, membre de droit)
Mme BARBAUD
Mme BAVOUX suppléante de Mme LAINE-CESSAC
M. BONNETERRE
M. BOULU
Mme BOUXIN-METRO (représentant l'INSERM)
Mme BRUNET
M. CARLIER
M. GALEZOWSKI suppléant de M. HANSLIK
M. GIROUD
M. IMBS
M. JACQUES
Mme JOLLIET
Mme JONVILLE-BERA suppléante de Mme AUTRET-LECA
Mme JOUAN-FLAHAULT
M. KANTELIP suppléant de M. MERLE
Mme LEMER MALLE
Mme LILLO LE LOUET suppléante de Mme SGRO
Mme MIREMONT-SALAME suppléante de Mme COSTAGLIOLA
M. MONTASTRUC
M. MUNERA
M. PELLETIER
M. SCHMITT
Mme SGRO
M. VIAL

Laboratoires

GLAXOSMITHLINE

Intitulés des dossiers : Suivi national d'ARIXTRA® (fondaparinux)
Suivi national de ZYBAN® (chlorhydrate de bupropion)

LILLY

Intitulé du dossier : enquête officielle des cas de valvulopathies cardiaques rapportés avec CELANCE® (pergolide)

SERVIER

Intitulé du dossier : MEDIATOR® (chlorhydrate de benfluorex) : mise à jour des données de pharmacovigilance, résultats de la réévaluation du bénéfice/risque et résultats de l'étude d'utilisation

GESTION DES CONFLITS D'INTERETS

Aucune situation de conflit d'intérêt important, susceptible de faire obstacle à la participation des experts à la délibération, n'a été identifiée ni déclarée au cours de la séance de la Commission nationale de pharmacovigilance du 27 mars 2007.

TABLE DES MATIERES

I - ADOPTION DU COMPTE RENDU DE LA SEANCE DU 30 JANVIER 2007	4
II – MEDIATOR® (CHLORHYDRATE DE BENFLUOREX) : MISE A JOUR DES DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE, RESULTATS DE LA REEVALUATION DU BENEFICE/RISQUE ET RESULTATS DE L'ETUDE D'UTILISATION	5
III – ENQUETE OFFICIELLE SUR LES CAS DE VALVULOPATHIES CARDIAQUES RAPPORTEES AVEC CELANCE® (PERGOLIDE).....	9
IV – SUIVI NATIONAL DE ZYVOXID® (LINEZOLID) : PRESENTATION DE L'ETUDE DE PHASE III A5951060	11
V – SUIVI NATIONAL DE ZYBAN® (CHLORHYDRATE DE BUPROPION).....	14
VI - SUIVI NATIONAL D'ARIXTRA® (FONDAPARINUX).....	17

I - ADOPTION DU COMPTE RENDU DE LA SEANCE DU 30 JANVIER 2007

Le compte rendu de la séance du 30 janvier 2007 a été adopté par consensus sans modification notable.

II -MEDIATOR® (CHLORHYDRATE DE BENFLUOREX) : MISE A JOUR DES DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE, RESULTATS DE LA REEVALUATION DU BENEFICE/RISQUE ET RESULTATS DE L'ETUDE D'UTILISATION

1 – Introduction

Nom commercial	MEDIATOR®
DCI	Chlorhydrate de benfluorex
Formes pharmaceutiques	Comprimé péliculé à 150 mg
Classe pharmacologique	Hypolipidémiant
Procédure d'enregistrement	Procédure nationale
Titulaire de l'AMM	Laboratoires Servier

Date de passage en Comité technique de pharmacovigilance : 13 mars 2007

Passage en Commission nationale de pharmacovigilance à la demande du Comité technique de pharmacovigilance

Nom du rapporteur : Centre Régional de pharmacovigilance (CRPV) de Besançon

MEDIATOR® (chlorhydrate de benfluorex) a obtenu une AMM lors d'une procédure nationale d'enregistrement en 1974, modifiée en 1987 et 1990. Les indications actuelles sont :

- adjuvant du régime adapté dans les hypertriglycéridémies ;
- adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale.

Ce médicament est commercialisé en France depuis 1976.

2 – Contexte

En décembre 2004, la notification de plusieurs cas d'effets indésirables, pouvant évoquer un effet de type amphétaminique avec MEDIATOR®, a conduit à une actualisation des données relatives aux effets indésirables neuro-psychiatriques observés avec cette spécialité. Par ailleurs, la notification d'un cas d'hypertension artérielle pulmonaire, rapportée lors du Comité Technique du 8 mars 2005, a justifié une extension de l'enquête aux hypertensions artérielles pulmonaires (HTAP).

Les résultats de cette enquête officielle ont été présentés par le CRPV de Besançon au Comité Technique de Pharmacovigilance le 07 juin 2005 et à la Commission Nationale de Pharmacovigilance le 29 novembre 2005. La Commission avait demandé la réévaluation de la balance bénéfice/risque de Médiator®, une étude d'utilisation/prescription, une étude expérimentale sur un modèle animal permettant d'étudier le potentiel du benfluorex à engendrer des HTAP et une étude au niveau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) afin d'identifier un éventuel problème de pharmacodépendance. La réalisation de cette dernière étude n'a pas été jugée immédiatement nécessaire à cette étape de l'évaluation du dossier en raison du fondement théorique de cette demande (substance de type amphétaminique) et de l'absence d'un signal clairement identifié dans les données notifiées.

Les données disponibles ont été présentées au Comité technique de pharmacovigilance du 13 mars 2007 puis à la Commission nationale de pharmacovigilance du 27 mars 2007.

3 - Actualisation de l'enquête de pharmacovigilance sur les HTAP et les troubles neuropsychiatriques

Le CRPV de Besançon a actualisé les données de pharmacovigilance du benfluorex concernant les HTAP et les effets indésirables neuropsychiatriques. Concernant les effets neuro-psychiatriques, 39 cas avaient été notifiés jusqu'à novembre 2005 auxquels s'ajoutent 4 nouveaux cas : 1 cas de dépression, 1 cas d'agitation et 2 cas de délire. Concernant les cas de délire, le premier concerne une femme de 33 ans sans antécédent psychiatrique, traitée par MEDIATOR® 3 comprimés par jour puis 2 comprimés par jour pendant 5 mois, qui a présenté sous traitement un délire de persécution avec confusion, traité par ZYPREXA®, TERCIAN® et XANAX®, d'imputabilité douteuse. Le deuxième cas de délire concerne un homme de 31 ans, avec psychose chronique, traité par MEDIATOR® 2 comprimés par jour pendant 3 ans, qui a présenté un délire avec agressivité, régressif à l'arrêt du traitement, d'imputabilité douteuse.

Concernant les HTAP, 3 nouveaux cas potentiels ont été notifiés et ont fait l'objet d'une expertise :

- Le premier cas concerne une femme de 50 ans avec un indice de masse corporelle (IMC) à 38kg/m², un diabète de type 2, une hypothyroïdie et une HTA, traitée par MEDIATOR® 3 comprimés par jour de 2000 à 2003. En 2003, apparaît une dyspnée d'aggravation progressive. En octobre 2005, une HTAP pré-capillaire est mise en évidence et est jugée moyennement sévère avec une pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) à 79 mmHg. Une origine multifactorielle est évoquée car, à la prise de benfluorex, s'ajoutent une obésité et un déficit ventilatoire restrictif sur paralysie de la coupole diaphragmatique droite. L'expertise conclut à une HTAP idiopathique ;
- Le deuxième cas concerne une femme de 51 ans avec un IMC de 41 kg/m², avec un syndrome d'apnée du sommeil, une BPCO post-tabagique, un diabète de type 2 et des antécédents de phlébite. Cette patiente, traitée par MEDIATOR® durant 3 mois 10 ans auparavant, présente en décembre 2006 une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) à 60 mmHg avec à la scintigraphie pulmonaire des séquelles minimales post-emboliques. L'expertise conclut à une possible HTAP idiopathique, mais, en l'état et compte tenu de la chronologie, les pathologies associées et les données sont insuffisantes pour retenir ce dossier.
- Le troisième cas concerne une femme de 58 ans avec un IMC à 49 kg/m², un diabète de type 2 et une HTA. Cette patiente, traitée par MEDIATOR® pendant 10 ans, présente en décembre 2006 une PAPm à 46 mmHg. L'expertise considère que l'HTAP idiopathique est possible mais que le dossier est beaucoup trop succinct pour permettre de statuer.

Par ailleurs, un cas de valvulopathie a été notifié au CRPV de Toulouse.

Les conclusions de l'enquête concernant les troubles neuro-psychiatriques ne sont pas modifiées par les données additionnelles. Elles confirment la réalité de la survenue de confusions sous MEDIATOR® et la nécessité de détailler dans la rubrique « Effets indésirables » du RCP, le terme de confusion, comme cela a été proposé à la Commission nationale du 29 novembre 2005.

Le nombre de cas notifiés d'HTAP idiopathiques, après expertise et prise en compte des nouveaux cas d'HTAP rapportés depuis 2005, est de 3, soit 1 cas pour 41 841 426 boîtes vendues ou 1 cas pour 17 204 533 mois de traitement. L'incidence naturelle l'HTAP idiopathique est quant à elle de 1 à 2 cas par million et par an. Ainsi, selon l'avis du rapporteur et compte tenu de l'incidence naturelle des HTAP idiopathiques, le nombre de cas d'HTAP d'allure idiopathique retrouvés dans l'enquête ne constitue pas un signal significatif de toxicité du MEDIATOR® dans la classe organe cardiovasculaire.

4 - Etude expérimentale sur un modèle animal permettant d'étudier le potentiel du benfluorex à engendrer des HTAP

Concernant le projet de modèle expérimental chez l'animal, le laboratoire a déposé un projet d'étude chez le rat Fawn-hooded, modèle génétique susceptible de développer spontanément une HTAP (accélérée par l'hypoxie). Après analyse de ce projet d'étude, les conclusions rendues par le groupe de travail préclinique de la Commission d'AMM ont été qu'il n'existe pas de modèle expérimental animal adapté à la question posée.

5 - Revue des données d'efficacité. Conclusion du groupe DEUG

Le Département de l'évaluation thérapeutique des demandes d'AMM de l'Afssaps a présenté aux membres de la Commission nationale de pharmacovigilance une revue des données d'efficacité de MEDIATOR®, reflet des conclusions du Groupe de Travail Diabétologie/ Endocrinologie/ Urologie/ Gynécologie (GT DEUG) de la Commission d'AMM.

L'AMM de MEDIATOR® a été octroyée en plusieurs étapes, en 1987 pour les hypertriglycéridémies et en 1990 pour le diabète.

Action hypolipémiante

Le mécanisme d'action sur les lipides est difficile à préciser malgré les données soumises. *In vitro*, le benfluorex inhiberait la synthèse des acides gras entraînant une baisse des triglycérides (TG). *In vivo* chez l'animal, le benfluorex inhiberait l'acyl-coenzyme A cholestérol : acyltransférase (ACAT), mais le retentissement clinique n'est pas démontré (pas de baisse du LDL-cholestérol) de même que l'effet indépendant de la prise alimentaire.

Dix études cliniques ont été soumises :

- six études versus placebo réalisées entre 1978 et 2006 (au total 394 patients), anciennes à l'exception de l'étude Moulin. Méthodologiquement, il y a un faible nombre de patients, une grande variabilité de la dyslipidémie selon les études et le LDL-cholestérol n'est pas toujours disponible. Dans l'étude Moulin, la plus récente, on observe une diminution de 7% des TG et de 6% du LDL-cholestérol ;

- quatre études versus produits de référence, les fibrates, comprenant au total 163 patients avec une dyslipidémie (IIa, IIb et IV).

Une méta-analyse de l'efficacité de MEDIATOR[®] sur les TG a été réalisée ; elle comporte 6 études (Louvet, Tomassi, Moulin, Velusi, Del Prato et Biancchi), d'effectif varié de 10 à 242 patients, contre placebo avec tirage au sort. L'efficacité du benfluorex est très modeste sur les TG et non démontrée sur les autres paramètres lipidiques.

Action hypoglycémiant

Plusieurs mécanismes d'action sont évoqués : effet insulino-sensibilisateur chez l'Homme avec effet sur les transporteurs de glucose, effet direct sur le foie et réduction du contenu musculaire en TG.

Les études analysées en 1990, lors de la validation de l'indication dans le diabète sont anciennes: 3 études *versus* placebo où l'on observe une diminution de l'HbA1c de 0,8% (Tomassi) sous régime seul, de 0,9% sous régime seul et sulfamide (Velussi) et de 1,7% (Louvet) sous MEDIATOR[®] et sulfamide *versus* placebo et sulfamide. Une étude plus récente (1998), l'étude de Del Prato *versus* placebo et *versus* metformine montre une baisse de 0,86% entre le groupe placebo et le groupe benfluorex mais la qualité de tous ces essais est médiocre.

Finalement, l'étude Moulin est la plus récente. Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée en double aveugle de 18 semaines qui étudie l'efficacité et la sécurité d'emploi de 450 mg/jour de benfluorex *versus* placebo chez 325 patients diabétiques de type 2 en surpoids (IMC entre 25 et 40 kg/m²) mal équilibrés (HbA1c entre 7 et 10%) par un sulfamide à dose maximale tolérée depuis au moins 2 mois et intolérants ou ayant une contre-indication à la metformine. Trois sous-groupes ont été définis : HbA1c > 8%, âge > 65 ans et clairance de la créatinine < 80 ml/min. Cette étude comporte 2 phases : une période en double aveugle de 18 semaines pour démontrer la supériorité du benfluorex *versus* placebo sur l'HbA1c et une période en ouvert de 16 semaines centrée sur le profil de sécurité à long terme en association à un sulfamide ou à l'acarbose.

Les résultats ont montré une diminution de l'HbA1c de 0,82% dans le groupe benfluorex par rapport à la valeur de base et de 1% par rapport au placebo (p < 0,001). Cette baisse est significative dès la quatrième semaine et est maintenue jusqu'à 6 mois. On observe également une diminution significative de la glycémie à jeun dès la quatrième semaine sous benfluorex par rapport au placebo. Il existe une perte de poids respectivement de 1,3 kg et de 0,7 kg sous benfluorex et placebo avec une efficacité sur l'HbA1c indépendante de l'évolution pondérale. La baisse de l'HbA1c sous benfluorex par rapport à la valeur de base est plus importante pour les patients dont l'HbA1c de base est > 8% par rapport aux patients dont l'HbA1c ≤ 8%. Lors de la phase en ouvert, l'effet est reproductible dans le groupe initialement traité par placebo.

Au total, l'étude est conforme aux recommandations pour le développement des antidiabétiques oraux (EMEA 2002), et l'effet hypoglycémiant est notable avec une diminution de l'HbA1c de 1% *versus* placebo. Ces résultats sont par ailleurs cohérents avec les études antérieures. L'efficacité en seconde intention en association à un sulfamide semble donc démontrée et ceci indépendamment de la perte de poids, mais les experts ont soulevé des réserves méthodologiques. Par ailleurs, l'efficacité en prévention primaire et secondaire des complications de l'athérosclérose n'est pas démontrée.

En conclusion, le GT DEUG de la Commission d'AMM propose le retrait de l'indication de MEDIATOR[®] dans les dyslipidémies par insuffisance d'efficacité avec maintien de l'indication « adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale » dans l'attente de la soumission de résultats complémentaires d'études en cours devant permettre de positionner plus précisément ce produit dans l'arsenal thérapeutique du diabète de type 2.

6 – Résultats de l'étude de prescription/utilisation

Les laboratoires Servier ont présenté aux membres de la Commission les résultats de l'étude de prescription basée sur l'exploitation de l'observatoire Thalès. Deux périodes de 1 an ont été analysées : mai 2004 à mai 2005 et mai 2005 à mai 2006. Il apparaît que 80,3% des prescriptions de MEDIATOR[®] en 2004-2005 et 80,5% en 2005-2006 sont réalisées dans le cadre de l'AMM chez des patients dyslipidémiques et/ou diabétiques, et qu'environ 11% des prescriptions concernent des patients obèses, hors du cadre de l'AMM (11,5% en 2004-2005 et 10,7% en 2005-2006). Ces taux restent donc stables au cours du temps. Par ailleurs, il n'y a pas de saisonnalité des prescriptions, qu'elles soient destinées aux obèses seulement ou à l'ensemble des patients. Enfin, sur les deux périodes, le profil des patients concernés reste stable (âge, sexe, IMC).

7 - Discussions de la Commission nationale de pharmacovigilance

Les membres de la Commission considèrent que le libellé de l'indication retenue par le GT DEUG dans le diabète n'est ni clair, ni conforme aux données des études cliniques. Ils ont d'autre part tenu à souligner que les laboratoires SERVIER n'ont pas déposé de demande de renouvellement de l'AMM de benfluorex en Espagne et en Italie. Ils estiment par ailleurs nécessaire, par rapport à une efficacité du produit jugée modeste

par certains membres de la commission nationale, et établie sur un critère principal (baisse de l'HdA1c) dans la seule étude méthodologiquement acceptable (étude Moulin), de tenir compte dans la réévaluation du rapport bénéfice risque du MEDIATOR[®] : i) du métabolisme du benfluorex, conduisant à la formation d'un dérivé fenfluraminique, ii) de ses effets indésirables neuropsychiatriques, iii) des rares cas d'HTAP et de valvulopathies notifiés ou décrits pouvant faire évoquer un problème qualitatif similaire à celui ayant amené au retrait du marché des anorexigènes fenfluraminiques sérotoninergiques, iv) d'une utilisation du produit essentiellement en France (88% des ventes). Certains membres de la Commission nationale ont par ailleurs tenu à faire connaître leur opinion en se prononçant pour un rapport bénéfice/risque défavorable du MEDIATOR[®]. Ce dossier sera présenté en Commission d'AMM le 5 avril 2007.

Mise à disposition par l'Afssaps d'information complémentaire, disponible au moment de la publication de ce compte rendu :

La Commission d'autorisation de mise sur le marché réunie le 5 avril 2007 a émis les propositions suivantes :

1. Avis favorable à la mention des effets indésirables neuropsychiatriques tels que proposés par la Commission nationale de pharmacovigilance au niveau de la rubrique 4.8. "Effets indésirables" du RCP et de la notice : « troubles de fonctions cognitives: désorientation temporo-spatiale, troubles du comportement : agitation, délire, troubles de la perception (hallucinations) ».

2. Avis DEFAVORABLE au maintien de l'indication : « Adjuvant au régime adapté dans les hypertriglycéridémies ». L'efficacité pour la prévention primaire et secondaire des complications de l'athérosclérose n'est pas prouvée, les données soumises ne montrant en effet qu'une efficacité très modeste et inconstante sur les triglycérides et une absence d'efficacité sur les autres paramètres lipidiques tels que le LDL-cholestérol.

Le maintien de cette indication pourrait conduire à une perte de chance pour les patients puisqu'il existe des hypolipémiants plus efficaces sur les paramètres lipidiques et en particulier les triglycérides, ces hypolipémiants ayant démontré par ailleurs une efficacité en termes de prévention cardiovasculaire.

3. Avis FAVORABLE au maintien de l'indication : « Adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale » dans son libellé actuel.

Néanmoins, aucune conclusion définitive ne peut être portée sur cette efficacité compte tenu de certaines réserves émises sur la méthodologie de l'étude MOULIN, étude pivot dans cette indication. De plus, dans l'attente des résultats d'une autre étude en cours sur les paramètres glucidiques (en association avec d'autres antidiabétiques oraux), aucun motif de protection de la santé publique ne s'oppose à ce que l'indication telle que libellée soit maintenue.

4. Compte tenu des éléments versés dans le dossier de réévaluation, proposition d'inspection de l'essai clinique MOULIN.

5. Les membres de la commission d'AMM souhaitent qu'une communication soit faite sur l'usage hors AMM de ce médicament.

En conséquence, dans le cadre de la procédure contradictoire, un projet de modification de l'AMM du médicament MEDIATOR[®] a été adressé aux laboratoires SERVIER.

III – ENQUETE OFFICIELLE SUR LES CAS DE VALVULOPATHIES CARDIAQUES RAPPORTEES AVEC CELANCE® (PERGOLIDE)

1 – Introduction

Nom commercial	CELANCE®
DCI	Pergolide
Formes pharmaceutiques	0,05 mg, comprimé sécable 0,25 mg, comprimé sécable 1 mg, comprimé sécable
Classe pharmacologique	Antiparkinsonien dopaminergique
Procédure d'enregistrement	Procédure nationale
Titulaire de l'AMM	Laboratoires Lilly

Nom du(des) rapporteur : CRPV de Toulouse

Le Centre Régional de Pharmacovigilance de Toulouse, en charge de l'enquête officielle de pharmacovigilance sur les valvulopathies cardiaques sous pergolide (CELANCE®) a présenté les données actualisées concernant ce dossier.

Pergolide (CELANCE®) est un agoniste dopaminergique dérivé de l'ergot de seigle utilisé dans le traitement de la maladie de Parkinson.

2 – Contexte

En novembre 2004, des cas de valvulopathies cardiaques rapportées sous pergolide ont conduit à procéder à une réévaluation du rapport bénéfice/risque de ce médicament. Cette réévaluation a conclu à la nécessité de modifier le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de CELANCE avec notamment : une restriction de l'indication aux seuls patients n'ayant pas répondu aux autres traitements agonistes dopaminergiques,

- une modification des modalités de prescription, avec une instauration de traitement limitée aux neurologues,
- la recommandation de ne pas dépasser la posologie de 5 mg/j,
- l'ajout de contre-indications chez les patients présentant une valvulopathie cardiaque ou ayant des antécédents de fibrose
- une modification des modalités d'instauration et de suivi du traitement avec la réalisation d'un bilan cardiovasculaire, incluant une échographie cardiaque, à pratiquer avant toute initiation de traitement, et à renouveler 6 mois après l'instauration du traitement et tous les 6 à 12 mois durant la période de traitement chez tous les patients traités

Les professionnels de santé concernés (médecins généralistes, neurologues et cardiologues) ont été informés de ces changements par l'envoi d'une lettre en janvier 2005.

3 - Présentation du Rapporteur

Afin de mesurer l'impact des modifications du RCP, le CRPV de Toulouse a présenté un bilan des cas rapportés depuis ces modifications.

- Observations de la Base Nationale de pharmacovigilance rapportées entre janvier 2005 et février 2007 : au 2 février 2007, 44 cas de valvulopathies ont été rapportées au système national de Pharmacovigilance. Elles concernent 27 hommes et 17 femmes d'âge moyen 65 ans, traités par 2,6 mg par jour, en moyenne, de pergolide (extrêmes 0,3 à 6 mg par jour), avec un délai moyen de survenue par rapport au début du traitement par pergolide de 3,2 ans. Les tableaux cliniques sont hétérogènes avec, dans 28 cas, l'atteinte d'au moins deux valvules et une atteinte tricuspidiennne dans 17 cas. Dans 27 cas, il n'existait aucune symptomatologie fonctionnelle. L'évolution n'est connue que dans 7 cas : dans 6 cas, elle a été favorable après l'arrêt du pergolide ; dans 1 cas, l'effet indésirable a conduit à un remplacement valvulaire mitro-aortique et à une plastie tricuspidiennne.
- Observations rapportées au laboratoire Lilly en France : entre le 1er janvier 2005 et le 7 février 2007, 21 observations ont été notifiées directement à la firme. Elles présentent globalement les mêmes caractéristiques que celles notifiées au système national de Pharmacovigilance.
- Observations rapportées au niveau mondial : 124 cas de valvulopathies sous pergolide ont été rapportés au laboratoire Lilly entre le 1^{er} novembre 2004 et le 7 février 2007. 42% de ces notifications concernent la France.

Il convient de souligner qu'en France, en février 2007, aussi bien pour les données des CRPVs que pour les données de la firme, aucune observation de valvulopathie impliquant un traitement par pergolide qui aurait débuté depuis la lettre d'information de janvier 2005 n'a été notifiée.

Concernant les chiffres de vente, depuis 2004, la prescription de pergolide a été divisée par plus de 2 en France.

Une étude, réalisée par la CNAM TS Midi-Pyrénées à la demande du CRPV de Toulouse, permet de penser qu'il n'existe pas de mésusage du produit.

Enfin, plusieurs études pharmacoépidémiologiques ont été publiées depuis début 2005 et confirment la relation entre la prise du pergolide et la survenue de valvulopathies cardiaques.

4 - Présentation des laboratoires Lilly

Les laboratoires Lilly ont présenté les résultats d'une enquête conduite auprès de 244 neurologues de 12 pays européens, dont 21 français, entre septembre et octobre 2005. Il ressort notamment de cette enquête que 94,2 % des neurologues ont bien été informés des modifications du RCP, que 58,3 % ne prescrivent pergolide qu'en seconde intention, que 76,7 % des neurologues font un suivi cardiovasculaire au cours du traitement, que 75,4% arrêtent pergolide en cas d'apparition d'une atteinte valvulaire, et que 55% utilisent des posologies inférieures 0 5 mg/j.

5 - Discussion de la Commission nationale de pharmacovigilance

Il a été souligné que l'imputabilité des cas rapportés au pergolide, difficile à établir, n'avait pas été réalisée, et qu'il est vraisemblable qu'un certain nombre de ces cas ne répondent pas aux critères des valvulopathies aux alcaloïdes de l'ergot de seigle, tels que définis par les experts de la Mayo Clinic.

Un éventuel futur retrait de marché américain de pergolide a été évoqué. Aux Etats-Unis, le pergolide peut être prescrit en première intention. Interrogés sur la situation américaine, les laboratoires Lilly ont signalé que c'étaient les Laboratoires Valeant qui étaient titulaires et exploitants de l'autorisation de mise sur le marché aux USA et qu'ils ne disposaient donc pas d'information sur les données de prescription et le nombre de cas rapporté dans ce pays.

6 – Conclusion de la Commission nationale de pharmacovigilance

En France, en février 2007, toutes les observations notifiées sont des observations anciennes, survenues chez des patients ayant débuté un traitement avec pergolide avant la lettre d'information aux prescripteurs de janvier 2005 et qui concernent des valvulopathies au sens large (absence d'étude d'imputabilité). Ainsi, il n'existe pas de signal nouveau de pharmacovigilance. Bien qu'il ne semble pas exister de mésusage concernant l'utilisation du pergolide en France, il apparaît nécessaire de mettre en place un suivi afin de mieux cerner la réalité de la prescription du pergolide et de confirmer l'absence de mésusage. Plusieurs centres régionaux de pharmacovigilance pourraient participer à ce suivi, impliquant les caisses d'assurance maladie, dont ceux de Toulouse, Amiens et Nantes. Les membres de la Commission Nationale de Pharmacovigilance ont, à l'unanimité, approuvé ces conclusions.

Mise à disposition par l'Afssaps d'information complémentaire, disponible au moment de la publication de ce compte rendu :

Le 29 mars 2007, les autorités de santé américaines ont annoncé que les laboratoires titulaires des AMM retiraient du marché américain les spécialités contenant du pergolide (cf. Communiqué de presse de l'Afssaps du 30 mars 2007).

IV – SUIVI NATIONAL DE ZYVOXID® (LINEZOLIDE) : PRESENTATION DE L'ETUDE DE PHASE III A5951060

1 - Introduction

Nom commercial	ZYVOXID®
DCI	Linézolide
Formes pharmaceutiques	100 mg/5 ml suspension buvable 2 mg/ml solution pour perfusion 400 mg comprimé pelliculé 600 mg comprimé pelliculé
Classe pharmacologique	Antibiotique de synthèse de la classe des oxazolidinones
Procédure d'enregistrement	Reconnaissance mutuelle (Royaume-Uni comme pays membre de référence)
Titulaire de l'AMM	Laboratoires Pfizer

Passage en Commission nationale de pharmacovigilance par autosaisine du 31 janvier 2007
Nom du rapporteur : CRPV d'Amiens

Le linézolide est un antibiotique de synthèse appartenant à la classe des oxazolidinones. ZYVOXID® est autorisé en France, depuis août 2001, selon une procédure de reconnaissance mutuelle (Royaume-Uni, état membre de référence) et est commercialisé depuis décembre 2001.

ZYVOXIDest indiqué dans le traitement des pneumonies nosocomiales, des pneumonies communautaires et des infections compliquées de la peau et des tissus mous.

La durée maximale du traitement, recommandée dans le résumé des caractéristiques du produit, est de 28 jours.

2 - Contexte

Un suivi national a été mis en place en 2003, sous la responsabilité du CRPV d'Amiens, à la suite de la notification d'un cas d'acidose lactique d'évolution fatale et de cas d'anémies sévères associées à un mésusage (durée prolongée, indications hors AMM).

Le dernier bilan des données actualisées de ce suivi national de pharmacovigilance a été présenté en Commission nationale de pharmacovigilance en janvier 2007.

Lors de cette présentation, les résultats d'une étude de phase III, à l'époque en cours d'évaluation au niveau européen et montrant un excès de mortalité dans le bras linézolide, ont été évoqués.

Compte-tenu des calendriers européens d'évaluation, les membres de la Commission nationale avaient alors regretté de ne pas avoir eu la possibilité de disposer de l'intégralité des données de cette étude. Par conséquent, la Commission avait souligné qu'elle ne pouvait pas rendre un avis définitif sur ces résultats. Elle avait souhaité recevoir rapidement ces données, ainsi que le rapport d'évaluation du rapporteur européen de ce dossier.

3- Etude de phase III (A5951060)

Ce nouveau passage en Commission nationale de pharmacovigilance a donc pour objet de présenter et discuter plus en détails les résultats de cette étude de phase III (étude A5951060).

Schéma de l'étude

L'étude A5951060 est une étude de phase III réalisée en ouvert, randomisée, multinationale et contrôlée *versus* vancomycine/oxacilline/dicloxacilline dans le traitement d'infections de la peau et des tissus mous à pathogène Gram positif sur cathéter intravasculaire.

Objectifs de l'étude

Primaire : étude de non-infériorité du linézolide par rapport à des comparateurs, dans des infections de la peau et des tissus mous à bactéries Gram positif sur cathéter intravasculaire

Secondaires : efficacité clinique, éradication bactériologique, localisation à distance de surinfections à *Staphylococcus aureus* dans les cas où l'infection a été documentée à cette bactérie.

Traitements

Les patients ont été traités soit par linézolide, soit par vancomycine. Dans le bras comparateur, la vancomycine a été administrée jusqu'à l'identification du pathogène en cause et l'évaluation de sa sensibilité. Si la bactérie identifiée était un *Staphylococcus aureus* méticilline résistant, la vancomycine était poursuivie ; s'il s'agissait d'une bactérie Gram positif sensible à la méticilline, la vancomycine était remplacée par l'oxacilline ; s'il s'agissait d'un staphylocoque coagulase négative sensible à la méticilline, le traitement reposait alors sur la dicloxacilline.

Par ailleurs, un traitement par aztréonam et/ou aminoside était possible dans les 2 bras de l'étude si une infection à bactérie Gram négatif était découverte de façon concomitante.

Enfin, si seules une bactérie Gram négatif ou des levures étaient documentées bactériologiquement, les patients étaient sortis de l'étude.

Résultats

Au total, 726 patients (363 dans chaque bras) ont été inclus dans l'étude, dont 50 % étaient en réanimation ou unités de soins intensifs cardiologiques (USIC) et plus de 25 % étaient sous ventilation mécanique. De plus, 96 % des patients étaient porteurs d'un cathéter veineux central.

Les caractéristiques des 2 groupes à l'inclusion étaient comparables (âge, genre, race, ventilation mécanique...).

Un arrêt prématuré de l'étude a été rapporté pour respectivement 170 patients sous linézolide (47 %) et 163 patients sous comparateur (45 %) dont 48 (13 %) et 25 (7 %) en raison de la survenue d'événements indésirables (EI).

Davantage de patients du groupe linézolide ont présenté des EIs graves (33,6 % *versus* 25,9 %). Les EIs les plus fréquents dans le groupe linézolide étaient des sepsis, diarrhées et nausées. Par ailleurs, 6 défaillances multiviscérales (1 sous comparateur) et 4 chocs septiques (aucun dans le groupe comparateur) ont été rapportés.

Analyse de la mortalité

Un total de 136 décès a été rapporté dans cette étude : 78 dans le groupe linézolide (21,5 %) et 58 dans le groupe comparateur (16 %).

	Linézolide	Comparateur	Risque relatif
Sous traitement	10	4	2,74 (0,74 – 7,58)
Sous traitement + dans les 7 jours suivant l'arrêt	43	22	1,91 (1,14 – 3,20)
Sous traitement + dans les 14 jours suivant l'arrêt	49	31	1,59 (1,015 – 2,50)
Sous traitement + dans les 28 jours suivant l'arrêt	60	41	1,52 (1,02 – 2,26)
Jusqu'à 84 jours	78	58	1,41 (1,006 – 1,99)

La différence entre les groupes est surtout notable en cours de traitement et pendant les 7 jours qui suivent l'arrêt.

Les taux de mortalité sont similaires chez les patients présentant une infection exclusivement à Gram positif mais sont plus élevés dans le bras linézolide chez les patients porteurs, soit d'un germe Gram négatif de façon isolée, soit d'une infection mixte Gram positif et Gram négatif, soit sans pathogène identifié à l'état initial.

De même, davantage de patients chez qui une infection à Gram négatif est apparue en cours d'étude sont décédés.

La recherche d'autres facteurs associés à cet excès de mortalité montre notamment que :

- la présence d'une éventuelle corticothérapie n'a pas de rôle significatif,
- une diminution plus marquée des polynucléaires neutrophiles est observée dans le groupe linézolide (baisse plutôt « attribuée à l'efficacité anti-infectieuse »).

Les principales causes de décès sont d'origine infectieuse et cardiorespiratoire. Le déséquilibre entre les 2 groupes est surtout observé pour les causes infectieuses (8,5 % sous linézolide et 5,8 % sous comparateur).

Discussion et conclusions sur l'étude de phase III (A5951060)

Cette étude révèle que les taux de mortalité sont similaires chez les patients présentant une infection exclusivement à Gram positif à l'instauration du traitement, mais sont plus élevés dans le bras linézolide dans les autres situations (infection à bactérie Gram négatif, infection mixte à Gram positif et Gram négatif, infection sans pathogène identifié à l'état initial). Par ailleurs, les patients traités par linézolide ont développé davantage d'infection à bactéries Gram négatif sous linézolide et sont plus souvent décédés de ces infections.

Il est à noter que selon des résultats d'études *in vitro*, il n'existe pas d'antagonisme entre le linézolide, l'aztréonam, l'amikacine, la piperacilline, la ciprofloxacine et le méropénem.

4 – Conclusions européennes sur les résultats de l'étude de phase III (A5951060)

L'évaluation européenne des résultats de cette étude clinique a conduit à de nouvelles recommandations pour la prescriptions de ZYVOXID® :

Dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous, le linézolide doit être utilisé uniquement lorsque l'infection a été microbiologiquement documentée à bactérie Gram positif sensible. De plus, en cas d'infection bactérienne compliquée de la peau et des tissus mous à Gram positif associée à une infection à Gram négatif documentée ou suspectée, le linézolide ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique. Dans de telles circonstances, un traitement couvrant les germes Gram négatif doit être initié de façon concomitante.

Dans le traitement des pneumonies nosocomiales et de pneumonies communautaires, le linézolide est indiqué lorsqu'elles sont documentées ou suspectées à bactéries Gram positif sensibles. Un traitement spécifique des germes Gram négatif doit être initié de façon concomitante si un germe Gram négatif est documenté ou suspecté.

Ces nouvelles modalités de prescription viennent de faire l'objet d'une modification du résumé des caractéristiques du produit (RCP) des spécialités ZYVOXID®, au niveau des rubriques 4.1 (Indications thérapeutiques), 4.4 (Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi) et 5.1 (Propriétés pharmacodynamiques).

De plus, ces modifications de RCP seront accompagnées de l'envoi d'une lettre aux professionnels de santé les informant des nouvelles modalités de prescription.

5 - Conclusion de la commission nationale

Au vu des résultats de l'étude présentés, la Commission nationale de pharmacovigilance est en accord avec les conclusions de l'évaluation européenne et a pris note des modifications de RCP et de l'envoi d'une lettre aux professionnels de santé.

Mise à disposition par l'Afssaps d'information complémentaire, disponible au moment de la publication de ce compte rendu :

Les modifications de RCP ont été accompagnées de l'envoi d'une lettre aux professionnels de santé, intitulée « Résultats d'une étude clinique menée chez des patients présentant une septicémie à Gram positif sur cathéter conduisant à une restriction d'indication dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous ». Cette lettre, informant sur les nouvelles modalités de prescription, a été mise en ligne sur le site Internet de l'Afssaps le 3 avril 2007.

V – SUIVI NATIONAL DE ZYBAN® (CHLORHYDRATE DE BUPROPION)

1 – Introduction

Nom commercial	ZYBAN® L.P. 150 mg
DCI	Chlorhydrate de bupropion
Formes pharmaceutiques	Comprimé pelliculé à libération prolongée
Classe pharmacologique	Médicament de sevrage tabagique
Procédure d'enregistrement	Reconnaissance mutuelle (Pays-Bas Etat membre de référence)
Titulaire de l'AMM	Laboratoires GlaxoSmithKline

Le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Saint-Étienne a présenté les résultats du suivi national des effets indésirables rapportés avec ZYBAN® (bupropion ou amfébutamone) au cours des cinq premières années de commercialisation (de septembre 2001 à septembre 2006).

2 – Contexte

Le bupropion exerce un effet inhibiteur de la recapture des catécholamines (noradrénaline et dopamine). En France, ZYBAN® a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en août 2001 selon une procédure de reconnaissance mutuelle (Pays-Bas Etat membre de référence), dans l'indication suivante : "aide au sevrage tabagique accompagné d'un soutien de la motivation à l'arrêt du tabac chez l'adulte présentant une dépendance à la nicotine".

ZYBAN® se présente sous forme de comprimés à libération prolongée de 150 mg. Dans l'indication du sevrage tabagique, la posologie recommandée par l'AMM est de 150 mg/jour la première semaine puis 300 mg/jour en 2 prises. La durée de traitement est de 7 à 9 semaines. En l'absence d'efficacité à la 7^e semaine, il n'y a pas lieu de poursuivre le traitement.

Depuis la commercialisation en septembre 2001, il est estimé que 930 293 patients ont été traités en France par ZYBAN®.

Le nombre de patients traités au cours des 2^e et 3^e années de commercialisation a diminué d'environ un tiers par rapport à la première année de commercialisation et d'environ 2 tiers pour les 4^e et 5^e année.

Pendant cette période de cinq ans, le nombre d'observations notifiées a fortement diminué, parallèlement à la diminution des ventes du ZYBAN®. Au total, 1 831 notifications d'effets indésirables ont été enregistrées entre 2001 et 2006 (dont 1 048 la 1^e année et 64 la 5^e année).

Parmi l'ensemble de ces notifications, 520 ont été considérées comme graves.

Les effets indésirables les plus fréquents sont les réactions cutanées et allergiques, les effets indésirables neurologiques, psychiatriques et cardiovasculaires.

3 - Analyse des cas d'intérêt particulier

A l'issue du suivi national à 3 ans, il avait été conclu que les cas de convulsions, suicides/tentatives de suicide, idées suicidaires et les cas d'infarctus du myocarde et de mort subite devaient faire l'objet d'une surveillance attentive.

Convulsions

Quatre-vingts cas de convulsions ont été notifiés au cours de la période de 5 ans (soit 1 cas pour 11 629 patients exposés) dont 5 depuis le dernier bilan.

Les données pharmacocinétiques publiées¹ font état de concentrations plasmatiques plus élevées chez la femme que chez l'homme, l'explication apportée dans une des études est la différence de poids, inférieur chez la femme. Ces résultats permettent d'évoquer un surdosage relatif chez les femmes, surtout celles de petit poids.

¹ Findlay JW, Van Wyck Fleet J, Smith PG, et al. Pharmacokinetics of bupropion, a novel antidepressant agent, following oral administration to healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; 21(2): 127-35

Stewart JJ, Berkel HJ, Parish RC, et al. Single-dose pharmacokinetics of bupropion in adolescents: effects of smoking status and gender. *J Clin Pharmacol* 2001; 41(7): 770-8

Tentatives de suicide/suicides/idées suicidaires

Vingt cas de tentative de suicide chez des patients préalablement traités par ZYBAN®, 4 cas de suicide chez des hommes d'âge moyen de 38 ans, et 21 cas graves d'idées suicidaires ont été rapportés au cours de la période de 5 ans couverte par le suivi national. Parmi ces cas, 2 cas de tentative de suicide, 2 cas de suicide (par pendaison, dont 1 dans un contexte de rupture sentimentale) et 2 cas d'idées suicidaires ont été notifiés depuis le dernier bilan à 3 ans.

A la demande de la *Food and Drug Administration* (FDA), tous les laboratoires pharmaceutiques commercialisant des médicaments inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ou anti-dépresseurs apparentés ont dû réaliser une réévaluation du risque de suicide dans les essais cliniques de leur(s) spécialité(s). Celui-ci a été évalué pour le bupropion dans les indications dépression, dépression saisonnière et sevrage tabagique. Dans l'indication sevrage tabagique, 13 essais ont été revus.

	Actes ou idées suicidaires			Actes suicidaires		
	Bupropion	Placebo	OR ; IC 95%	Bupropion	Placebo	OR ; IC 95%
Dépression	11/3 179	9/2 310	1,09 (0,44 - 2,74)	7/3 179	2/2 310	3,27 (0,72 - 23,07)
18 – 24 ans	4/324	3/236	0,97 (0,2 - 5,25)	3/324	2/236	1,09 (0,16 - 9,25)
25 – 64 ans	7/2 542	5/1 818	1,00 (0,31 - 3,46)	4/2 542	0/1 818	Inf (0,64 - inf)
≥ 65 ans	0/313	1/255	0,0 (0,0 - 15,48)	0/313	0/255	-
Toutes indications	15/8 020	11/5 785	1,15 (0,51 - 2,62)	8/8 020	2/5 785	3,29 (0,73 - 23,18)
18 – 24 ans	5/495	3/350	1,18 (0,27 - 6,03)	4/495	2/350	1,42 (0,25 - 11,11)
25 – 64 ans	10/6 796	7/4 867	1,02 (0,38 - 2,85)	4/6 796	0/4 867	Inf (0,64 - inf)
≥ 65 ans	0/507	1/432	0,0 (0,0 - 16,19)	0/507	0/432	-
Sevrage tabagique	1/3 296	0/2 031	Inf (0,03 - inf)	pas de cas		
Dépression saisonnière	0/570	1/553	0,0 (0,0 - 18,75)	pas de cas		

L'étude n'a pas montré pas d'augmentation du risque suicidaire en présence de ZYBAN® par rapport au placebo mais les effectifs sont insuffisants. L'incidence annuelle des suicides varie de 3,6 à 38,8/100 000 selon la classe d'âge et le genre et est de l'ordre de 20/100 000 dans la population totale (données SOFRES 1999) ; il faudrait dès lors plusieurs dizaines de milliers de patients dans chaque groupe pour permettre de conclure. Pour les tentatives de suicide, l'incidence annuelle est de 5 ‰ chez les filles et de 3 ‰ chez les garçons, et il faudrait là aussi des effectifs plus importants pour mettre en évidence une différence.

Ainsi, cette nouvelle analyse des données des essais cliniques ne permet pas de conclure à l'existence ou non d'une éventuelle augmentation du risque de suicide sous bupropion.

Il a été rappelé qu'une analyse cas attendus/cas observés des suicides en France, réalisée lors du bilan à 3 ans ne permettait pas, là encore, de conclure à un excès de risque de suicide lié à la prise de ZYBAN® par rapport aux données de la population générale.

Dans la littérature, la *Post Event Monitoring Study* de Boshier² rapporte, parmi une cohorte de 11 735 personnes 2 cas d'idées suicidaires.

Infarctus du myocarde/angor

Vingt-trois cas de coronaropathies ont été notifiés au cours de la période de 5 ans dont 2 cas d'angor depuis le dernier bilan.

Pour mémoire, une étude réalisée par les laboratoires GSK, évaluant l'efficacité et la sécurité d'emploi du bupropion dans une population de fumeurs hospitalisés pour pathologie cardiaque aiguë n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative ; cependant, le nombre de sujets inclus a été jugé insuffisant.

Décès

Quatre nouveaux décès (2 suicides et 2 morts subites) ont été rapportés au cours des deux dernières années, portant à 25 le nombre total de décès notifiés en France. Il s'agit de 16 morts subites inexpliquées, 4 suicides, 2 ruptures d'anévrisme, 2 surdosages chez des personnes non préalablement traitées par ZYBAN® et 1 décompensation respiratoire aiguë.

² Boshier A, Wilton LV, Shakir S. Evaluation of the safety of bupropion (Zyban) for smoking cessation from experience gained in general practice use in England in 2000. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 767-773

Dans la littérature, la *Post Event Monitoring Study* de Boshier² rapporte, parmi une cohorte de 11 735 personnes, 4 cas d'angor.

Par ailleurs, une étude par série de cas, visant à évaluer l'incidence des morts subites sous bupropion a été réalisée par l'équipe de Hubbard en 2005³.

Cette étude a utilisé une base de données de médecine générale en Grande-Bretagne (*The Health Improvement Network*). L'incidence des morts subites a été calculée pour les 28 premiers jours de traitement.

Les résultats montrent que parmi 9 329 patients (âge moyen = 44 ans, 48 % d'hommes), 121 décès ont été rapportés, dont 2 durant la période à risque définie. Le ratio calculé d'incidence de mort subite est de 0,5 [IC à 95 % (0,12 - 2,05)] et le ratio d'incidence de convulsion est de 3,62 [IC à 95 % (0,87 - 15,09)].

Les auteurs concluent que cette étude ne met pas en évidence un risque augmenté de mort subite sous bupropion mais confirme le risque augmenté de convulsions.

4 - Conclusion du Rapporteur

Le suivi national de ZYBAN[®] en France du 17 septembre 2001 au 17 septembre 2006 ne met pas en évidence de données nouvelles par rapport aux trois premières années de commercialisation.

Il est vraisemblable qu'il existe une sous-notification des cas d'effets indésirables survenant sous ZYBAN[®]. Cependant, celle-ci est difficilement quantifiable.

Concernant les morts subites, l'étude des laboratoires GSK ne permet pas de tirer de conclusions intéressantes et l'étude de séries de cas n'apporte pas d'élément en faveur d'un excès de risque de mort subite lié au bupropion par rapport à celui existant dans une population de fumeurs.

Concernant les suicides, la comparaison du nombre attendu au nombre observé ne met pas en évidence d'excès de risque lié au bupropion par rapport à la population générale.

L'étude des laboratoires GSK ne met pas en évidence un excès de risque avec le bupropion dans les essais cliniques par rapport au placebo. Cependant, cette nouvelle analyse des données des essais cliniques ne permet pas de conclure sur l'existence ou non d'une éventuelle augmentation du risque de suicide sous bupropion compte-tenu des effectifs insuffisants.

5 – Discussion

A la lumière des données françaises disponibles à ce jour, aucun nouveau signal relatif à la sécurité d'emploi du bupropion n'a été identifié.

Le nombre de cas notifiés a fortement diminué au cours des 5 ans couverts par ce suivi national, parallèlement aux chiffres de ventes du ZYBAN[®] (les laboratoires GSK ne faisant plus d'efforts promotionnels particuliers concernant ce médicament).

Il est probable que les limites de la notification spontanée ont été atteintes et que les signaux détectés seront difficilement confirmés par des études pharmaco-épidémiologiques.

6 - Conclusion de la Commission nationale de pharmacovigilance

Après analyse de ces données, la Commission a jugé à l'unanimité (21 voix) que le suivi national de la spécialité ZYBAN[®] devait être arrêté.

³ Hubbard R, Lewis S, West J et al. Bupropion and the risk of sudden death: a self-controlled case-series analysis using the Health Improvement Network. *Thorax* 2005; 60: 848-850.

VI - SUIVI NATIONAL D'ARIXTRA® (FONDAPARINUX)

1 – Introduction

Nom commercial	ARIXTRA®
DCI	Fondaparinux
Formes pharmaceutiques	1,5 mg/0,3 ml, solution injectable en seringue pré-remplie, 10 mg/0,8ml, solution injectable en seringue pré-remplie, 2,5 mg/0,5ml, solution injectable en seringue pré-remplie, 5 mg/0,4 ml, solution injectable en seringue pré-remplie, 7,5 mg/0,6 ml, solution injectable en seringue pré-remplie,
Classe pharmacologique	Inhibiteur des facteurs de coagulation (anticoagulant)
Procédure d'enregistrement	Procédure centralisée (Suède rapporteur – France co-rapporteur)
Titulaire de l'AMM	Laboratoires GlaxoSmithKline

Date de passage en Comité technique de pharmacovigilance : 13 mars 2007

Passage en Commission nationale de pharmacovigilance à la demande du Comité technique de pharmacovigilance

Nom du(des) rapporteur : CRPV de Paris HEGP

Des notifications d'accidents hémorragiques graves et de mésusage ont été rapportées lors des réunions du Comité technique de Pharmacovigilance de décembre 2006 et de janvier 2007, en particulier par les CRPV de l'HEGP et de Reims. Compte-tenu de ces données, un plan de gestion du risque a été mis en place en janvier 2007 par l'Afssaps, afin d'encadrer l'utilisation du produit, de surveiller la sécurité et de minimiser les risques, il comprend :

- un suivi national de pharmacovigilance sous la responsabilité du CRPV de l'HEGP ;
- un plan de minimisation du risque comprenant la mise en place d'une étude d'utilisation (en dehors de celles déjà mise en place par le laboratoire).

2 - Contexte

Arixtra® est un produit anti-thrombotique, utilisable par voie sous-cutanée, inhibiteur synthétique et sélectif du facteur X activé (FXa). Il a été développé par les laboratoires Sanofi puis cédé aux laboratoires GSK le 31 janvier 2005. Arixtra® a obtenu une autorisation de mise sur le marché le 21 mars 2002 selon une procédure centralisée (Suède pays rapporteur, France pays co-rapporteur). Actuellement, le fondaparinux est disponible en traitement préventif et curatif de la maladie thromboembolique veineuse.

• **Traitement préventif : ARIXTRA® (2,5 mg/0,5 ml solution injectable en seringue préremplie) :**

« Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETV) en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur, telle que fracture de hanche, prothèse de hanche ou chirurgie majeure du genou », à la posologie de 2,5 mg une fois par jour, en une injection quotidienne.

« *Prophylaxie prolongée sur 3 semaines en cas de chirurgie pour fracture de hanche* »

« *Prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie abdominale chez les patients jugés à haut risque de complications thromboemboliques, tels que les patients soumis à une chirurgie abdominale pour cancer* »

« *Prévention des événements thromboemboliques veineux chez le patient, jugé à haut risque d'événements thromboemboliques veineux, alité pour une affection médicale aiguë telle que insuffisance cardiaque et/ou trouble respiratoire aigu et/ou maladie infectieuse ou inflammatoire aiguës* »

• **Extension de gamme à 3 dosages en traitement curatif (5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml et 10 mg/0,8 ml)**

dans le « *traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires* ».

La posologie est adaptée selon le poids du patient, la forme à 7,5 mg étant indiquée pour les patients de 50 à 100 Kg.

Arixtra[®] est un pentasaccharide synthétique inhibiteur sélectif indirect du Fxa. Ce caractère synthétique, à la différence des héparines, permet de pallier les problèmes de matière première et au risque potentiel de transmission infectieuse. Son action anticoagulante passe par une liaison spécifique à l'Antithrombine III, inhibiteur du facteur X. Aux posologies usuelles, il n'y a pas de conséquences sur les paramètres biologiques de la coagulation (TP, TS, TCA). Après injection sous-cutanée de 2,5 mg, le fondaparinux est rapidement absorbé (Cmax de 0,34 ± 0,04 mg/l obtenue en 1,7 heure ± 0,4 chez des volontaires sains) ; les valeurs plasmatiques de fondaparinux obtenues en cas de traitement prophylactique sont de l'ordre de 0,1 à 0,5 µg/ml et en cas de traitement curatif de 0,6 à 1,5 µg/ml [*J Thrombosis Hemostasis 2003. Depasse F et al, Assessment of three chromogenic and one clotting assays for the measurement of synthetic pentasaccharide fondaparinux (Arixtra) anti-Xa activity*]. Le volume de distribution est de 8,2 ± 1,1l. La cinétique d'élimination est biphasique avec une demi-vie terminale longue (de 17 à 20 heures chez le volontaire sain). Le fondaparinux n'est pas métabolisé, environ 80% de la dose administrée étant excrétée sous forme inchangée dans l'urine. En cas d'insuffisance rénale, sa demi-vie est prolongée, d'où la contre-indication du traitement préventif en cas de clairance de la créatinine < 20 ml/min et du traitement curatif en cas de clairance de la créatinine < 30 ml/min.

3 - Données de Pharmacovigilance

Le CRPV de l'HEGP a présenté les données du suivi national d'Arixtra[®] (fondaparinux) qui reposent sur :

- l'évaluation des fiches CIOMS des cas graves déclarés sur le territoire français, d'une liste de l'ensemble des cas graves et non graves déclarés sur le territoire français du 01/01/2005 au 31/01/2007, et d'une liste des cas graves internationaux enregistrés en janvier 2007 ;
- les données du PSUR 9 ;
- les notifications rapportées dans la base nationale de pharmacovigilance depuis la commercialisation d'Arixtra[®] jusqu'au 31/01/07.

a) Cas déclarés aux CRPV depuis la commercialisation jusqu'au 31 décembre 2004

Quinze notifications (9 femmes et 6 hommes, d'âge moyen 71 ans) avec le seul dosage à 2,5 mg ont été rapportées. Il s'agit de dix cas graves d'accidents hémorragiques. Une transfusion a été nécessaire pour 6 et l'évolution a été favorable après arrêt du médicament dans 9 cas.

Les autres notifications concernent un cas d'anomalie de l'hémostase sans conséquence clinique, deux cas d'inefficacité et une toxidermie. Aucun cas de mésusage n'a été rapporté.

b) Cas déclarés aux CRPV et au laboratoire du 01/01/2005 au 31/01/2007

Cent quatre-vingt-huit (188) notifications ont été retenues, comprenant 122 accidents hémorragiques et 66 non hémorragiques

• Accidents hémorragiques

Hématomes (seuls ou associés à une anémie) : soixante quatre notifications, représentant 52% des accidents hémorragiques, sont survenus chez 41 femmes et 22 hommes, d'âge moyen 76 ans (48-94), et siégeant préférentiellement au niveau des membres inférieurs (22 cas), et de la cicatrice opératoire (8 cas). Deux cas d'hématome avec compression médullaire, deux cas d'hématome du psoas, trois hématomes cérébraux et six hématomes intra-abdominaux ont été également rapportés.

Le délai moyen de survenu est de 11,5 jours (2-90), et un critère de gravité est retrouvé dans 86% des cas (55/64). Seize patients ont été transfusés (4 culots globulaires en moyenne), et une intervention chirurgicale pour drainage a été nécessaire pour dix patients. L'évolution a été fatale dans quatre cas, dont un ayant reçu un traitement hors AMM par fondaparinux. Aucun surdosage n'a été retrouvé. Le traitement curatif représente 51% de ces observations (33/64), le préventif 41% (26/64). Une prescription hors AMM est retrouvée dans 27% des cas (17), par non respect des indications (7cas), de la posologie avec absence d'adaptation à la fonction rénale (7cas), ou par non respect de la durée de traitement (3 cas). L'imputabilité du fondaparinux est plausible ou vraisemblable dans 42% des cas (27), et dans 20% des cas (13) un autre médicament suspect a été retrouvé (AINS, AVK, antiagrégant plaquettaire).

Hémorragies (isolées ou associées à une anémie) : cinquante-huit notifications, représentant 47% des accidents hémorragiques, sont survenus chez 30 femmes et 24 hommes, d'âge moyen 73 ans(21-96). La localisation est connue dans 84% des cas (49/58) : il s'agit d'hémorragies cérébrales (9 cas) d'hémorragies digestives hautes (5 cas), d'hémorragies rétro-péritonéale ou abdominale (7 cas), du site opératoire (11 cas), des membres inférieurs (5 cas), des membres supérieurs (3 cas) dont un avec compression nerveuse. Le délai moyen de survenue est de 11 jours (1-90), et un critère de gravité est retrouvé dans 81% des cas (47/58).

Vingt patients ont été transfusés (5 culots globulaires en moyenne), et quatre interventions chirurgicales ont été réalisées. L'évolution a été fatale dans 24% des cas (14). Le traitement curatif représente 57% de ces observations (33/58), le préventif 36%. Les prescriptions hors AMM sont retrouvées dans 50% des cas (29) par non respect des indications (22), de la durée du traitement (5), ou de la posologie (2). L'imputabilité du fondaparinux est plausible ou vraisemblable dans 42% des cas (27). Les cas d'hémorragies sont caractérisés par leur gravité dont 24% de décès, leur fréquence de survenue avec le traitement curatif dans 57% et par un mésusage retrouvé dans 50% des cas.

Taux de notification des accidents hémorragiques en fonction des chiffres de ventes fournis par le laboratoire : De 2003 à 2005, uniquement avec la forme préventive d'Arixtra[®], le taux de notification des accidents hémorragiques est de 53/100 000 patients traités. En 2006, avec le traitement préventif et curatif, le taux de notification des accidents hémorragiques est de 55/100 000 patients traités.

Présentation des accidents hémorragiques graves rapportés au cours d'essais cliniques :

Au cours des essais de phase III en prévention de la maladie thromboembolique veineuse⁴, 2,9% d'accidents hémorragiques graves ont été observés chez les patients traités par fondaparinux (145/5049) pour 1,9% chez les patients traités par HBPM (97/5046).

Au cours des essais cliniques de phase III en curatif (traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP))⁵ les taux d'hémorragies majeures sont :

- chez les patients traités par fondaparinux de 1,1%(TVP) et 1,3% (EP)
- chez les patients traités par HBPMs de 1,2%(TVP) et 1,1%(EP).

• **Effets indésirables non hémorragiques**

Vingt-quatre dossiers d'inefficacité, constatée au bout de 5,5 jours de traitement en moyenne, sont présents. Un décès est rapporté chez une patiente obèse dans les premières heures du traitement, dû à un probable arrêt cardiaque consécutif à une embolie pulmonaire massive. L'imputabilité du fondaparinux est jugée douteuse.

Vingt et une atteintes hématologiques : quinze cas de thrombocytopénie ; quatre cas d'anémie isolée ou baisse de l'hémoglobine sans signes hémorragiques, un cas de pancytopenie et un cas de thrombocytose.

Dix cas d'atteinte cutanée : dont trois cas d'éruption purpurique des membres (effet non listé dans le RCP) avec un délai de survenue très variable (quelques jours voir quelques semaines). Dans deux autres cas, il s'agit de bulles hémorragiques avec imputabilité plausible également du fondaparinux.

Sept cas d'atteintes digestives et hépatiques : dont cinq atteintes hépatiques avec quatre élévations des transaminases (effet listé dans le RCP) et une atteinte hépatique fulminante chez une patiente suivie pour un cancer pulmonaire et traitée par fondaparinux pour un syndrome cave supérieur.

Quatre autres atteintes : un cas de malaise, un cas de vertige et/ou asthénie, et un cas d'élévation de l'activité anti-Xa sans conséquence clinique et non documenté.

c) Données du rapport périodique actualisé de pharmacovigilance n° 9 (avril à septembre 2006)

Arixtra[®] est commercialisé dans soixante-dix pays dans le monde. Le nombre estimé de patients traités durant la période d'avril à septembre 2006 s'élève à 248 238. Cent quatre vingt six effets indésirables sont rapportés, dont 57,6% proviennent de la France, 27,7% provenant des USA et 8,7% d'Allemagne. La majorité des effets indésirables déclarés concernent les accidents hémorragiques.

4 - Conclusions du Rapporteur

Au total, il n'y a pas de signal pour les effets indésirables non hémorragiques. Les hématomes et hémorragies représentent la grande majorité des effets indésirables rapportés avec Arixtra[®] (65%). Il faut souligner leur gravité avec 10% de décès liés directement aux accidents hémorragiques mais aussi la nécessité de recourir à des transfusions, et/ou à de nouvelles interventions. On note que ces accidents touchent une population âgée (75 ans en moyenne *versus* 62 ans pour les autres effets indésirables) et que 38% des cas concernent des

4 données extraites des essais cliniques de phase III dans la prévention des évènements thrombo-emboliques dans la chirurgie orthopédique et la chirurgie abdominale)

5 Ann Intern Med 2004; 140 : 867-873 et N Engl J Med 2003 ; 349 : 1695-702

prescriptions hors AMM. Le message concernant l'innocuité et la facilité d'emploi du fondaparinux (absence de suivi biologique de l'activité, de suivi des plaquettes, une seule administration quotidienne) peut probablement expliquer l'importance de cette utilisation hors AMM et/ou chez des patients âgés et/ou fragiles. Il est indispensable d'améliorer rapidement l'information des prescripteurs en rappelant les règles de bon usage de cet anticoagulant : indications thérapeutiques en particulier pour le curatif, contre indications en cas d'insuffisance rénale et précautions d'emploi dans les populations à risque notamment les sujets âgés.

5 - Discussion de la Commission nationale de pharmacovigilance

Les membres de la commission nationale de pharmacovigilance ont estimé que les nombreux accidents hémorragiques, souvent graves, notifiés en France du 01/01/2005 au 31/01/2007 avec ARIXTRA[®] justifiaient la mise en place du plan de gestion et de minimisation du risque décidé en janvier 2007 par l'Afssaps, et représentaient un signal d'autant plus fort que ces observations sont fréquemment associées à un mésusage du produit.

Il a été précisé aux membres de la Commission nationale, qu'une information non urgente concernant ce problème avait été adressée à l'ensemble des Etats membres de l'Union Européenne afin de les informer de la situation en France, et de recueillir leurs données de sécurité et d'emploi. Il ressort de cette consultation que :

- Arixtra[®] est moins utilisé dans le reste de l'Europe (20% utilisée en Allemagne versus 60% en France),
- il n'y a pas à ce jour d'augmentation du risque hémorragique avec le fondaparinux mise en évidence dans les autres Etats membres.

S'il s'avère exact que la notification plus importante d'effets indésirables hémorragiques sous Arixtra[®] en France puisse être en partie expliquée par la nouveauté du produit et sa plus grande utilisation dans notre pays, il n'en reste pas moins vrai que l'information délivrée par le laboratoire aux professionnels de santé (absence de suivi plaquettaire, une seule administration par jour) conduit vraisemblablement à son utilisation chez des patients à haut risque de saignements (sujet âgé et/ou insuffisant rénal). Pour rappel, ces patients à haut risque ne représentent en général que 2 à 3% des effectifs inclus dans les essais cliniques.

Par ailleurs, l'unité Pharmaco-Toxico-Clinique a informé les membres de la Commission Nationale qu'une demande d'extension d'indication d'Arixtra[®] dans la prise en charge du syndrome coronarien aigu est actuellement en cours d'évaluation au niveau européen et qu'un dosage à 1,5 mg (destiné à l'insuffisant rénal) a eu l'AMM, mais n'est pas encore commercialisé en France, car non remboursé ; en effet, la Commission de la transparence a rendu un avis défavorable le 16 juin 2004, car l'intérêt de ce dosage chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère n'a été établi que sur la base d'une étude de modélisation de la pharmacocinétique. Ce dosage sera néanmoins commercialisé en Europe courant 2007.

6 - Conclusion de la Commission nationale de pharmacovigilance

Après analyse de ces données, la Commission nationale a adhéré à l'unanimité (20 voix) à la proposition du rapporteur d'améliorer rapidement l'information des professionnels de santé, via une lettre d'information qui aura pour objectif de présenter les données nationales de pharmacovigilance et de rappeler les règles du bon usage du produit.

Mise à disposition par l'Afssaps d'information complémentaire, disponible au moment de la publication de ce compte rendu :

Une lettre d'information, ayant pour objectif de présenter les données nationales de pharmacovigilance et de rappeler les règles du bon usage du produit, a été envoyée aux professionnels de santé et mise en ligne sur le site Internet de l'Afssaps le 18 juin 2007.