

CT012013083  
22/11/2013  
Direction de la Surveillance  
Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance  
Dr Evelyne Falip

## Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012013083

Séance du 12 novembre 2013 de 09h30 à 17h00 en salle 1 & 2

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Michel ANDREJAK	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Valérie GRAS CHAMPEL	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Pascale LAINE-CESSAC	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laurence LAGARCE	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Siamak DAVANI	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Mélanie MOLTENIS	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Françoise HARAMBURU	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Ghada MIREMONT SALAME	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christian RICHE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dominique CARLHANT KOWALSKI	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Antoine COQUEREL	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sophie FEDRIZZI	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Alain ESCHALIER	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie ZENUT	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christine FOURNIER-CHOMA	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Catherine SGRO	Membre/Suppléante du président	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aurélien GRANDVUILLEMIN	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Michel MALLARET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jacques CARON	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sophie GAUTIER	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Laure LAROCHE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Louis MERLE	Suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Thierry VIAL	Membre/Président	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aurore GOURAUD	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie-Josèphe JEAN-PASTOR	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Franck ROUBY	Suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dominique HILLAIRE-BUYS	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Véronique PINZANI	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Pierre GILLET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nadine PETITPAIN	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Nathalie BORNERT KELLER	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascale JOLLIET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Gwenaëlle VEYRAC	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Milou-Daniel DRICI	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Fanny ROCHER	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sylvie FAVRELIERE	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thierry TRENQUE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eric BELLISSANT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Elisabeth POLARD-RIOU	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nathalie GUILLEMANT-MASSY	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patrick MISMETTI	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Claire GUY	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Martine TEBACHER-ALT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Silviana LATES	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Jean-Louis MONTASTRUC	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Haleh BAGHERI	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Frédérique BEAU-SALINAS	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hervé LE LOUET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Laure THOMAS	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Agnès LILLO LE LOUET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christine LE BELLER	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Pirayah DUFOUR-LAMARTINIE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sixtine GINISTY	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Maritza MARKARIAN	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Michel BIOUR	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Joëlle MICHOT	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Françoise BAVOUX	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laurence MOACHON	Invité CRPV	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pauline DAYANI	Stagiaire CRPV	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>			
Evelyne FALIP	Directrice/Vice-présidente	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patrick MAISON	Directeur Adjoint	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Isabelle ROBINE	Chargée de mission au PRAC	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie-Laure VEYRIES	Référent Information scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Philippe CAVALIE	Référent Economie des produits de santé	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance</b>			
Florence CARDONA-GIORDANO	Chef de Pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christelle DESITTER	Coordonnateur des réseaux de vigilance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dorothée DURAND	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie GRENE-LEROUGE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Myriam MALOTAUX	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Cyndie PICOT	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Emilie VITTAZ	Coordonnateur des réseaux de vigilance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Charlotte ABLARD	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Siham KHITER	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<b>Pôle Plateforme de réception et d'orientation des signaux</b>			
Mehdi BENKEBIL	Chef de Pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Pascal AURICHE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Irène BIDAULT	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Carole FOSSET-MARTINETTI	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Annabelle LECOMPTE-PAGE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sylvie LEREBOURS	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Véronique PIZZOGLIO	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Camille SCHURTZ	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION DE LA STRATEGIE</b>			
<b>Pôle Epidémiologie des produits de santé</b>			
Mahmoud ZUREIK	Directeur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Claude GHISLAIN	Directeur Adjoint	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Kim BOUILLON	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cédric COLLIN	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Magali LEMAITRE	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sara MIRANDA	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Fanny RAGUIDEAU	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Christel SAUSSIER	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Aurore TRICOTEL	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, NEPHROLOGIE</b>			
Pierre DEMOLIS	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Alexandre MOREAU	Directeur Adjoint	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Produits en Hématologie, Immunologie, Néphrologie</b>			
Marc MARTIN	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Emilie BRETON	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Céline CHARTIER	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Véronique TONNAY	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Produits en Oncologie, Radiopharmaceutique</b>			
Vincent GAZIN	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Philippe FARFOUR	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nicolas VASSEUR	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Liora BRUNEL	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE</b>			
Joseph EMMERICH	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Céline DRUET	Directrice Adjointe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Produits Cardiovasculaire, Thrombose, Métabolisme</b>			
Lofti BOUDALI	Chef d'équipe Produits	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mouna ABANE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Françoise GOEBEL	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bénédicte HAY	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Solène VILLANOVA	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Produits en Endocrinologie, Gynécologie, Urologie</b>			
Isabelle YOLDJIAN	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Luis MENDOZA	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Béatrice POROKHOV	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Martin TRIBOUT	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS</b>			
Florent PERIN-DUREAU	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nathalie RICHARD	Directrice Adjointe	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie</b>			
Catherine DEGUINES	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Laura ANDREOLI	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Carine CONDY	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Claire FERARD	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Mélanie LEPLAY	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie PAREL	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Produits Antalgie, Rhumatologie, Pneumologie, ORL, Stomatologie et Ophtalmologie</b>			
Sylvain GUEHO	Chef d'équipe Produits	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arnaud BATZ	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Benjamin BURRUS	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Angélique GANI	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie-Caroline PESQUIDOUS	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Produits Stupéfiants et Psychotropes</b>			
Marie-Anne COURNE	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Aldine FABREGUETTES	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Emilie MONZON	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Charlotte PION	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES</b>			
Pascale MAISONNEUVE	Directrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Alban DHANANI	Directeur Adjoint	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Produits en Maladies Infectieuses</b>			
Nathalie MORGENSZTEJN	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Ingrid CHAU	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sophie CHOULIKA	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Aurélien VITORES	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Produits en Dermatologie, hépato-gastroentérologie et Maladies métaboliques rares</b>			
Nathalie DUMARCET	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Elodie SOLE	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Violaine VERMILLARD	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>DIRECTION DES THERAPIES INNOVANTES, DES PRODUITS ISSUS DU CORPS HUMAIN ET DES VACCINS</b>			
Nicolas FERRY	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Dominique LABBE	Directrice Adjointe	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Vaccins, Médicaments dérivés du sang</b>			
Isabelle SAINTE-MARIE	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sara FRANCO	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Alexis JACQUET	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

## Gestion des conflits d'intérêt

Madame BAGHERI n'a pas participé à la présentation et aux délibérations concernant le suivi national de pharmacovigilance des nouveaux anticoagulants (PRADAXA® et XARELTO®) en raison d'une situation de conflit d'intérêt majeur évaluée préalablement à la séance.

Aucune autre situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée au cours de la séance du Comité technique de pharmacovigilance du 12 novembre 2013.

Points	Sujets abordés	Action :	Avis EU nécessaire avant publication
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>		
	Adoption du compte-rendu du comité technique du 14 octobre 2013-CT012013073	Pour adoption	
<b>2.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>		
2.1	Suivi national de pharmacovigilance des nouveaux anticoagulants oraux : PRADAXA® (Dabigatran) XARELTO® (Rivaroxaban)	Pour avis	Non
2.2	Suivi national de pharmacovigilance des spécialités : INCIVO® (télaprévir) et VICTRELIS® (bocéprévir)	Pour avis	
<b>3.</b>	<b>Tour de Table</b>		

## Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier</b>	<b>Suivi national de pharmacovigilance des nouveaux anticoagulants oraux : PRADAXA<sup>®</sup> (Dabigatran) XARELTO<sup>®</sup> (Rivaroxaban)</b>	
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>	
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie	
CRPV en charge du dossier	CRPV de PARIS HEGP – CRPV ANGERS	
<b>Critères de passage</b>		
Analyse des données de sécurité		
Retour du réseau de pharmacovigilance		
<b>Références documentaires</b>		
Présentation et rapport d'expertise des CRPV d'Angers et de Paris-HEGP		
<b>Présentation du Suivi national de pharmacovigilance des nouveaux anticoagulants oraux</b>		
<b>1- <u>Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité PRADAXA<sup>®</sup> (Dabigatran)</u></b>		
<b>Nom commercial</b>	PRADAXA <sup>®</sup>	
<b>DCI</b>	dabigatran	
<b>Forme pharmaceutique et dosage</b>	Gélules à 75, 110 et 150 mg	
<b>Classe pharmacologique</b>	Agent antithrombotique (B01AE07)	
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Centralisée (Danemark rapporteur, France co-rapporteur)	
<b>Date d'AMM</b>	<b>18/03/2008 (prévention en chirurgie orthopédique) 01/08/2011 (extension d'indication en prévention de l'AVC et de l'ES)</b>	
<b>Date de commercialisation</b>	15/12/2008	
<b>Titulaire de l'AMM</b>	Boehringer Ingelheim	
<b>ASMR</b>	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux anticoagulants antivitamine K.	
<b>Indications posologies</b>	et -Prévention primaire de la MTEV en chirurgie orthopédique : 110 mg 2 fois par jour ou 75 mg 2 fois par jour ; -Prévention des AVC et ES chez les patients atteints de FA non valvulaire présentant un ou plusieurs facteurs de risque : 150 mg 2 fois par jour ou 110 mg 2 fois par jour.	
<b>1.1- <u>Introduction</u></b>		
<p>Le dabigatran (Pradaxa<sup>®</sup>) est un inhibiteur direct, sélectif et réversible du facteur IIa, actif par voie orale. Il a été autorisé selon une procédure européenne centralisée en mars 2008 et commercialisé en France depuis le 15/12/2008. L'indication initiale est la prévention de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) après chirurgie orthopédique (prothèse totale de hanche ou de genou), pour des durées de traitement allant de 10 à 35 jours en fonction du type de chirurgie.</p> <p>Pradaxa<sup>®</sup> a ensuite obtenu une extension d'AMM européenne en août 2011 dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes présentant une fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de</p>		

risque.

Dans ces 2 indications, des adaptations posologiques sont recommandées dans les populations particulières (sujets âgés, et/ou insuffisants rénaux) ou lors d'une association avec des inhibiteurs faibles ou modérés de la P-gp. La fonction rénale est à évaluer avant le traitement et à suivre régulièrement au cours du traitement. Le dabigatran est contre-indiqué en cas d'Insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min).

Le plan de gestion du risque (PGR) européen définit les effets hémorragiques comme un risque identifié, de même que les troubles digestifs, l'hypersensibilité et l'utilisation chez les patients porteurs de prothèse valvulaire cardiaque (contre-indiquée). Les risques potentiels sont : les atteintes hépatiques, l'infarctus du myocarde et les embolies pulmonaires. Le PGR comprend également la surveillance des interactions médicamenteuses ainsi que des populations à risque : insuffisants rénaux sévères, patients ayant une atteinte hépatique, femmes enceintes et allaitant, patients de moins de 18 ans, patients de faible poids.

Pour rappel, des accidents hémorragiques survenus au Japon, dont des cas d'évolution fatale, ont été médiatisés en août 2011. Ces cas concernaient principalement des patients âgés, insuffisants rénaux et de petit poids, et faisaient suite à une augmentation des notifications d'effets indésirables dans le contexte de l'extension d'indication pour la FA (janvier 2011). En conséquence, des agences sanitaires (Japon, Australie, Nouvelle-Zélande...) ont communiqué sur l'importance de la surveillance de la fonction rénale et de la prise en compte des facteurs de risque hémorragique des patients traités. Au niveau européen, une modification du RCP a été effectuée, précisant la nécessité du suivi de la fonction rénale avant et pendant le traitement, en décembre 2011.

Un antidote de type anticorps anti-dabigatran humanisé est en cours de développement<sup>1</sup> par le laboratoire.

Le suivi national de Pharmacovigilance a été ouvert le 04/06/2008 lors de l'obtention de l'AMM du Pradaxa®.

Le premier suivi présenté lors du comité technique de pharmacovigilance du 06 avril 2010 et à la commission nationale de pharmacovigilance du 06 juillet 2010, comportait des données de pharmacovigilance portant sur le début de commercialisation de Pradaxa® en France (période 15/12/08 – 31/05/2010), c'est-à-dire uniquement dans l'indication chirurgie orthopédique.

Le deuxième point, portant sur la période du 01/06/2010 au 31/12/2012 (incluant l'indication de chirurgie orthopédique et la FA) et présenté au comité technique de pharmacovigilance du 12 février 2013 n'avait pas mis en évidence de nouveau signal de pharmacovigilance.

Ce troisième bilan du suivi de Pharmacovigilance a été réalisé à partir de tous les cas d'effets indésirables graves ou médicalement significatifs français rapportés depuis le début de la commercialisation (15/12/2008 jusqu'au 31/08/2013).

## **1.2- Méthode**

L'analyse a porté sur l'ensemble des cas graves ou médicalement significatifs transmis par le laboratoire Boehringer Ingelheim ou enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) entre le 15/12/08 et le 31/08/13.

## **1.3- Résultats**

Au total, 1624 cas ont été retenus pour analyse (dont 48,5% provenant des CRPV).

- Décès

Cent soixante-quinze cas de décès ont été rapportés sur cette période (soit 10% du total des cas graves). Ces cas concernent 50% de femmes, avec un âge moyen de 80 ans +/- 10, traités pour une FA dans 61% des cas. Cent seize cas sont survenus dans un contexte hémorragique (66% des décès), 22 dans un contexte d'événements thrombotiques (12,5%) et 37 pour d'autres causes (dont 18 décès inexpliqués). Dans 48 cas (27%), un autre médicament est suspecté : amiodarone (15) antiagrégants (13), héparine (7), AINS (6), autre anticoagulant (3).

- Répartition des effets indésirables par Système-Organe Classe (hors décès)

En dehors des décès, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les hémorragies (52%), suivis des effets indésirables vasculaires (25%), hépatiques (6%), hématologiques (5%), digestifs (3%), rénaux (2%), cutanés (2%), neuropsychiatriques (2%), généraux (2%) et pulmonaires (1%).

- Hémorragies (hors décès)

Un total de 802 cas d'hémorragies ont été rapportés (55,3% des cas hors décès). Ces cas concernent 52,4% de femmes, avec un âge moyen de 79,1 ans +/- 10 ans, pour une FA dans 62% des cas. Parmi ces observations, 211 sont associées à une anémie (26% des hémorragies).

Ces hémorragies sont digestives dans 48,3% des cas (388 cas, dont 166 rectorragies et 64 mélénas). Des lésions digestives sont objectivées dans 100 cas sur 163 endoscopies hautes et basses effectuées.

Les autres localisations hémorragiques sont notamment : des hématomes musculaires ou hémorragies non précisées (94, soit 11,7%) ; des hématuries (90, soit 11%), des hémorragies du SNC (71, soit 9%) ; des épistaxis (67, soit 8,3%).

Les hémorragies majeures telles que définies par les critères de l'ISTH<sup>2</sup> représentent 52% du total des hémorragies graves (422 cas/802).

Dans 208 cas/802 (26%), d'autres médicaments suspects sont associés. L'analyse des médicaments associés retrouve une majorité d'interactions pharmacodynamiques (64% des cas) avec des antiagrégants, des AINS, des anticoagulants ou des ISRS.

Très peu d'information sur la fonction rénale et le poids du patient lors de l'initiation de Pradaxa® sont généralement disponibles.

- Effets cardiovasculaires (hors décès)

Ces effets indésirables sont rapportés dans 387 cas (26,7% des cas hors décès) et concernent 56% de femmes, avec un âge moyen de 71 ans.

Il s'agit d'évènements veineux dans 187 cas (dont 61 embolies pulmonaires, 47 thromboses veineuses profondes, 74 thromboses veineuses), survenant dans l'indication chirurgie orthopédique dans 77% des cas.

Cent soixante-huit cas rapportent des évènements artériels (99 AVC ou AIT, 30 IDM, 9 thrombus auriculaires, 14 thromboses périphériques...) et surviennent dans l'indication FA dans 77% des cas.

Au total, on retrouve 281 évènements thromboemboliques majeurs (incluant les 168 évènements artériels et 113 évènements veineux (embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde).

- Autres effets d'intérêt (hors décès)

Parmi les classes organes suivantes : effets hépatiques, effets hématologiques, effets digestifs, aucun nouvel effet ou effet d'intérêt n'est remarqué. Concernant les atteintes rénales qui avaient été mentionnées lors du suivi de février 2013, aucun nouvel élément n'est disponible et une meilleure documentation des cas par les déclarants serait souhaitable. Des effets cutanés sont rapportés dans 39 cas (2,7% des cas hors décès). Parmi ces observations, 12 réactions d'hypersensibilité sont décrites, dont 2 DRESS. De plus, 7 cas de purpura, purpura vasculaire ou vascularite sont rapportés, dont 4 d'évolution favorable à l'arrêt de Pradaxa®. Ces effets doivent être suivis.

- Données d'exposition et taux de notification des effets indésirables (EI)

Le taux de notification reste stable pour la chirurgie orthopédique depuis 2010.

Si on se réfère à l'évolution du taux de notification en particulier dans l'indication de la chirurgie orthopédique pour laquelle il existe un recul de plusieurs années, le taux de notification des accidents

hémorragiques baisse.

Pour la FA, le taux de notification entre le point de février 2013 et celui-ci reste stable.

#### **1.4- Conclusions du rapporteur**

Ce troisième point du suivi de pharmacovigilance de Pradaxa® reprend tous les effets indésirables graves et médicalement significatifs survenus en France depuis le début de la commercialisation du produit.

Les effets suivants sont conformes à ceux attendus selon le RCP :

-les effets hémorragiques sont les plus fréquents et en rapport avec la pharmacodynamie du produit. Un accent doit tout de même être mis sur l'utilisation chez le sujet âgé, particulièrement représenté dans la nouvelle indication (FA) et dans le sous-groupe des accidents hémorragiques. L'utilisation concomitante de médicaments modifiant l'hémostase doit ainsi être encadrée. Le bénéfice des traitements anticoagulants et/ou antiagrégants dans cette population âgée doit être régulièrement réévalué par les cliniciens ;

-les accidents thrombotiques sont représentés par les thromboses artérielles rapportées dans l'indication FA et les événements thrombotiques veineux en post-chirurgie. Aucun facteur de risque particulier (traitement concomitants, posologie) n'a pu être mis en évidence dans ce suivi. Des infarctus sont décrits mais le rôle du Pradaxa® est difficile à évaluer.

-les effets digestifs sont décrits dans le RCP

-les effets hépatiques sont sans caractère de gravité mais restent peu documentés ;

-les atteintes rénales doivent être surveillées et un effort dans la documentation des cas est souhaité.

Concernant les effets cutanés, ce suivi retrouve des effets cutanés graves de type hypersensibilité, notamment 2 cas de DRESS et 7 cas de vascularite. Dans le dernier PSUR, l'analyse par détection du signal a relevé parmi les signaux potentiels, les effets cutanés graves et une analyse plus spécifique des vascularites leucocytoclastiques a été réalisée (7 cas confirmés à l'histologie au niveau international) conduisant à la demande d'une revue systématique lors des prochains PSUR.

Le taux de notification des effets indésirables graves reste stable dans le temps.

Peu de cas inclus dans ce suivi ont pu être identifiés clairement comme correspondant à une indication hors AMM.

La question de la comparaison de la iatrogénie des nouveaux anticoagulants oraux avec celle liées aux AVK en vie réelle reste sans réponse.

Le rapporteur a rappelé l'importance de la notification spontanée et a relevé la mise en place de registres et autres études, visant à recueillir notamment des données relatives à la iatrogénie hémorragique des NACO. Il est donc important de rappeler les obligations de déclaration des effets indésirables auprès des Centres Régionaux de Pharmacovigilance.

Le rapporteur propose une poursuite du suivi national de pharmacovigilance, avec à l'avenir, une présentation synthétique semestrielle des cas graves.

## 2- Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité XARELTO® (rivaroxaban)

<b>Nom commercial</b>	XARELTO®
<b>DCI</b>	Rivaroxaban
<b>Forme pharmaceutique, dosage</b>	Comprimé pelliculé à 2,5, 10, 15 et 20 mg
<b>Classe pharmacologique</b>	Agent antithrombotique (B01AX06)
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Centralisée (Suède rapporteur/Allemagne co-rapporteur)
<b>Date d'AMM</b>	30/09/2008 (comprimés à 10 mg)
<b>Date de commercialisation</b>	06/05/2009 (comprimés à 10 mg) 16/08/2012 (comprimés à 15 et 20 mg)
<b>Titulaire de l'AMM</b>	Bayer Pharma AG
<b>ASMR</b>	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux anticoagulants antivitamine K.
<b>Indications et posologies</b>	-Prévention primaire des événements thromboemboliques en chirurgie orthopédique à la posologie de 10 mg/jour ; -Prévention des AVC et ES chez les patients atteints de FA non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs de risque, à la posologie de 15 ou 20 mg/jour ; -Traitement des TVP et EP et prévention des récurrences à la posologie de 15 mg 2 fois par jour puis 15 ou 20 mg/jour ; -Prévention des événements athérombotiques chez les patients adultes suite à un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques, en co-administration avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine à la posologie de 2,5 mg 2 fois par jour.

### 2.1- Introduction

Le rivaroxaban est un inhibiteur direct du facteur Xa, hautement sélectif, compétitif et réversible, actif par voie orale.

Il est indiqué dans la prévention des accidents thromboemboliques dans les suites d'une chirurgie pour pose de prothèse totale de hanche ou de genou à la posologie de 10 mg/jour (AMM en 2008), dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs de risque, à la posologie de 20 mg/jour (AMM en 2012) et dans le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP), de l'embolie pulmonaire (EP) et la prévention de leur récurrence à la posologie de 30 puis 20 mg/jour (AMM en 2012).

Il a également obtenu une extension d'indication au niveau européen en 2013 dans la prévention des événements thrombotiques chez les patients adultes suite à un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques, en co-administration avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou associé à du clopidogrel ou de la ticlopidine à la posologie de 2,5 mg 2 fois par jour. Ce dernier dosage n'est pas encore disponible en France car l'inscription au remboursement pour cette indication n'a pas encore été évaluée par la HAS.

Les posologies mentionnées ci-dessus sont valables pour une clairance de la créatinine (ClCr) supérieure à 50 ml/mn. Pour une ClCr comprise entre 15 et 50 ml/ml, le RCP recommande une adaptation posologique à 15 mg/jour pour la FA et à 30 puis 15 mg/jour pour le traitement des TVP et EP. Pour une ClCr inférieure à 15 ml/mn, l'utilisation du Xarelto n'est pas recommandée.

Pour rappel, le rivaroxaban est métabolisé au niveau hépatique pour 2/3 de la dose (CYP3A4-5 : 18%, CYP2J2 : 14%) et 1/3 de la dose est éliminé au niveau urinaire sous forme inchangée. Le rivaroxaban est un substrat de la P-gp. Il induit un allongement dose-dépendant du TP et du TCA mais d'intensité variable selon les réactifs utilisés et avec une sensibilité modérée.

Un test spécifique du rivaroxaban mesurant l'activité antiXa est actuellement disponible, et doit être réservé aux situations à risque hémorragique ou thrombotique. Un traitement antagoniste spécifique est en cours de développement (andexanet). Différents hémostatiques non spécifiques sont également testés (PPSB, complexe prothrombique activé, FVIIa). Le rivaroxaban n'est vraisemblablement pas dialysable du fait de sa forte liaison aux protéines plasmatiques.

Le Plan de Gestion des Risques (PGR) européen comprend notamment:

- la pharmacovigilance classique, avec une surveillance rapprochée des cas de saignements et des effets indésirables hépatiques, rénaux, pancréatique etc ;
- des études de cohorte ouvertes observationnelles XAMOS, XALIA, XANTUS comparent la sécurité d'emploi de XARELTO® versus un traitement standard dans respectivement la thromboprophylaxie après chirurgie des membres inférieurs, le traitement de la TVP et de l'EP, la prévention de l'AVC ischémique et des embolies systémiques chez les patients atteints de FA non valvulaire ;
- des études d'utilisation menées sur des bases de données en Allemagne, aux Pays-Bas et au Royaume-Uni pour décrire les patients traités et le bon usage dans les indications de chirurgie orthopédique majeure et les indications médicales.

Ce PGR européen a été assorti au niveau national d'un suivi de pharmacovigilance.

Le premier point de suivi, présenté au comité technique de pharmacovigilance du 06 avril 2010 et en commission nationale de pharmacovigilance le 06 juillet 2010, portait sur les données collectées depuis le début de la commercialisation jusqu'au 31/05/2010 (données de l'indication chirurgie).

Un deuxième point de suivi national, portant sur les données de la période du 01/06/2010 au 31/12/2012 (données de la chirurgie, de la FA et du traitement des TVP et EP), a été présenté en comité technique le 12 février 2013.

Ce troisième point rend compte du bilan cumulatif des effets indésirables graves rapportés entre le 06/05/2009 et le 31/08/2013.

## **2.2- Méthode**

L'analyse a porté sur l'ensemble des cas graves français issus de la notification spontanée : cas transmis par les laboratoires BAYER Pharma AG et ceux enregistrés dans la BNPV, sur la période du 06/05/2009 au 31/08/2013.

La définition des effets hémorragiques et des événements thromboemboliques majeurs est basée sur les critères utilisés dans les essais cliniques.

## **2.3- Résultats**

### • Résultats globaux

L'analyse a porté sur 1 566 cas, qui ont concerné 814 femmes et 748 hommes (4 patients de sexe inconnu) âgés de 72 ± 14 ans. Dans 30% des cas (473), il s'agit de patients traités dans le cadre d'une chirurgie orthopédique ; dans 38% (594) pour une FA ; dans 16% (247) pour une TVP/EP ; dans 11% (177) pour une indication inconnue et dans 5% (74) pour une indication hors-AMM.

Ces 1 566 cas graves totalisent 1 689 EI, dont 535 (32%) sont inattendus.

Les cas graves incluent 578 cas (37%) considérés médicalement significatifs sans les critères de gravité OMS.

### • Répartition des EI par Système Organe Classe (SOC)

Les EI les plus fréquemment rapportés sont hémorragiques (52% du total), dont 46% correspondent à une hémorragie majeure, suivis des effets thromboemboliques (21%), hématologiques (6%, avec une majorité d'anémies), cutanés et hépatobiliaires (4%), divers (4%), cardiovasculaires autres (2%), digestifs (2%), neurologiques (2%), urinaires (2%) et généraux (1%).

### • Décès

Cent vingt sept décès sont rapportés sur la période étudiée, soit 8% du total des cas graves. Ils concernent 66 hommes et 61 femmes, avec un âge médian de 79 ans [43-94]. Ces cas sont survenus pour la plupart dans une indication médicale (98/127).

Parmi ces cas, 24 sont associés à un événement thromboembolique (ETE) (dont 13 EP, 9 AVC et 1 IDM) et 82 à un accident hémorragique majeur (dont 49 hémorragies intracrâniennes et 16 hémorragies digestives). Quatre cas sont associés à la fois à une hémorragie et à un ETE et 18 cas rapportent des décès de causes diverses ou inconnues (7 cas).

- Effets hémorragiques

Au total, 895 cas d'effets hémorragiques ont été rapportés, dont 46% d'hémorragies majeures (416 cas). Cent trente trois effets hémorragiques touchent le site opératoire ou sa proximité, 758 ne sont pas localisés sur un site opératoire et 4 touchent à la fois le site opératoire et un autre organe. Quand les hémorragies ne touchent pas le site opératoire, elles sont majoritairement digestives (24%), neurologique centrales (13%), ORL (9%), urinaires (8%) et sous-cutané-musculaires (8%).

- Événements thromboemboliques (ETE)

Les cas d'ETE sont au nombre de 348 (21% des cas rapportés), dont 54% sont majeurs.

Ils sont considérés comme des effets inattendus. Il s'agit dans 267 cas (77%) d'ETE veineux dont 114 (42%) sont des ETE veineux majeurs, majoritairement des EP (101 cas).

Les ETE artériels représentent 25% des ETE totaux et sont principalement des AVC ischémiques (51 cas).

La majorité des ETE sont survenus dans l'indication chirurgicale (217/348).

- EI d'intérêt

Mises à part les anémies et les baisses d'hémoglobine qui peuvent être associées aux effets hémorragiques et traduisent leur sévérité, les effets hématologiques sont dominés par des anémies sans saignement extériorisé (45 cas) et des thrombopénies (27 cas).

Les autres effets indésirables, dont le PGR prévoit une surveillance particulière, sont les effets hépatiques (68 cas) majoritairement attendus et sans critère de sévérité, pancréatiques (0 cas), rénaux (30 cas). Ces EI, quand ils sont inattendus, ne peuvent être reliés avec une imputabilité suffisante au rivaroxaban.

Par ailleurs, les effets d'intérêt identifiés lors de ce suivi national et à surveiller sont : les purpuras vasculaires et vascularites (9 cas) ainsi que les réactions anaphylactiques et angio-oedèmes (6 cas).

- Taux de notification

Le taux de notification des effets indésirables apparait stable dans le temps, et comparable entre les deux indications.

## **2.4- Conclusions du rapporteur**

Les effets indésirables graves rapportés de façon cumulée depuis le début de la commercialisation du rivaroxaban, et analysés dans ce suivi, sont principalement attendus et listés dans le RCP.

Les effets hémorragiques sont les plus nombreux (52%), parmi lesquels 46% d'hémorragies majeures. Chez 26% des patients il a été possible de mettre en évidence un ou plusieurs facteurs de risque (insuffisance rénale, interaction médicamenteuse, posologie excessive...).

Le taux de notification des effets hémorragiques diminue par rapport aux deux périodes de suivi précédentes. Ce bilan ne permet pas de répondre à la question du risque hémorragique comparé (quantitatif et qualitatif) du rivaroxaban vs. AVK en pratique courante. Dans cette optique, la réalisation rapide d'études pharmaco-épidémiologiques est impérative.

La plausibilité de la plupart des effets inattendus n'est pas suffisante, en l'état actuel du suivi, pour envisager de modifier l'information sur le produit. Néanmoins, quelques rares cas de vascularite, de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes et d'hépatites cholestatiques ou mixtes sont pertinents et devraient être pris en compte mais nécessitent un meilleur niveau de documentation avant de pouvoir valider un éventuel lien causal avec le rivaroxaban.

Ce bilan n'a pas mis en évidence de mésusage important, mais beaucoup de données sont manquantes. Cependant, les indications rapportées sont majoritairement conformes à l'AMM.

Par ailleurs, il apparait important d'insister sur la prise en compte de la fonction rénale et sur les modalités de switch dans l'information aux prescripteurs.

Le rapporteur propose la poursuite de ce suivi national, avec un allègement de ses modalités.

### **3- Les erreurs et risques d'erreurs avec les nouveaux anticoagulants oraux**

« L'erreur de prise en charge des patients traités avec des médicaments anticoagulants » fait partie de la liste des 12 « never events », événements qui ne devraient jamais arriver en établissement de santé.

Après interrogation de la base Erreurs et risques d'Erreurs Médicamenteuses de l'ANSM sur la période de 2005 au 30/10/2013 sur des critères de requêtes larges « Pradaxa », « Xarelto » et « Eliquis », 29 cas d'erreur et 7 cas de risques d'erreur ont été retrouvés (8 cas d'erreurs et 2 risques d'erreur avec Pradaxa® ; 21 cas d'erreurs et 5 risques d'erreur avec Xarelto®).

Parmi les 8 cas d'erreurs avec Pradaxa, 4 étaient des erreurs de prescription, 3 des erreurs d'administration, et 1 une erreur de délivrance.

Parmi les 21 cas d'erreurs avec Xarelto, 8 étaient des erreurs de prescription, 11 des erreurs d'administration, 1 une erreur de délivrance et 1 autre cas codé en « autre ».

Parmi les 26 cas d'erreurs de prescription et d'erreur d'administration avec Pradaxa® et Xarelto®, 6 ont été sans conséquence pour le patient, 17 ont été accompagnés d'une complication hémorragique (dont 4 décès) et 3 d'une complication thrombotique (dont 1 décès).

Le profil des erreurs avec les nouveaux anticoagulants oraux est différent de celui des anti-vitamines K (AVK) : en effet, pour les AVK, l'erreur d'administration venait du patient lui-même (principalement confusion entre Préviscan® et Néбиволол® ou Préviscan® et Lisinopril®). Pour les nouveaux anticoagulants, les erreurs d'administration et de prescription sont liées entre autre aux professionnels de santé en lien avec la complexité des indications et des posologies en fonction des populations traitées (patients âgés, fonction rénale).

La nécessité de continuer à informer et former les professionnels de santé sur le bon usage de ces médicaments et notamment sur le relai AVK / nouveaux anticoagulants oraux a été soulignée

### **4- Données de vente des nouveaux anticoagulants oraux**

Les données de consommation des nouveaux anticoagulants oraux ont été présentées et comparées à celles des antivitamines K. Pour éviter les problèmes de mesure liés au dosage ou aux tailles de conditionnement, ces données sont exprimées en nombre de doses définies journalières (DDJ). Elles mettent en évidence une très forte progression de la consommation des NACO depuis 2010, qui s'est accentuée en 2013, accompagnée d'une légère diminution de la consommation des AVK depuis 2012. L'utilisation globale des AVK et des NACO continue toutefois à augmenter. Parmi les NACO, les parts de marché s'inversent complètement si l'on prend pour indicateur le nombre de DDJ ou le nombre de comprimés. En nombre de DDJ, XARELTO® représente plus de 60% de la consommation pour 2013, tandis que PRADAXA® représente près des deux tiers de comprimés consommés. La consommation d'ELIQUIS® demeure très faible, quel que soit l'indicateur retenu.

### **5- Plan d'action NACO de l'ANSM**

Pour rappel, tous les anticoagulants sont associés à un risque hémorragique élevé. Il s'agit de la première cause d'effets indésirables graves et d'hospitalisation pour effet indésirable, en particulier pour les AVK.

La consommation des anticoagulants est en hausse constante. En 2011, 4% de la population a perçu au moins un remboursement d'anticoagulant. L'exposition à ces traitements augmente avec l'âge.

Les NACO sont associés, comme tout autre traitement anticoagulant, à un risque hémorragique. Les NACO peuvent être amenés à être utilisés de façon large et sur le long terme. Chaque NACO possède des propriétés pharmaco-thérapeutiques spécifiques (indications, interactions médicamenteuses, CI etc).

Par ailleurs, il n'existe pas de recommandation validée de réversion rapide de l'activité anticoagulante, ni de tests biologiques spécifiques validés et largement disponibles en pratique courante.

Ces éléments, notamment, ont amené l'Agence à faire preuve d'une vigilance particulière dès l'autorisation de ces médicaments.

Le Plan d'action NACO de l'ANSM s'articule autour des axes suivants :

-la surveillance renforcée du profil de sécurité de ces spécialités au niveau européen, par l'évaluation semestrielle des rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR), ainsi qu'au niveau national, par les suivis nationaux de pharmacovigilance mis en place depuis le début de la commercialisation de ces spécialités;

-le Plan de Gestion des Risques (PGR) mis en place au niveau européen, prévoyant notamment la conduite d'études observationnelles, de registres de recueil des effets indésirables d'intérêt (hémorragies, hépatotoxicité etc), d'enquêtes prescripteurs ainsi que des documents de minimisation du risque ;

-les communications mises en ligne sur le site de l'ANSM depuis la mise à disposition des NACO dans la prévention des accidents thromboemboliques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire, visent à sensibiliser les professionnels de santé sur les risques liés à l'utilisation des NACO, et la nécessité d'utiliser ces médicaments dans le strict cadre des conditions de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), à savoir leurs indications thérapeutiques et contre-indications, posologies, mises en garde et précautions d'emploi ainsi que leurs interactions médicamenteuses.

-le contrôle *a priori* de la publicité destinée aux professionnels de santé, qui fait l'objet d'une évaluation particulièrement attentive ;

-l'analyse des données de vente et de remboursement afin de décrire leur évolution trimestrielle. Ces données devraient être disponibles à la fin du mois de novembre 2013. Une analyse comparative des données de vente des NACO et des AVK au niveau européen pourra également être effectuée en parallèle pour les principaux marchés européens.

-l'analyse des données d'utilisation à partir des données de l'Assurance maladie (Echantillon généraliste des bénéficiaires des données du SNIIRAM<sup>3</sup>), afin de caractériser le profil des patients recevant ces nouveaux anticoagulants (caractéristiques socio-démographiques, co-prescriptions, *switch* d'une classe thérapeutique à une autre, éventuellement survenue de certains événements cliniques...). Les premières données pourront être disponibles à la fin du mois de novembre 2013 (dans le cadre d'un bilan intermédiaire). Une actualisation trimestrielle de ces données sera faite par la suite.

-la réalisation de deux études pharmaco-épidémiologiques au niveau national, en coopération avec la CNAMTS :

- Une étude de cohorte pilotée par l'ANSM, ayant pour but de comparer, à partir des données de l'Assurance maladie (base de données exhaustive du SNIIRAM) les profils de risques, en particulier hémorragiques, entre les patients traités par NACO en relais d'un traitement par AVK et ceux restés sous AVK. L'étude portera également sur l'analyse des éventuels événements cardiovasculaires survenus dans ces deux groupes.

- Une étude de cohorte pilotée par la CNAMTS, dont les objectifs sont de suivre de manière prospective les patients pour lesquels sont initiés des traitements par AVK ou NACO et d'étudier la survenue des événements hémorragiques et cardiovasculaires dans chacun des deux bras de l'étude.

Les résultats de ces deux études pourront être disponibles dans le courant du premier semestre 2014. L'ensemble des résultats obtenus sera mis en perspective avec les données européennes et internationales disponibles.

Par ailleurs, Le Groupe de Travail sur les médicaments du système cardiovasculaire et des médicaments indiqués dans la thrombose s'est réuni de manière exceptionnelle le 25 octobre dernier afin de discuter des problématiques liées aux NACO. A cette occasion, des représentants de plusieurs sociétés savantes (SFAR, SFC, SFH/GEHT, SFMU<sup>4</sup>) ont été entendus sur les différentes préoccupations liées à ces produits, notamment :

-les risques de mésusages et de iatrogénie hémorragique,

-la réversion rapide de l'activité anticoagulante des NACO, ainsi que le suivi biologique

D'autres sociétés savantes médicales seront auditionnées prochainement, notamment la SFC<sup>5</sup>.

A l'issue de ces auditions, les discussions, notamment des mesures complémentaires à mettre en place sont ouvertes et un point d'étape sera fait à la prochaine réunion du groupe de travail à la mi-novembre.

Enfin, une présentation du bilan du suivi national de pharmacovigilance du présent Comité technique sera effectuée à la Commission de suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé du 26 novembre prochain. Seront également présentées lors de cette réunion les données de surveillance européenne, les données de vente des NACO et des AVK, ainsi que les données d'utilisation, analysées à partir des données de l'Assurance maladie (EGB) du profil des patients recevant des NACO.

#### **6- Discussion du comité technique de pharmacovigilance**

Il a été constaté qu'un nombre important de patients étaient traités à la posologie de 15 mg/jour de rivaroxaban dans l'indication FA, malgré une fonction rénale normale (patients âgés), avec pour conséquence une inefficacité potentielle du traitement pouvant expliquer la survenue d'événements thromboemboliques. Cependant, il est difficile d'évaluer le rôle d'un éventuel sous-dosage dans ces cas, puisqu'ils sont pour la plupart peu documentés (peu d'information sur les traitements concomitants ou sur les autres facteurs pouvant influencer la réponse au traitement).

L'utilisation de Xarelto® chez les patients ayant une ClCr inférieure à 30 ml/ml semble problématique, puisque les recommandations du RCP sont peu claires à ce sujet.

Il existe probablement une méconnaissance des praticiens sur les interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs de la P-gp. Il est très difficile d'évaluer le rôle des interactions dans de nombreux cas, car beaucoup d'informations sont manquantes sur les traitements concomitants, notamment dans les cas des laboratoires.

Il serait intéressant de comparer le nombre de décès rapportés à l'exposition patient entre les femmes et les hommes, puisque le poids corporel peut influencer le risque de complications hémorragiques. Cela semble cependant difficile car le poids n'est pas spécifié dans la plupart des observations.

Les membres du comité technique ont discuté de la possibilité de mettre en place un carnet patient, pouvant intégrer l'ensemble des traitements anticoagulants pris par le patient et permettant le suivi du poids et de la fonction rénale des patients traités. La faible adhérence au carnet AVK a été soulignée, ce qui limite la pertinence de cette proposition.

Il a été précisé que la thrombine était un facteur de croissance digestif, ce qui pourrait expliquer le tropisme digestif des NACO. Par ailleurs, la différence observée en termes de localisations hémorragiques par rapport aux AVK peut s'expliquer par le fait que ces derniers ne sont pas actifs dès leur absorption digestive, contrairement aux NACO.

Concernant Pradaxa®, un antidote est en cours de développement.

Il a été souligné qu'il serait intéressant de quantifier la proportion d'EI évitables (poids et âges extrêmes, non prise en compte d'une fonction rénale altérée, interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques etc).

#### **7- Conclusion du Comité technique de pharmacovigilance sur le bilan de suivi des spécialités pradaxa® et xarelto®**

Le Comité technique est favorable à la poursuite de ces suivis nationaux avec un allègement de leurs modalités de présentation. Un bilan semestriel des cas graves devra être effectué, avec l'utilisation d'indicateurs prédéfinis (taux de notification des EI graves, taux de notification des accidents hémorragiques...). La définition exacte de ces indicateurs sera abordée lors du Comité technique du mois de décembre. Ils devront notamment inclure les effets indésirables graves évitables, sur lesquels une communication devrait d'ailleurs être envisagée.

A noter que, compte-tenu du faible volume de données relatives à la spécialité Eliquis®, il a été jugé qu'un bilan de suivi était trop prématuré à ce stade.

**L'avis du Comité technique est rendu à l'unanimité.**

<b>Nom du dossier</b>	<b>Suivi national de pharmacovigilance des spécialités : INCIVO® (télaprévir) et VICTRELIS® (bocéprévir)</b>	
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>	
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments anti-infectieux, en hépatogastrologie, en dermatologie, et des maladies métaboliques rares	
CRPV en charge du dossier	CRPV de MARSEILLE	
<b>Critères de passage</b>		
	Analyse des données de sécurité	
	<i>Retour du réseau de pharmacovigilance</i>	
<b>Références documentaires</b>		
Présentation et rapport d'expertise du CRPV de Marseille		
<b>Présentation du suivi national de pharmacovigilance des spécialités INCIVO® (télaprévir) et VICTRELIS® (bocéprévir)</b>		
<b><u>1- Introduction</u></b>		
<p>VICTRELIS® (bocéprévir) et INCIVO® (télaprévir) sont les deux premières molécules inhibiteurs de protéases développées dans le traitement de l'hépatite C en association avec le peginterféron et la ribavirine qui constituaient jusqu'alors le traitement de référence. Le bocéprévir nécessite une trithérapie plus longue (24 ou 32 semaines versus 12 semaines pour le télaprévir) après une phase initiale de bithérapie par peginterféron alfa/ribavirine de 4 semaines (lead-in phase). L'ajout du bocéprévir ou du télaprévir à la bithérapie a permis d'augmenter la réponse au traitement d'environ 30% chez les patients naïfs et de 30 à 50% chez les patients en échec d'un précédent traitement en fonction du profil de leur réponse antérieure (répondeur nul, partiel ou rechuteur). Cependant, dès leur développement clinique, une toxicité hématologique, en particulier un risque accru d'anémie, a été identifié pour ces deux antiprotéases, et notamment pour le bocéprévir. Pour le télaprévir, un risque accru de réactions cutanées, dont certaines sévères à type de DRESS, avait également été identifié dès les essais cliniques.</p> <p>Ces deux antiviraux font l'objet d'un PGR européen depuis leur AMM. Dans le cadre du plan de minimisation des risques, les laboratoires ont diffusé aux médecins prescripteurs une brochure d'information destinée à les sensibiliser sur les risques accrus de troubles hématologiques (pour le bocéprévir) et de réactions cutanées, pouvant être sévères (pour le télaprévir). Il a également été décidé d'ouvrir un suivi national de pharmacovigilance pour ces deux spécialités qui a été confié au Centre de Pharmacovigilance de Marseille.</p> <p>Il s'agit du premier bilan du suivi national de pharmacovigilance pour les deux produits. Le bilan concerne essentiellement la première année de commercialisation et de manière plus succincte la deuxième année de commercialisation.</p>		

## **2- Présentation du suivi national de pharmacovigilance de VICTRELIS (Bocéprévir) portant sur la période du 1<sup>er</sup> août 2011 au 31 juillet 2012**

### **2.1-Généralités**

<b>Nom commercial</b>	VICTRELIS ®
<b>DCI</b>	Bocéprévir
<b>Forme pharmaceutique</b>	Gélule de 200mg
<b>Classe pharmacologique</b>	J05AE12 – antiviraux pour usage systémique – inhibiteurs de protéase
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Centralisée (France rapporteur – Pays-Bas co-rapporteur)
<b>Date d'AMM</b>	18/07/2011
<b>Date de commercialisation</b>	01/08/2011
<b>Titulaire de l'AMM</b>	Merck Sharp & Dohme
<b>Indication</b>	Victrelis est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique (CHC) due au virus VHC de génotype 1, en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine, chez les patients adultes atteints de maladie hépatique compensée, non préalablement traités ou en échec à un précédent traitement.

### **2.2-Méthodes:**

L'analyse des effets indésirables a porté sur :

- Les données du laboratoire, à savoir les quatre PSURS de VICTRELIS® couvrant la période du 13 mai 2011 au 12 mai 2013, les fiches CIOMs des cas graves et non graves et les chiffres de vente depuis la commercialisation.
- Les cas graves et non graves notifiés dans la Base nationale de Pharmacovigilance du 1<sup>er</sup> août 2011 au 31 juillet 2012. Une nouvelle recherche a été effectuée pour la deuxième année de commercialisation jusqu'au 4 octobre 2013.
- Les données de la littérature (recherche dans Pubmed le 4 octobre 2013 avec comme mot clé bocéprévir). Seuls les articles disponibles dans leur intégralité et portant sur la sécurité d'emploi du produit ont été sélectionnés.

### **2.3-Résultats**

Au total, au cours de la première année de commercialisation, 51 cas ont été notifiés aux CRPV [38 cas graves avec 104 effets indésirables graves (EIG) et 13 cas non graves avec 25 effets indésirables non graves (EING)] et 174 cas ont été notifiés au laboratoire (96 cas graves avec 183 EIG et 78 cas non graves avec 160 EING). Comme attendu, les effets indésirables les plus souvent rapportés sont les affections hématologiques, notamment les anémies (75 cas), les neutropénies (22 cas) et les thrombopénies (20 cas). Deux cas d'agranulocytoses et 3 cas de pancytopenies ont également été signalés. Les troubles généraux et anomalies au site d'administration, représentés essentiellement par l'asthénie, et les affections gastro-intestinales, essentiellement des nausées, vomissements et diarrhées, font partie également des effets indésirables les plus fréquemment rapportés. On note par ailleurs des infections (incluant 4 chocs septiques dont trois fatals), des affections psychiatriques (15 EIG dont deux dépressions), des dysgueusies (10 cas) et des affections cutanées (11 EIG) dont deux DRESS (un confirmé et un suspecté). Quatorze décès ont été notifiés au cours de la première année de suivi dont 4 morts subites inexplicables, 2 arrêts cardiaques dont un peu documenté, 3 décès liés à des complications septiques et un décès lié à une hémorragie cérébrale dans un contexte de thrombopénie sévère.

La répartition des effets indésirables rapportés au cours de la deuxième année de commercialisation est globalement similaire à celle décrite au cours de la première année. Trois cas de décès ont été notifiés sur cette période, dont deux liés à des complications infectieuses.

## **2.4-Discussion et conclusion du rapporteur**

Ce premier bilan confirme le risque important d'effets indésirables hématologiques avec le bocéprévir (anémie, neutropénie, thrombopénie) et une prise en charge de l'anémie variant selon les prescripteurs. Le recours à l'érythropoïétine reste important alors qu'il est admis que la réduction de dose de la ribavirine est la stratégie à privilégier. Il est également souligné que, suite à l'évaluation du dernier PSUR, le risque de pancytopenie et d'agranulocytose sera rajouté dans le RCP et la notice du produit. Ce premier bilan met également en évidence un risque de complications infectieuses parfois sévères et d'effets psychiatriques qu'il convient de surveiller. Compte tenu de ce profil de sécurité d'emploi, le rapporteur propose de poursuivre le suivi national de pharmacovigilance de VICTRELIS® et d'actualiser les brochures d'information destinées aux professionnels de santé concernant le risque d'effets indésirables hématologiques et leur prise en charge, notamment l'anémie.

## **3 - Présentation du suivi national de pharmacovigilance d'INCIVO (Télaprévir) portant sur la période du 19/09/2011 au 19/09/2012**

### **3.1-Généralités**

<b>Nom commercial</b>	INCIVO®
<b>DCI</b>	Télaprévir
<b>Forme pharmaceutique</b>	Comprimé pelliculé 375mg
<b>Classe pharmacologique</b>	J05AE12 – antiviraux pour usage systémique – inhibiteurs de protéase
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Centralisée (Suède rapporteur – France Co-rapporteur)
<b>Date d'AMM</b>	19/09/2011
<b>Date de commercialisation</b>	28/09/2011
<b>Titulaire de l'AMM</b>	Janssen Cilag
<b>Indication</b>	INCIVO®, en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine, est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique due au virus VHC de génotype 1, chez les patients adultes ayant une maladie hépatique compensée (y compris ceux ayant une cirrhose) : - soit naïfs de traitement ; - soit ayant préalablement été traités par l'interféron alfa (pégylé ou non pégylé) seul ou en association avec la ribavirine, y compris les patients rechuteurs, répondeurs partiels et répondeurs nuls (voir rubriques 4.4 et 5.1).

### **3.2-Méthodes**

L'analyse des effets indésirables a porté sur :

- Les données du laboratoire à savoir les fiches CIOMS des cas graves et le line-listing des cas graves et non graves sur la période du 19/09/2011 au 19/09/2012, le premier PSUR du 23/05/2011 au 19/09/2012 ainsi que le document de synthèse des cas français de pharmacovigilance jusqu'au 19/09/2012 (ATU et post-marketing). Les chiffres de vente sur la période du 19/09/2011 au 19/09/2012 ont également été fournis.
- Les cas graves et non graves notifiés dans la Base nationale de Pharmacovigilance du 19/09/2011 au 19/09/2012. Une nouvelle recherche a été effectuée pour la deuxième année de commercialisation jusqu'au 19 septembre 2013.
- Les données de la littérature (recherche dans Pubmed le 4 octobre 2013 avec comme mot clé télaprévir). Seuls les articles disponibles dans leur intégralité et portant sur la sécurité d'emploi du produit ou les interactions ont été sélectionnés

### **3.3-Résultats**

Au total, au cours de la première année de commercialisation, 132 cas ont été notifiés au CRPV (92 cas graves pour 245 EIG et 40 cas non graves pour 61 EING) et 273 cas ont été notifiés au laboratoire (179 cas graves pour 291 EIG et 94 cas non graves pour 183 EING). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés concernent les affections cutanées, hématologiques (anémie, neutropénie et

thrombopénie) et gastro-intestinales ou hépato-biliaires. Concernant les effets cutanés, l'incidence de notification des DRESS est estimée à 3,9/1000 patients traités, ce qui est conforme à l'incidence rapportée au cours des essais cliniques. Deux cas d'érythème polymorphe (décrit dans le RCP) et un cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée ont été signalés. Parmi les affections gastro-intestinales, on note 5 cas de pancréatites aiguës dont 1 cas de pancréatite nécrosante avec décès. Sont retrouvés également dans ce premier bilan des cas graves d'insuffisances rénales et d'hyperuricémies. Au total cinq décès ont été signalés au cours de cette première année de commercialisation en France. Dans le premier PSUR, 71 décès ont été rapportés incluant notamment des cas de morts subites peu détaillés. Ces cas nécessitent d'être mieux documentés. L'analyse des notifications spontanées au CRPV au cours de la deuxième année de commercialisation confirme le profil de sécurité d'emploi du télaprévir qui se caractérise notamment par une toxicité cutanée et hématologique. On constate une baisse des chiffres de vente au cours de cette deuxième année de suivi.

### **3.4-Discussion et conclusion du rapporteur**

Ce premier bilan avec le télaprévir confirme:

- la fréquence importante des atteintes cutanées et notamment l'incidence élevée des cas de DRESS,
- un risque de pancréatite qui sera pris en compte lors de l'évaluation européenne du prochain PSUR.
- la fréquence élevée des affections hématologiques et un recours à l'érythropoïétine dans la prise en charge de l'anémie qui est également à souligner.

Au final, le rapporteur recommande de poursuivre le suivi national de pharmacovigilance d'INCIVO® en portant une attention particulière aux effets indésirables cutanés et d'actualiser les brochures d'information destinées aux professionnels de santé concernant les données de sécurité d'emploi du télaprévir, en particulier la prise en charge des anémies.

### **4 -Discussion du Comité technique de pharmacovigilance**

Les membres du Comité Technique de pharmacovigilance ont souligné l'incidence élevée des cas de DRESS rapportés avec le télaprévir. A ce titre, il est noté que l'évolution des DRESS a été favorable dans tous les cas à ce jour et que les modalités de prise en charge des atteintes cutanées sévères sont bien détaillées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) d'INCIVO®. Le Comité Technique est également interpellé par la fréquence importante des atteintes hématologiques rapportées avec la trithérapie antivirale, notamment celle de l'anémie pour laquelle les recommandations de prise en charge mériteraient d'être plus explicites dans les RCPs en particulier celui du bocéprévir. La baisse des chiffres de vente d'INCIVO® et de VICTRELIS® constatée au cours de la deuxième année de commercialisation reflète sans doute l'attente des nouveaux antiviraux en cours de développement ou en phase d'approbation de leur AMM (par exemple sofosbuvir et siméprévir) caractérisés par des profils de sécurité d'emploi moins problématiques et qui offrent pour l'avenir la perspective de schémas thérapeutiques sans interféron voire sans ribavirine.

### **5 – Conclusion du Comité technique de pharmacovigilance**

Les propositions du rapporteur sont approuvées par le Comité Technique. Les suivis nationaux de pharmacovigilance de VICTRELIS® et INCIVO® sont donc maintenus. Le Comité technique recommande l'actualisation des brochures d'information des deux spécialités concernant les effets indésirables hématologiques et leur prise en charge, notamment l'anémie, dans le cadre des trithérapies antivirales. Par ailleurs, une demande d'ajout de l'effet indésirable 'pancréatite' devra être faite dans le RCP et la notice d'INCIVO® à l'occasion du prochain PSUR.

**L'avis du Comité technique est rendu à l'unanimité.**