

# Compte rendu de séance

CT012015113  
19/01/2015  
Direction de la Surveillance  
Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance  
Dr. Patrick Maison

## Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012015113

Séance du mardi 15 Décembre 2015 de 09h30 à 17h00 en salles 1, 2 & 3

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Kamel MASMOUDI	Membre		X
Valérie GRAS	Suppléante	X	
Pascale LAINE-CESSAC	Membre		X
Laurence LAGARCE	Suppléante	X	
Siamak DAVANI	Membre		X
Marie-Blanche VALNET RABIER	Suppléante	X	
Françoise HARAMBURU	Membre		X
Ghada MIREMONT	Suppléante	X	
Dominique KOWALSKI	Membre	X	
Antoine COQUEREL	Membre		X
Sophie FEDRIZZI	Suppléante	X	
Alain ESCHALIER	Membre		X
Marie ZENUT	Suppléante	X	
Catherine SGRO	Membre/Suppléante du président	X	
Michel MALLARET	Membre	X	
Régis BORDET	Membre		X
Sophie GAUTIER	Suppléante	X	
Marie-Laure LAROCHE	Membre		X
Hélène GENIAUX	Suppléante	X	
Thierry VIAL	Membre/Président		X
Joëlle MICALLEF	Membre	X	
Dominique HILLAIRE-BUYS	Membre	X	
Pierre GILLET	Membre	X	
Pascale JOLLIET	Membre		X
Gwenaëlle VEYRAC	Suppléante	X	
Milou-Daniel DRICI	Membre		X

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Caroline VIGIER	Suppléante	X	
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre	X(Par TC)	
Sylvie FAVRELIERE	Suppléante	X	
Thierry TRENQUE	Membre		X
Malak ABOU TAAM	Suppléante	X	
Eric BELLISSANT	Membre		X
Elisabeth POLARD	Suppléante	X	
Nathalie GUILLEMANT-MASSY	Membre	X	
Patrick MISMETTI	Membre		X
Marie-Noëlle BEYENS	Suppléante	X	
Martine TEBACHER-ALT	Membre	X	
Jean-Louis MONTASTRUC	Membre		X
Florence MOULIS	Suppléante	X	
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre		X
Frédérique BEAU-SALINAS	Suppléant	X	
Hervé LE LOUET	Membre		X
Samy BABAI	Suppléant		X
Agnès LILLO LE LOUET	Membre	X	
Pirayeh DUFOUR-LAMARTINIE	Membre	X	
Sixtine GINISTY	Suppléante	X	
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Membre	X	
Michel BIOUR	Membre	X (après-midi)	
Joëlle MICHOT	Suppléante	X (matin)	
Françoise BAVOUX	Membre		X
Caroline PECRIAUX	Suppléante	X	
<b>Experts</b>			
Nicolas FRANCHITTO	Experts	X	
Fanny PELISSIER	Experts	X	
<b>Stagiaires ou Internes CRPV</b>			
Siguine PLAISANT	Interne	X	
Kévin BILLET	Interne	X	

Nom des participants		Statut	Présent	Absent /excusé
<b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>				
Patrick MAISON	Directeur		X	
Céline MOUNIER	Directeur adjoint		X	
Corinne FECHANT	Directeur adjoint		X	
Marie-Laure VEYRIES	Référent Information scientifique		X	
<b>Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance</b>				
Florence CARDONA-GIORDANO	Chef de Pôle		X	
Arnaud BATZ	Evaluateur		X	
Christelle DESITTER	Coordonnateur des réseaux de vigilance		X	
Dorothee DURAND	Evaluateur		X	
Bich-Hang PHAM	Evaluateur		X	
Béatrice POROKHOV	Evaluateur		X	
Emilie VITTAZ	Coordonnateur des réseaux de vigilance		X	
Rym YODARENE	Evaluateur		X	
Thibault DE WITASSE-THEZY	Interne		X	
Marion LASSALLE	Interne		X	
Céline LE GALLUDEC	Interne		X	
<b>Pôle Plateforme de réception et d'orientation des signaux</b>				
Annabelle LECOMPTE-PAGE	Evaluateur		X	
Sylvie LEREBOURS	Evaluateur		X	
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, NEPHROLOGIE</b>				
<b>Produits en Hématologie, Immunologie, Néphrologie</b>				
Pascale WECHSLER	Evaluateur		X	
<b>Produits en Oncologie, Radiopharmaceutique</b>				
Marie GADEYNE	Evaluateur		X	
Emilie BRETON	Evaluateur		X	
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE</b>				
<b>Produits Cardiovasculaire, Thrombose, Métabolisme</b>				
Lofti BOUDALI	Chef d'équipe Produits		X	
Françoise GOEBEL	Evaluateur		X	
Solène VILLANOVA	Evaluateur		X	
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS</b>				

Nom des participants		Statut	Présent	Absent /excusé
ANSM				
Philippe VELLA	Directeur		X()	
Nathalie RICHARD	Directeur adjoint		X (	
<b>Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie</b>				
Catherine DEGUINES	Chef d'équipe Produits		X	
Carine CONDY	Evaluateur		X	
Claire FERARD	Evaluateur		X	
Marie PAREL	Evaluateur		X	
<b>Produits Antalgie, Rhumatologie, Pneumologie, ORL, Stomatologie et Ophtalmologie</b>				
Sarah LEONE-BURGOS	Interne		X	
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES</b>				
Caroline SEMAILLE	Directeur		X (	
<b>Produits en Maladies Infectieuses</b>				
Nathalie MORGENSZTEJN	Chef d'équipe Produits		X	
Ingrid CLAVERIE	Evaluateur		X	
Auréliе VITORES	Evaluateur		X	
Marion PERRIN	Evaluateur		X	
<b>Produits en Dermatologie, hépato-gastroentérologie et Maladies métaboliques rares</b>				
Nathalie DUMARCET	Chef d'équipe Produits		X	
Violaine VERMILLARD	Evaluateur		X	

## Gestion des conflits d'intérêt

Madame Frédérique BEAU-SALINAS n'a pas participé à la présentation ni aux délibérations relatives au suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de sofosbuvir et daclatasvir, SOVALDI®, HARVONI®, DAKLINZA®, en raison de l'existence d'un conflit d'intérêt.

Aucune autre situation de conflit d'intérêt n'a été déclarée ni retenue au cours de la séance du Comité technique de pharmacovigilance du mardi 15 décembre 2015.

Sujets abordés		Avis EU nécessaire avant publication	
<b>1. Introduction</b> Erreur ! Source du renvoi introuvable.		Pour adoption	
<b>2. Dossiers Produits – Substances (National)</b>		Non	
2.1	Suivi national de pharmacovigilance du baclofène (LIORESAL®, BACLOFENE, ZENTIVA®) dans son utilisation hors AMM : - dans le traitement de l'alcoolodépendance - dans les autres utilisations hors AMM Présentation des données du réseau des CAPTV Présentation des données du portail RTU		Pour avis
2.2	Nalméfène		Pour avis
2.3	Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) à l'exception de l'olmésartan		Pour avis
2.4	Sofosbuvir - Daclatasvir		Pour avis
<b>3. Tour de Table</b>			

## Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier</b>	<b>Suivi national de pharmacovigilance du baclofène (LIORESAL<sup>®</sup>, BACLOFENE ZENTIVA<sup>®</sup>) dans son utilisation hors AMM :</b> - dans le traitement de l'alcoolodépendance - dans les autres utilisations hors AMM <b>Présentation des données du réseau des CAPTV</b> <b>Présentation des données du portail RTU</b>
Direction en charge du dossier	Direction NEURHO
CRPV en charge du dossier	CRPV d'Amiens CRPV de Lille Participation du CAP de Toulouse

### Références documentaires

- Rapport d'expertise du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) d'Amiens sur l'utilisation du baclofène dans le traitement de la dépendance à l'alcool sur la période 17/09/2014 – 17/09/2015
- Présentation des données collectées via le portail électronique de la RTU baclofène sur la période 14 mars 2014 – 16 mars 2015
- Présentation des données nationales des intoxications au baclofène sur la période du 14/03/14 au 13/03/15 par le Centre antipoison et de toxicovigilance (CAP-TV) de Toulouse
- Rapport d'expertise du CRPV de Lille sur l'utilisation du baclofène hors AMM hors alcoolodépendance

**Baclofène (LIORESAL<sup>®</sup>, BACLOFENE ZENTIVA<sup>®</sup>) : suivi national dans son utilisation dans le cadre de la Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) pour le traitement de l'alcoolodépendance et hors AMM**

<b>Noms commerciaux</b>	Lioréal <sup>®</sup> (Novartis) Baclofène Zentiva <sup>®</sup> (Sanofi)
<b>DCI</b>	Baclofène
<b>Formes pharmaceutiques</b>	Lioréal <sup>®</sup> : boîte de 50 comprimés sécable de 10 mg Baclofène Zentiva <sup>®</sup> : boîte de 30 comprimés de 10 mg
<b>Classe pharmacologique</b>	Antispastique Myorelaxant d'action centrale
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Nationale
<b>Date de la première AMM</b>	1974
<b>Date de commercialisation</b>	Lioréal <sup>®</sup> : 19/04/1974 Baclofène Zentiva <sup>®</sup> : 05/01/2006
<b>Titulaires des AMM</b>	Novartis, Sanofi
<b>SMR</b>	Modéré (dans l'indication de l'AMM)

### 1-Introduction

Le baclofène, agoniste des récepteurs centraux et périphériques GABA-B, est indiqué dans le traitement des contractures spastiques, de la sclérose en plaques, des affections médullaires et d'origine cérébrale.

Devant son usage hors AMM grandissant dans le traitement de l'alcoolodépendance, un suivi national de pharmacovigilance a été mis en place en 2011 afin d'analyser son profil d'effets indésirables lors de l'utilisation à posologie élevée dans cette indication.

Afin d'encadrer cette utilisation hors AMM du baclofène, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a octroyé une RTU le 17 mars 2014 dans le cadre des deux indications suivantes :

- l'aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez les patients dépendants à l'alcool,
- la réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'au niveau faible tel que défini par l'OMS chez des patients alcoolo-dépendants à haut risque.

Enfin, à la suite du Comité technique de pharmacovigilance (CTPV) du 20 février 2015, il a été décidé d'élargir le suivi national de pharmacovigilance à tout mésusage du baclofène hors AMM et hors traitement de l'alcoolo-dépendance (hors RTU).

## **2-Suivi National de pharmacovigilance du baclofène dans le traitement de l'alcoolo-dépendance (CRPV d'Amiens)**

### 2.1-Méthode

Les données analysées dans ce rapport concernent les données rapportées dans le cadre d'une utilisation dans l'alcoolo-dépendance et sont :

- les cas de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) notifiés entre le 17/09/2014 et le 17/09/2015,
- les cas français transmis par les laboratoires entre le 17/09/2014 et le 17/09/2015,
- les articles indexés dans Pubmed et cas publiés dans la littérature scientifique entre le 17/09/2014 et le 17/09/2015.

### 2.2-Résultats

D'après les chiffres de vente de septembre 2014 à septembre 2015 et par extrapolation sur 12 mois, on observe une légère baisse du nombre de comprimés de baclofène vendus (-7%) sur l'année 2015 par rapport à 2014.

Concernant la notification spontanée traditionnelle, un total de 310 cas (123 graves et 187 non graves), soit 640 effets impliquant le baclofène en tant que médicament « suspect », ont été notifiés aux CRPV et aux laboratoires durant la période étudiée. Cinq décès ont été rapportés, soit 1,6% des cas rapportés sur la période. D'après les informations disponibles, 70 patients concernés étaient enregistrés dans le portail de la RTU.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours de la période étudiée sont des troubles neurologiques et psychiatriques et dans une moindre mesure, des effets gastro-intestinaux et des troubles musculo-squelettiques. Conformément aux données des rapports précédents, certains effets indésirables non listés dans le RCP ou dans le protocole de la RTU, semblent se confirmer, notamment : le somnambulisme, les troubles du caractère (agressivité, irritabilité, nervosité), les troubles de la libido, les troubles urinaires (énurésie, impériosité mictionnelle), l'embolie pulmonaire (seule la thrombose veineuse figure au RCP) et la faiblesse musculaire.

Durant la période de ce rapport, 3 suicides et 30 tentatives de suicide ont été rapportés (31 cas de prise excessive médicamenteuse dont 14 de surdosage en baclofène seul). Dans 48,5% des cas, il existait des antécédents de tentative(s) de suicide.

Concernant la posologie du baclofène lors de la survenue des effets indésirables, les données de ce rapport confirment son caractère dose-dépendant et individuel, justifiant ainsi pleinement la recommandation d'une titration prudente de ce médicament. En revanche, la posologie de survenue des effets indésirables ne semble pas être corrélée à une dose-dépendance à l'échelle populationnelle.

Le mésusage (hors surdosage) représente 33% des observations notifiées durant la période étudiée et ne concerne que peu de patients enregistrés dans la RTU (8,5%). La majorité des cas de mésusage est due au non-respect par les prescripteurs de la titration, des critères de prescription et des contre-indications, établis dans le protocole de la RTU, notamment, les antécédents d'épilepsie et de troubles psychiatriques.

Au total, le profil de tolérance du baclofène dans l'alcoolo-dépendance observé durant la période de ce bilan apparaît globalement similaire à celui déjà connu et les patients enregistrés dans la RTU ne semblent pas présenter un profil particulier de tolérance.

Le protocole actuel de la RTU précise les critères spécifiques de prescription, les contre-indications, et renvoie également au RCP en particulier pour les effets indésirables. L'ajout des informations de l'AMM dans le protocole de la RTU pourrait permettre aux professionnels de santé une meilleure lisibilité.

### 2-3 -Conclusion générale du rapporteur (CRPV d'Amiens)



Sur la période du 17 septembre 2014 au 17 septembre 2015, l'analyse des cas notifiés ne fait pas clairement apparaître de nouveau signal en termes d'effets indésirables. Le profil de tolérance du baclofène utilisé dans le cadre de l'alcool-dépendance est concordant avec les connaissances cumulées. Le mésusage du baclofène observé via la notification spontanée (*i.e.* non-respect par les prescripteurs des critères de prescriptions et contre-indications établis dans le protocole de la RTU) semble persister.

Le rapporteur préconise :

- une révision du paragraphe relatif aux effets indésirables dans le protocole de la RTU regroupant les effets indésirables du RCP et ceux déjà listés dans le protocole de la RTU,
- l'ajout des effets indésirables confirmés durant la période couverte par ce rapport dans le protocole de la RTU,
- de sensibiliser les prescripteurs sur l'existence de la RTU et la nécessité du respect des modalités établies dans ce protocole notamment, une titration prudente, les contre-indications, l'arrêt progressif du traitement,
- que les CRPV codent dans la BNPV le maximum d'informations plutôt qu'elles soient seulement mentionnées dans le champ commentaire,
- la poursuite du suivi national de pharmacovigilance du baclofène.

### **3- Présentation des données collectées via le portail électronique de la RTU Baclofène sur la période 14/03/2014 – 16/03/2015 (ANSM - Direction Produits NEURHO)**

L'ANSM a présenté les données collectées via le portail électronique de la RTU baclofène sur la période 14/03/2014 – 16/03/2015.

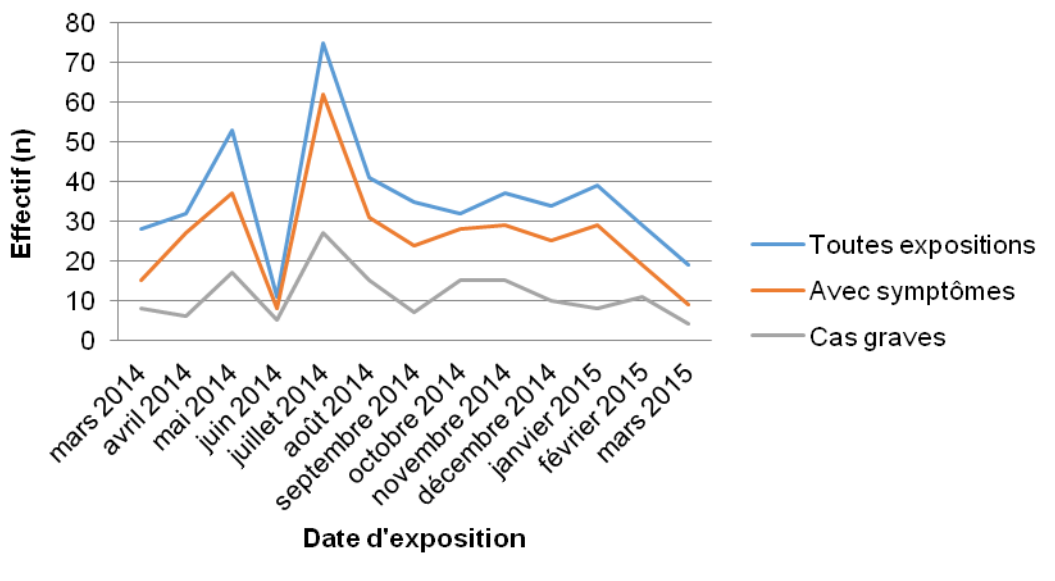
Un an après l'octroi de la RTU, 5000 patients ont été enregistrés par 1364 médecins dont 61% de médecins généralistes. Les patients, âgés en moyenne de 48,1 ans ( $\pm 10,7$ ), sont majoritairement des hommes (70,9%).

Les patients étaient en majorité (56,1%) déjà traités par baclofène pour leur alcool-dépendance avant leur enregistrement sur le portail. Parmi les 2197 patients en initiation de traitement lors de leur enregistrement, l'indication principale du traitement était la réduction de la consommation d'alcool (66%). Un an après la mise en place de la RTU, environ 63% des patients ont bénéficié d'au moins une consultation de suivi.

1676 événements indésirables ont été rapportés chez 781 patients (15,6%) parmi lesquels 520 (10,4%) ont eu au moins un effet indésirable lié au baclofène, 112 (2,2%) au moins un événement indésirable grave et 64 (1,3%) au moins un effet indésirable grave lié au baclofène. Quatre patients sont décédés (1 décès de cause inconnue considéré comme lié au traitement par baclofène et 3 décès considérés comme non liés). Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles du système nerveux (32%) et des troubles psychiatriques (21%) et sont globalement comparables à ceux répertoriés dans le RCP et le protocole de la RTU. Les données de ce bilan annuel n'ont pas permis de mettre en évidence une corrélation entre la survenue d'effet indésirable et la posologie du baclofène ou la consommation d'alcool au niveau populationnel. D'autres signaux émergents ont été identifiés à partir des données du portail et nécessitent d'être confirmés (anxiété, irritabilité, cauchemar, arthralgie, troubles de la mémoire et de l'attention, œdème périphérique).

### **4- Présentation des données des Centres Antipoison et de Toxicovigilance (CAP-TV de Toulouse)**

L'analyse préliminaire des dossiers saisis dans SICAP (Système d'Information des Centres Antipoison) du 14 mars 2014 au 13 mars 2015 recense 465 cas d'exposition au baclofène par voie orale dont 263 chez des patients alcool-dépendants. Au total, 343 cas d'exposition symptomatique ont été dénombrés (73,7%), parmi lesquels 148 graves. Durant la période, deux fortes augmentations du nombre de cas d'exposition ont été observées en mai 2014 et juillet 2014, encadrant un mois de forte baisse en juin 2014.



Evolution mensuelle du nombre de cas d'exposition au baclofène par voie orale

Concernant les 263 cas rapportés chez des patients aux antécédents d'alcoolodépendance, la dose supposée ingérée (DSI) moyenne était de 371,7 mg (5 – 3900 mg) (versus 111 chez les patients non alcoolodépendants). La majorité des intoxications étaient volontaires (77,5% versus 39,6 chez les patients non alcoolodépendants), 118 étaient graves (44,8%) et 4 ont évolué vers le décès (1,5%). Une poly-intoxication était retrouvée dans 69,9% des cas, particulièrement avec de l'alcool, des benzodiazépines ou des toxiques illicites. Les comorbidités les plus fréquemment rapportées constituaient des antécédents psychiatriques (56,2%), de toxicomanie (15,9%), tabagisme (15,9%) et d'intoxication antérieure (15,5%).

### **5- Présentation des données sur l'utilisation du baclofène hors AMM hors alcoolodépendance (CRPV de Lille)**

Un bilan sur les données d'utilisation du baclofène hors AMM et hors alcoolodépendance a été présenté.

Cumulativement, 47 cas de pharmacovigilance ont été déclarés (32 cas CRPV et 15 cas laboratoires), dont 20 cas graves. Au total, on observe une utilisation hors AMM faible du baclofène depuis 2011 qui concerne particulièrement les indications suivantes : reflux gastro-œsophagiens, troubles du comportement alimentaire (TCA), douleur, dépendance à d'autres psychoactifs et hoquet. A noter une utilisation dans le cadre de régimes amaigrissants et un mésusage à type de « défoncé ». Les posologies prescrites dans le cadre de ces indications hors AMM sont généralement inférieures à 100 mg/j, excepté dans le traitement du TCA où l'on observe des posologies moyennes supérieures à 150 mg/j. A noter des posologies très variables dans le cadre de la prise en charge d'autres dépendances. Les durées de traitement constatées sont variables selon les indications, pouvant aller jusqu'à plusieurs mois dans le traitement de dépendance ou de TCA.

Concernant la nature des effets indésirables rapportés, les données analysées décrivent principalement des effets indésirables attendus avec le baclofène, le plus souvent non graves. On observe néanmoins des cas de syndrome d'apnée du sommeil (3), d'épisodes dépressifs (5), tentatives de suicide (1) et suicides (2) chez des patients traités par baclofène dans le cadre de TCA. On note un cas d'hypertension artérielle pulmonaire pour lequel le lien de causalité avec la prise de baclofène paraît faible et deux cas d'éruption bulleuse dont un cas de syndrome de Stevens-Johnson.

Conclusion du rapporteur :

Au regard des données présentées, les cas d'épisodes dépressifs, de suicides, de tentatives de suicide et de syndromes d'apnée du sommeil rapportés dans le traitement de TCA doivent être étroitement surveillés devant une augmentation de cette utilisation dans les services d'addictologie. Sur la base des

publications disponibles dans la littérature scientifique et des données de la notification spontanée, les informations analysées ne mettent pas en évidence de fait nouveau de sécurité à ce jour et le suivi national de pharmacovigilance dans ces utilisations hors AMM et hors RTU nécessite d'être poursuivi.

#### **6-Discussion et conclusion du Comité technique de pharmacovigilance**

Concernant le profil de tolérance du baclofène, le CTPV a convenu que les éruptions bulleuses rapportées dans le cadre d'utilisation du baclofène chez des patients présentant des TCA constituent des effets indésirables inattendus et feront l'objet d'investigations complémentaires. A ce stade aucun cas similaire n'a été rapporté, ni dans les données du suivi national de la RTU ni dans les données enregistrées dans le portail de la RTU.

L'intérêt du dosage des concentrations plasmatiques du baclofène en cas d'intoxication a été discuté afin de mieux caractériser les signes cliniques associés et la prise en charge clinique adéquate. La sous-estimation probable de ces cas d'intoxication a été soulignée étant donné que les cas médico-légaux d'intoxication ne sont souvent pas transmis aux CRPV et donc pas enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance.

Sur la base des données présentées, le CTPV a conclu sur la nécessité :

- de documenter et coder au mieux les cas de pharmacovigilance dans la BNPV ; en ce sens une fiche d'aide à la saisie sera proposée conjointement avec le CRPV de Poitiers en charge du suivi national de pharmacovigilance de Selincro®,
- d'amender le paragraphe relatif à la tolérance du baclofène dans le protocole de la RTU en y ajoutant les informations mentionnées dans le RCP des spécialités à base de baclofène et les effets indésirables confirmés durant la période couverte par ce rapport,
- d'ajouter une précaution d'emploi dans le protocole de la RTU concernant les patients ayant des antécédents de tentative de suicide et de préconiser une surveillance particulière de ces patients,
- de sensibiliser les professionnels de santé et les patients vis-à-vis des modalités établies dans le protocole de suivi des patients de la RTU au regard du nombre important de cas de mésusage,
- d'une communication plus globale sur les médicaments utilisés dans la dépendance à l'alcool ; une proposition sera faite par l'ANSM avant février 2016.

Enfin le Comité a conclu que les suivis nationaux de pharmacovigilance concernant baclofène dans l'alcoolodépendance et dans les autres utilisations hors AMM hors alcoolodépendance devaient être poursuivis. Le prochain point sera présenté à la séance du Comité technique de pharmacovigilance de septembre 2016.

**L'avis du comité technique de pharmacovigilance a été rendu à l'unanimité.**

<b>Nom du dossier</b>	<b>Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité SELINCRO® (nalméfène)</b>
Direction en charge du dossier CRPV en charge du dossier	Direction NEURHO CRPV de Poitiers
<b>Références documentaires</b>	
Présentation et rapport d'expertise du CRPV de Poitiers	
<b>Suivi national de pharmacovigilance du SELINCRO® (nalméfène)</b>	

<b>Nom commercial</b>	Selincro®
<b>DCI</b>	Nalméfène
<b>Formes pharmaceutiques</b>	Comprimé pelliculé 18 mg
<b>Classe pharmacologique</b>	Médicament utilisé dans la dépendance à l'alcool
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Centralisée (Rapporteur : Allemagne / Co-rapporteur : Irlande)
<b>Date d'obtention de l'AMM</b>	25 février 2013
<b>Date de commercialisation en France</b>	19 septembre 2014
<b>Titulaire de l'AMM</b>	Lundbeck
<b>Avis de la transparence</b>	SMR modéré ASMR IV (mineur) par rapport à prise en charge psychosociale seule dans le traitement de l'alcool-dépendance

## **1-Introduction**

Le principe actif de Selincro®, le nalméfène, est un modulateur du système opioïde avec un profil d'activité différente sur les récepteurs  $\mu$ ,  $\delta$  et  $\kappa$ . Selincro® a obtenu une AMM européenne, selon une procédure centralisée, le 25 février 2013 et est commercialisé en France depuis septembre 2014. Il est indiqué pour réduire la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation d'alcool à risque élevé.

Un suivi national de pharmacovigilance a été mis en place en octobre 2014. Environ un an après la commercialisation de Selincro® en France, le Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Poitiers présente un premier bilan des données du suivi national.

## **2-Méthodes**

L'analyse a été faite à partir des cas français déclarés aux CRPV et à la firme depuis la commercialisation de Selincro® jusqu'au 24 août 2015. Une revue de la littérature a également été conduite via Micromedex Drugdex, Reactions et Pub Med.

### **3-Résultats et discussion**

Durant la période couverte par ce premier rapport, 550 cas ont été déclarés (124 aux CRPV et 426 au laboratoire) dont 151 cas graves. Les patients d'une moyenne d'âge de 50 ans ± 11, était majoritairement de sexe masculin (70,3%).

Au total, ces 550 cas déclarés font état de 1400 effets indésirables rapportés durant la période couverte par ce rapport, dont 747 (53%) effets listés dans le RCP actuel de Selincro®. Concernant la nature des effets indésirables, la majorité impliquait des troubles psychiatriques (347 effets indésirables), des troubles du système nerveux central (299 effets indésirables), des effets généraux (268 effets indésirables) et des effets gastro-intestinaux (219 effets indésirables).

Durant la période couverte par ce rapport, un signal européen a été initié suite à la survenue de plusieurs cas d'idées suicidaires chez des patients traités par nalméfène. A la suite d'une revue des données européennes disponibles, le Comité européen d'évaluation du risque (PRAC) a conclu que les éléments disponibles à ce jour ne permettaient pas de conclure à une augmentation du risque suicidaire, cependant ce dernier devait être ajouté dans le Plan de Gestion du Risque (PGR) de Selincro® en tant que risque potentiel important. Depuis cette revue des données européennes, 5 cas d'idées suicidaires supplémentaires ont été notifiés en France, décrivant une chronologie plausible pour 4 d'entre eux.

Des effets indésirables inattendus d'intérêt ont été rapportés et doivent continuer à être surveiller, à savoir :

- 23 cas graves de syndrome de sevrage aux opiacés dans le cadre d'une utilisation de nalméfène chez des patients traités concomitamment par des opiacés (13 avec de la méthadone, 5 avec de la buprénorphine). A noter que la section 4.3 du RCP a été renforcée en mars 2015 afin de mentionner clairement que Selincro® est contre-indiqué chez les patients traités par des agonistes opioïdes (tels que les analgésiques opioïdes, des médicaments de substitution aux opiacés contenant des agonistes opioïdes (comme la méthadone) ou des agonistes partiels (comme la buprénorphine)).
- 5 cas de convulsions généralisées dont un pour lequel le lien de causalité avec le nalméfène ne peut être exclu,
- 3 cas de « vertiges » possiblement liés à la prise de nalméfène,
- 5 cas de pancréatite associés à des facteurs confondants (traitements concomitants, origine alcoolique),
- 40 cas d'éruption cutanée dont 9 cas graves et 3 purpuras,
- 6 cas de priapisme dont 3 cas graves de priapisme et 1 cas grave d'érection nocturne avec un délai de survenue suggestif et une réintroduction positive,
- 1 cas de vision floue avec réintroduction positive.

Enfin, parmi les 55 cas d'utilisation hors AMM identifiés, nous observons 30 cas d'interactions dont 23 associés à un syndrome de sevrage, des sous-dosages, des surdosages et des prescriptions non conformes à l'indication de l'AMM (patients sevrés, abstinents).

### **4-Conclusions et propositions du rapporteur**

Ce premier suivi de pharmacovigilance met en évidence un profil d'effets indésirables conforme à celui qui est attendu pour Selincro®, représenté majoritairement par des effets psychiatriques, du système nerveux central, des effets généraux et des effets gastro-intestinaux.

Les effets indésirables d'intérêt inattendus, à savoir les idées suicidaires, syndrome de sevrage en lien avec une interaction, les effets cutanés, les effets sur les organes de la reproduction et les troubles de la vision, constituent un signal qui nécessitera des investigations complémentaires dans le cadre de l'évaluation du prochain PSUR européen.

Le CRPV rapporteur préconise la poursuite du suivi national de pharmacovigilance du nalméfène.

### **5-Discussion et conclusion du Comité Technique**

Au vu du nombre important d'éruptions cutanées rapportées, ces cas feront l'objet d'investigations complémentaires afin d'en préciser la sémiologie et de proposer d'ajouter ces effets indésirables cutanés dans le RCP de SELINCRO®, si nécessaire.

Les cas de syndrome de sevrage rapportés chez des patients recevant du nalméfène et des opioïdes, témoignent d'une mauvaise prescription de ces deux classes thérapeutiques qui demeure préoccupante malgré le récent renforcement du RCP de SELINCRO®. Ce non-respect de la contre-indication avec les opiacés doit conduire à la mise en place de mesures de minimisation du risque, telle qu'une communication à destination des professionnels de santé, des pharmaciens et des patients.

Sur la base des données présentées, le CTPV a conclu sur la nécessité :

- De continuer à surveiller les effets indésirables inattendus d'intérêt notamment les idées suicidaires, les effets cutanés et vertiges (à noter que les sensations vertigineuses sont déjà listées dans le RCP de SELINCRO® ; les cas de vertiges rapportés seront revus par des experts neurologues et ORL),
- De demander l'ajout de l'effet indésirable 'priapisme' dans le RCP de SELINCRO® au vu des cas rapportés dans ce rapport dans le cadre de l'évaluation du prochain PSUR européen,
- De documenter au mieux les cas de pharmacovigilance dans la BNPV ; en ce sens une fiche d'aide à la saisie sera proposée conjointement avec le CRPV d'Amiens en charge du suivi national de pharmacovigilance de baclofène,
- De sensibiliser les professionnels de santé et les patients sur les modalités de prescription de SELICRO®, notamment l'existence de la contre-indication avec la prise d'opioïdes ; une communication plus globale sur les médicaments utilisés dans la dépendance à l'alcool devra être proposée par l'Ansm avant février 2016.

**L'avis du comité technique de pharmacovigilance a été rendu à l'unanimité**

<b>Nom du dossier</b>	<b>Enquête de pharmacovigilance sur le risque d'entéropathie au cours de l'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) à l'exception de l'olmésartan</b>
Direction en charge du dossier	Direction CARDIO
CRPV en charge du dossier	CRPV de Paris HEGP
<b>Références documentaires</b>	
Présentation et rapport d'expertise du CRPV de Paris HEGP	
<b>Enquête de pharmacovigilance sur le risque d'entéropathie au cours de l'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) à l'exception de l'olmésartan</b>	
<b>DCI</b>	Candésartan cilexetil, Mésilate d'éprosartan, Irbésartan, Losartan Potassique, Telmisartan, Valsartan
<b>Classe pharmacologique</b>	C09C – C09D inhibiteurs de l'angiotensine II non associés ou en association
<b>Indication(s)</b>	<p>-Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte (enfants et adolescents)</p> <p>-Traitement de l'atteinte rénale chez les patients adultes hypertendus diabétiques de type 2,</p> <p>-Traitement chez l'adulte de l'insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche <math>\leq</math> 40 %) en association avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou en cas d'intolérance aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion</p> <p>-Réduction du risque d'accident vasculaire cérébral chez les patients adultes hypertendus présentant une hypertrophie ventriculaire gauche à l'électrocardiogramme</p> <p>-Post-infarctus du myocarde récent : traitement des patients adultes cliniquement stables présentant une insuffisance cardiaque symptomatique ou une dysfonction systolique ventriculaire gauche asymptomatique post-infarctus du myocarde récent (entre 12 heures et 10 jours)</p> <p>-Réduction de la morbidité cardiovasculaire chez les adultes présentant: une maladie cardiovasculaire athéro-thrombotique connue (antécédents de coronaropathie, d'accident vasculaire cérébral, ou d'artériopathie périphérique) ou un diabète de type 2 avec une atteinte d'organe cible documentée</p>
<b>Condition de prescription et de délivrance (France)</b>	Liste I
<b>Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)</b>	Procédures de reconnaissance mutuelle ou procédures nationales

<b>Titulaire d'AMM / Exploitant</b>	EG LABO - ACCORD HEALTHCARE -ACTAVIS- ALTER -ARROW GENERIQUES- ASTRAZENECA- BAYER HEALTHCARE- BIOGARAN- BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB -BOEHRINGER INGELHEIM- BOUCHARA RECORDATI- CRISTERS-EVOLUPHARM-IPSEN PHARMA- KRKA - MSD MYLAN MEDICAL SAS-NOVARTIS PHARMA- PFIZER- PHR LAB- QUALIMED -RANBAXY- SANDOZ- SANOFI AVENTIS -TAKEDA-TEVA SANTE-ZYDUS
<b>Date d'obtention de l'AMM</b>	Losartan (1995) Irbesartan (1998) Candésartan et Eprosartan (1998) Telmisartan et valsartan (2001)
<b>Date de commercialisation en France</b>	Depuis 1999
<b>Pays commercialisant la (les) spécialité(s)</b>	Union Européenne, USA, Canada, Japon, Inde... Liste non exhaustive

### 1-Introduction

Suite à l'enquête nationale de pharmacovigilance sur les entéropathies rapportées avec olméstartan présentée en 2014 et 2015 par le CRPV de Bordeaux, une enquête nationale a été ouverte le 31/07/2015 dont l'objectif est de faire un bilan actualisé des cas d'entéropathies au cours de l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, à l'exception d'olméstartan, (nommés ci-après « sartans »).

### 2-Méthode

La définition des cas d'entéropathies et les modalités d'interrogation de la base nationale (HLGT diarrhée et HLGT malabsorption) et des laboratoires sont les mêmes que ceux utilisés pour l'enquête olméstartan.

### 3-Résultats

Vingt-huit laboratoires commercialisant un sartan en dehors d'olméstartan ont transmis leurs données de Pharmacovigilance. Vingt six laboratoires ont répondu du fait de l'organisation conjointe de la pharmacovigilance pour 4 d'entre eux. L'interrogation de la base nationale de Pharmacovigilance a retrouvé un total de 139 cas ; pour les laboratoires, 11 ne déclarent aucun cas, 9 déclarent moins de 10 cas chacun (pour un total de 20 cas) et 6 déclarent plus de 20 cas chacun (pour un total de 420 cas). Au total 579 cas ont été analysés.

#### Résultats

	Cas BNPV		Cas des laboratoires		Cas retenus
	Diarrhée	Malabsorption	Diarrhée	Malabsorption	
Candésartan	26	0	13	0	2
Eprosartan	2	0	2	0	1
Irbesartan	45	0	94	0	2
Losartan	20	0	30	0	2
Telmisartan	15	1	43	0	2
Valsartan	32	0	73	1	6
<b>Total</b>	<b>140*</b>	<b>1</b>	<b>255**</b>	<b>1</b>	<b>13***</b>

\*1 cas compté deux fois - \*\* le nombre des cas laboratoire est inférieur au nombre de cas transmis car prenant en compte les cas CRPV, quelques cas issus d'études cliniques, des cas issus de la littérature et des cas issus de la BNPV recodés - \*\*\* cas Olemetec co -suspect pour 2 dossiers



L'analyse de tous les cas de diarrhée et/ou de malabsorption déclarés en France depuis le début de la commercialisation des sartans (1999) au 31/05/2015 afin de mettre en évidence des entéropathies, retrouve un total de 13 cas d'intérêt se répartissant en :

- 5 cas de diarrhée, certains avec perte de poids (2) signes de dénutrition (2) et avec un bilan soit négatif (4) soit non documenté (1) mais dans tous les cas une amélioration, souvent qualifiée de spectaculaire à l'arrêt du seul sartan. Il s'agit donc de cas de diarrhée associée à des signes de gravité clinique mais sans preuve histologique de pathologie digestive.

- 8 cas de diarrhée, ayant les mêmes caractéristiques que les cas précédents, dont le bilan a mis en évidence une atteinte de l'épithélium digestif, qualifiée de d'entéropathie jéjunale (1), d'augmentation des lymphocytes intestinaux (1), de colite lymphocytaire (2), de colite collagène (2) ou de colite microscopique (2). Pour ces 8 dossiers, trois sartans sont concernés candésartan (1) losartan (2) et valsartan. Pour ces 8 dossiers, les dates de déclaration vont de 1998 à 2015 avec un seul cas en 1998, deux cas déclarés en 2005 et 2006 puis la majorité des cas sont déclarés à partir de 2011.

A l'appui de ces données issues de la notification spontanée en France, on retrouve des cas publiés dans la littérature médicale, 6 cas avec 5 sartans, dont un cas français qui n'a sans doute pas été déclaré.

Ces résultats sont à mettre en perspective avec le nombre de cas survenus au cours d'un traitement par olméésartan : plus de 300 cas en France depuis l'ouverture de l'enquête, avec des cas graves, documentés.

Par ailleurs, le rapporteur a souhaité soulever le problème du recodage des cas des CRPV par les laboratoires pharmaceutiques. Ce recodage des cas issus des centres régionaux de pharmacovigilance qui semble être une pratique mise en place de manière systématique dans des laboratoires pharmaceutiques soulève de nombreuses questions, sur l'homogénéisation des pratiques, sur la perte de temps et de qualité des données, sur les modalités d'identification des doublons, sur la validité du signal dans les bases de données des laboratoires en particulier.

#### **4-Conclusion du rapporteur**

Les données issues de la notification spontanée en France et de la littérature médicale ne permettent pas de conclure à l'existence d'un signal d'entéropathies avec les sartans autres qu'Olmésartan. Moins de 10 cas documentés d'atteinte digestive sont retrouvés en France.

Concernant les entéropathies, on ne peut conclure à un effet de classe.

Le CRPV rapporteur propose :

- la clôture de l'enquête Nationale de Pharmacovigilance
- une harmonisation des monographies afin de faire figurer la mention de « diarrhée » parmi les effets indésirables.

#### **5-Discussion et conclusion du comité technique**

Le comité technique suit les recommandations du rapporteur concernant l'harmonisation des monographies afin de faire figurer en rubrique 4.8 (Effets indésirables) la mention « diarrhée aiguë » avec comme fréquence « fréquence indéterminée ».

Le Comité technique de pharmacovigilance propose la clôture de l'enquête officielle de pharmacovigilance.

**L'avis du comité technique de pharmacovigilance a été rendu à l'unanimité.**

<b>Nom du dossier</b>	<b>Suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de sofosbuvir et daclatasvir SOVALDI® HARVONI® DAKLINZA®</b>
Direction en charge du dossier	Direction INFHEP
CRPV en charge du dossier	CRPV de Rouen
<b>Références documentaires</b>	
Présentation et rapport d'expertise du CRPV de Rouen	
<b>Suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de sofosbuvir et daclatasvir SOVALDI® HARVONI® DAKLINZA®</b>	

<b>Nom commercial</b>	<b>SOVALDI®</b>	<b>HARVONI®</b>	<b>DAKLINZA®</b>
<b>DCI</b>	Sofosbuvir (« SOF »)	Ledipasvir /sofosbuvir (« LDV/SOF)	Daclatasvir (« DCV »)
<b>Forme pharmaceutique</b>	Comprimés pelliculés 400 mg	Comprimés pelliculés 90 mg/400mg	Comprimés pelliculés 30 mg ou 60 mg
<b>Classe pharmacologique</b>	Inhibiteur de polymérase NS5B	Inhibiteur de protéine NS5A/ Inhibiteur de polymérase NS5B	Inhibiteur de protéine NS5A
<b>Procédure d'enregistrement / PRAC Rapporteur</b>	Centralisée Royaume-Uni	Centralisée Portugal	Centralisée Portugal
<b>Titulaire de l'AMM</b>	Gilead Sciences International Ltd	Gilead Sciences International Ltd	Bristol-Myers-Squibb Pharma
<b>Date obtention AMM</b>	16/01/2014	17/11/2014	22/08/2014

## **1 – Introduction**

SOVALDI® et DAKLINZA® sont des antiviraux à action directe (AAD) indiqués dans le traitement de l'hépatite C chronique chez les adultes. SOVALDI® et DAKLINZA® doivent être utilisés en association à d'autres médicaments. HARVONI® est une association fixe de deux AAD, sofosbuvir et ledipasvir. Le sofosbuvir (« SOF ») et le daclatasvir (« DCV ») ont fait l'objet chacun séparément d'un développement clinique en association soit à la ribavirine (« RBV ») pour SOVALDI® soit à la bithérapie peg-interferon alfa (« IFN ») et ribavirine pour SOVALDI® et DAKLINZA®. Ces schémas d'association utilisés dans les développements n'ont pas permis d'identifier des effets indésirables propres au sofosbuvir ou au daclatasvir lors des essais cliniques.

En France, ces antiviraux ont été mis à disposition de manière précoce chez les patients ayant une maladie hépatique avancée ou en stade de pré ou post transplantation, dans le cadre d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives puis de cohorte.

La notification de cas d'arythmies cardiaques ainsi que de cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez des patients traités par SOVALDI® avec ou sans DAKLINZA® ont conduit le Comité Technique de Pharmacovigilance du 10 février 2015 à demander l'ouverture d'un suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de sofosbuvir et de daclatasvir.

Ce premier bilan a pour objectif de faire le point six mois après la mise en place du suivi national sur le profil de sécurité global de ces différentes spécialités et sur les différents signaux soulevés lors du suivi de l'ATU et des cas marquants rapportés au CTPV.

## **2 – Méthode**

L'analyse a porté sur l'ensemble des cas notifiés dans la Base nationale de Pharmacovigilance (BNPV) jusqu'au 15 octobre 2015, les cas rapportés au laboratoire du 17 avril 2015 au 31 août 2015 ainsi que les derniers rapports périodiques de pharmacovigilance pour ces trois spécialités. Une analyse de la littérature sans limite de date via Ovid et PubMed a également été réalisée.

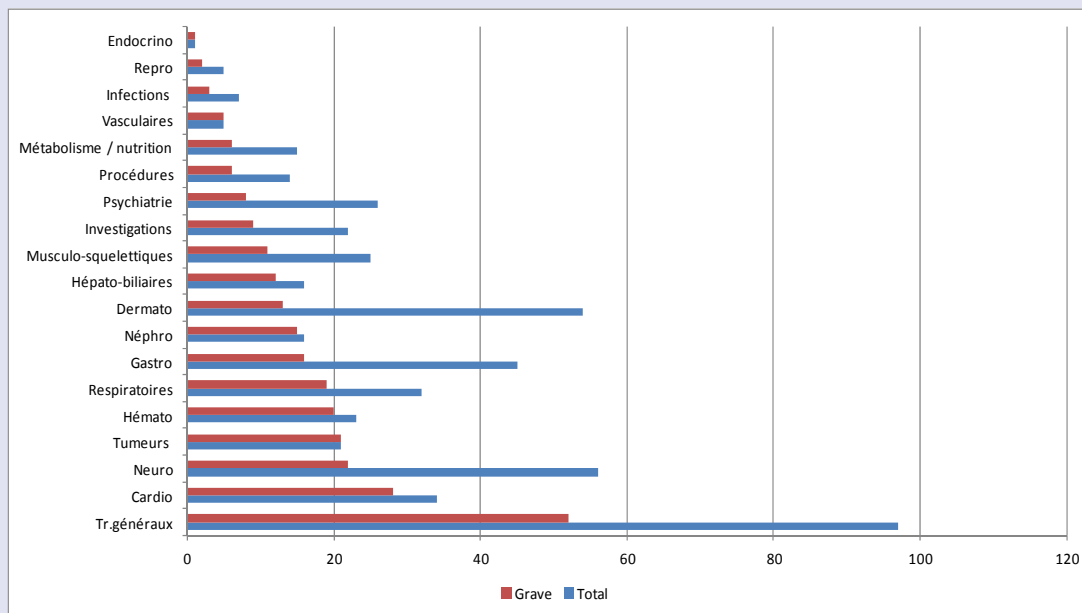
## **3 – Résultats et Discussion**

Au total, 315 cas impliquant sofosbuvir ont été analysés pour 524 effets dont 270 graves (206 dossiers provenaient de la BNPV et 106 provenaient des laboratoires). Cent soixante-quinze observations ont été considérées comme graves, 28 d'entre elles rapportant une évolution fatale. Ces observations

concernaient l'association sofosbuvir + daclatasvir dans 102 cas, l'association sofosbuvir/lédipasvir dans 94 cas, l'association de sofosbuvir avec un autre médicament dans 75 cas. Le daclatasvir était associé à une autre molécule dans 20 cas seulement.

Parmi les 28 décès, la cause n'était pas précisée dans 10 cas même si pour 5 d'entre eux une cause cardiaque est évoquée. Les causes de décès les plus fréquemment rapportées ont été une progression tumorale dans 6 cas et un sepsis dans 5 cas. L'âge médian pour tous les décès est 60 ans [46 – 87ans].

La répartition des effets indésirables par classe organe est résumée dans la figure ci-après :



Ce suivi met en exergue les points d'intérêt suivants :

- Affections cardiaques :

Trente-huit cas sont rapportés dans la classe organe affections cardiaques dont 20 avec SOF+DCV +/- RBV, 9 avec SOF/LDV +/-RBV, 5 avec SOF+ simeprevir (« SMV »), 3 avec SOF+ RBV, 1 avec SOF+ RBV+ IFN. Ce bilan identifie 18 cas de troubles du rythme et de conduction cardiaque chez des patients traités par sofosbuvir en association à d'autres anti-viraux. La co-administration avec l'amiodarone est un facteur de risque bien identifié qui est retrouvé dans 7 observations. Cependant, dans 11 cas, aucune prise d'amiodarone n'est rapportée. Par ailleurs, un cas d'aggravation d'un bloc sino-auriculaire survenu à H10 de l'introduction d'HARVONI® en dehors de toute prise d'amiodarone a été notifié après la période de ce bilan chez un patient ayant une dysfonction sinusale préexistante. L'analyse retrouve enfin 7 cas d'insuffisance cardiaque dont un cas post-transfusionnel.

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Cinquante-deux cas ont été décrits dans cette classe organe (dont 17 avec SOF+DCV +/- RBV, 16 avec SOF/LDV +/-RBV, 11 avec SOF+ SMV et 5 avec SOF+ RBV). On note 2 cas d'aggravation de psoriasis, un cas de dermatomyosite et 12 cas de photosensibilité dont onze avec le simeprevir pour lequel cet effet est bien rapporté et mentionné dans son RCP. Six cas de purpura/vascularite méritent d'être considérés car dans un cas au moins, le bilan étiologique large est négatif. Aucun cas de toxidermie bulleuse ou de DRESS n'a été identifié dans ce suivi.

- Tumeurs hépatiques, hépatocarcinome

Vingt-un cas ont été rapportés dans ce suivi, tous graves, dont 13 hépatocarcinomes, 1 tumeur pancréatique et 1 cholangiocarcinome. Des prescripteurs ont été interpellés par la rapidité d'évolution des tumeurs hépatiques diagnostiquées en cours de traitement ou après celui-ci chez certains patients, et ce en dépit d'une efficacité virologique établie. Le remodelage des images ou une dérégulation immunitaire induit par la viro-suppression rapide sont des hypothèses avancées.

- Affections musculaires

On compte 25 cas dans cette classe organe (dont 11 avec SOF+DCV +/- RBV, 8 avec SOF/LDV +/- RBV, 2 avec SOF+ SMV, 2 avec SOF+ RBV et 2 avec SOF+RBV+IFN). Onze cas ont été considérés comme graves. La symptomatologie rapportée est dominée par les arthralgies /myalgies, décrites avec toutes les associations et qui figurent aux RCP de SOVALDI® et DAKLINZA® mais pas dans celui de HARVONI®. Bien que l'évolution soit rarement renseignée, on relève qu'elle est parfois prolongée et, dans certains cas, non favorable après l'arrêt des traitements.

- Affections neurologiques

Cinquante et une observations ont concerné cette classe organe (dont 22 avec SOF+DCV, 21 avec SOF/LDV +/-RBV, 5 avec SOF + SMV +/- RBV, 1 avec SOF + RBV). Dix-neuf ont été considérées comme graves. Les céphalées sont majoritairement décrites et bien mentionnées dans les RCP. Néanmoins, on retrouve 6 cas de troubles de la mémoire et 3 cas de crises convulsives. Des convulsions sont également rapportées dans les PSUR en dehors d'un traitement par interféron et/ou ribavirine dont certains avec des délais en faveur d'un possible lien de causalité avec les antiviraux.

- Affections psychiatriques

Vingt-sept cas affectant cette classe organe ont été signalés pendant la période du suivi, dont 12 graves (dont 12 avec SOF + DCV, 6 avec SOF/LDV, 3 avec SOF+SMV ; dans les cas restants la RBV était co-administrée). Dans le PSUR de SOVALDI® couvrant la période du 06 décembre 2015 au 05 juin 2015, on retrouve également une centaine de cas de troubles psychiatriques sans co-traitement par IFN et/ou RBV. Parmi les troubles psychiatriques rapportés, on notera 11 cas d'insomnie (listé pour SOVALDI® en association à IFN et RBV et listé pour DAKLINZA® en association à SOF+/- RBV, non listé pour HARVONI®), 5 cas de décompensation psychiatrique et un cas de paranoïa. Par ailleurs, un cas récent de délire paranoïaque a été rapporté chez un patient traité par HARVONI® après la période du suivi.

- Affections rénales :

Dix-sept cas sont rapportés dans cette classe organe dont 16 graves (10 avec SOF/DCV +/-RBV, 6 avec SOF/LDV +/- RBV et 1 avec SOF + RBV. On retrouve une insuffisance rénale dans 7 cas, une atteinte tubulaire dans 3 cas (dont deux en association au ténofovir), une atteinte glomérulaire dans 4 cas. Dans la littérature, un cas de néphropathie lupique est décrit au décours d'un traitement efficace associant sofosbuvir ; la patiente avait des anticorps nucléaires positifs avant le traitement mais n'avait jamais été symptomatique.

- Affections respiratoires

Vingt-six cas ont été rapportés dans cette classe organe dont 16 graves. Une dyspnée de repos est décrite dans six cas et une toux dans six cas également. Ces effets sont mentionnés dans le RCP de SOVALDI® en association au pegIFN/RBV et dans le RCP de DAKLINZA® en association à SOF et RBV. Ces effets sont cependant non listés dans le RCP de HARVONI®.

Parmi les cas graves, le suivi retrouve notamment 6 cas d'HTAP (3 avec SOF+DCV, 1 avec SOF + SMV, 1 avec SOF + RBV et 1 cas dans lequel plusieurs antiviraux sont imputés dont le sofosbuvir). Après la période du suivi, un cas d'aggravation d'HTAP a été signalé chez un patient traité par HARVONI®, portant à sept cas le nombre total d'HTAP rapporté en France avec les traitements par AAD. Le sofosbuvir est le dénominateur commun de tous les cas.

Il n'y a pas à ce jour d'hypothèse physiopathologique avancée. Le centre national de référence du Kremlin-Bicêtre est vigilant sur ce signal et envisage d'alerter les centres de compétences pour une surveillance plus rapprochée des patients ayant des antécédents d'HTAP. Néanmoins, il faut souligner que plusieurs patients porteurs d'HTAP ont été traités sans majoration de leur pathologie.

- Autres observations dans ce suivi méritant d'être signalées :

- Trois cas de pics hypertensifs d'évolution favorable après l'arrêt du traitement antiviral
- Un cas grave de colite diagnostiquée deux semaines après l'arrêt de HARVONI® pris pendant quatre mois
- Des cas de réactivations virales du virus de l'hépatite B décrites dans la littérature

#### **4 – Conclusions et propositions du rapporteur**

Le Rapporteur propose :

- Concernant les affections cardiaques, de continuer l'analyse des cas d'arythmies cardiaques dans les PSUR, et de renforcer l'information concernant les situations sans co-administration d'amiodarone, notamment chez les patients ayant des troubles du rythme cardiaque. Il demande par ailleurs que l'analyse dans les PSUR soit étendue aux cas d'insuffisance cardiaque.
- Concernant les aggravations de la maladie hépatique et les hépatocarcinomes, de continuer à suivre le signal en interface avec les travaux sur les cohortes de l'ANRS.
- concernant les HTAP, de poursuivre l'évaluation du signal dans le PSUR de SOVALDI® et dans les différentes cohortes, et d'envisager avec le centre de référence des HTAP les éventuelles modalités de prise en charge des patients ayant une HTAP et devant être traités. La question de l'exploration des cas de toux ou de dyspnées survenant en cours de traitement se pose.
- Concernant les atteintes rénales, les troubles neuro-psychiatriques, les vascularites et les troubles musculaires, de demander un point dans les PSUR.

De plus, les cas de colite rapportés dans ce suivi, ainsi que les cas d'hypertension artérielle survenant en cours de traitement méritent d'être considérés. Le Rapporteur s'interroge également sur la pertinence d'informer les prescripteurs sur les cas de réactivation virales du virus de l'hépatite B décrits dans la littérature et sur l'impact potentiel de la restauration de la fonction hépatique sur la biodisponibilité de certains médicaments au métabolisme hépatique, notamment les immunosuppresseurs compte-tenu de leur marge thérapeutique étroite.

Enfin, il recommande que la rubrique 4.8 du RCP de HARVONI®, actuellement trop peu informative pour les prescripteurs, soit complétée et harmonisée avec celle de SOVALDI®.

#### **5– Discussion et conclusions du Comité technique de pharmacovigilance**

Les membres du CTPV ont approuvé à l'unanimité l'ensemble les propositions du Rapporteur à savoir :

- Mettre à jour la rubrique 4.8 du RCP de HARVONI® et de l'harmoniser avec celle de SOVALDI®. Une variation sera demandée à cet effet à l'occasion du prochain PSUR de HARVONI®.
- Modifier l'information sur les arythmies cardiaques, actuellement restreintes dans les RCP à la co-administration avec l'amiodarone, dans la mesure où des cas ont été décrits sans ce facteur de risque bien établi.
- Demander des points dans les PSUR sur les insuffisances cardiaques, les atteintes rénales, les troubles psychiatriques en particulier les décompensations psychiatriques, les vascularites et sur les convulsions
- Transmettre les nouveaux cas d'HTAP à l'Europe et continuer à suivre ce signal. A ce sujet, les membres du CTPV ont souhaité la mise en place, par l'ANSM, d'un groupe de travail ou d'un CSST (format à définir) sur les HTAP d'origine médicamenteuse. Ce groupe ou comité d'experts aurait pour objectif de revoir les signalements, les éventuels mécanismes physiopathologiques et proposer des recommandations le cas échéant. Une réponse de l'ANSM est attendue par le CTPV sur ce point pour le prochain CTPV.
- Concernant les hépatocarcinomes, il est précisé dans la discussion que les investigations préliminaires réalisées par l'ANRS sur la cohorte HEPATHER ne semblent pas détecter à ce jour une augmentation de l'incidence de survenue des carcinomes hépatocellulaires chez les patients traités par AAD par rapport à l'attendu. Cet élément a été jugé rassurant par le CTPV. Néanmoins, la vigilance doit être maintenue sur ce point.
- Enfin, le risque de réactivation du VHB et l'impact de l'amélioration des fonctions hépatiques sur la pharmacocinétique de certains médicaments doivent continuer à être surveillés mais il semble que ces aspects soient déjà connus des professionnels de santé et pris en compte dans la pratique clinique (mention dans les recommandations thérapeutiques).

Nom du dossier	Tour de table
Direction en charge du dossier	Direction SURVEILLANCE
<b>Synthèse des avis émis par le comité technique de pharmacovigilance</b>	
<p>A l'issue du tour de table, les principaux avis rendus par le CTPV sont les suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- deux cas marquants concernant des erreurs de préparations à base de penthobarbital ayant entraîné un surdosage chez deux enfants : le CTPV a proposé que l'ANSM se rapproche des sociétés savantes concernées afin d'envisager la publication de recommandations concernant la sédation chez l'enfant prenant en compte la mise à jour des pratiques consécutives aux restrictions d'usage de l'hydrate de chloral. Par ailleurs, le CTPV s'est positionné en faveur d'une nouvelle information auprès des professionnels de santé.</li> <li>- cas marquant d'anémie hémolytique persistante survenue sous Riamet® (arthem eter/Luméfantrine) : ce cas fera l'objet d'un signal européen sur la base d'un argumentaire réalisé avec l'aide d'un expert en hématologie</li> </ul>	