

CT012014023  
28/03/2014  
Direction de la Surveillance  
Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance  
Dr. Patrick Maison

**Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012014023**

Séance du 18 Février 2014 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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sophie FEDRIZZI	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alain ESCHALIER	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie ZENUT	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Catherine SGRO	Membre/Suppléante du président	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sabrina PIERRE	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne DISSON-DAUTRICHE	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Michel MALLARET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Céline VILLIER	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jacques CARON	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sophie GAUTIER	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie-Laure LAROCHE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Louis MERLE	Suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie-Amélie GRATELLE	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Anne DEFAULT	Suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dominique HILLAIRES-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"/>
Lucie JAVOT	CRPV invité	<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"/>

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Milou-Daniel DRICI	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Bernadette BALDIN	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sylvie FAVRELIERE	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Thierry TRENQUE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Malak ABOU TAAM	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Eric BELLISSANT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Elisabeth POLARD-RIOU	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Martine TEBACHER-ALT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie WELSCH	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Jean-Louis MONTASTRUC	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Haleh BAGHERI	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Frédérique BEAU-SALINAS	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Hervé LE LOUET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laure THOMAS	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>
Faustine VIDIL	CRPV invité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pirayeh DUFOUR-LAMARTINIE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sixtine GINISTY	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Maritza MARKARIAN	CRPV invité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Julie BATAILLE	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Michel BIOUR	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Joëlle MICHOT	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Françoise BAVOUX	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laurence MOACHON	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
<b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>			
Patrick MAISON	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Isabelle ROBINE	Chargée de mission au PRAC	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Laure VEYRIES	Référent Information scientifique	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>
Dorothee 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"/>
Bich-Hang Pham	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cyndie PICOT	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Béatrice POROKHOV	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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Irène BIDAULT	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Véronique PIZZOGLIO	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Emmanuelle RIPOCHE	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Julia PORTEBOIS	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, NEPHROLOGIE</b>			
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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Céline CHARTIER	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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"/>
Nicolas VASSEUR	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Liora BRUNEL	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Tessy BENSABAT	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Produits Cardiovasculaire, Thrombose, Métabolisme</b>			
Lofti BOUDALI	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Mouna ABANE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Françoise GOEBEL	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Yasmine MOKRANE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Martin TRIBOUT	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS</b>			
Florent PERIN-DUREAU	Directeur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laura ANDREOLI	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Carine CONDY	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Produits Antalgie, Rhumatologie, Pneumologie, ORL, Stomatologie et Ophtalmologie</b>			
Sylvain GUEHO	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Arnaud BATZ	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Benjamin BURRUS	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Angélique GANI	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Caroline PESQUIDOUS	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>
Elena SALAZAR	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>			
Caroline SEMAILLE	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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>
Dina SANCTUSSY	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Elodie SOLE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Camille SCHURTZ	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"/>

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
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 checked="" type="checkbox"/>	<input 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

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée au cours de la séance du Comité technique de pharmacovigilance du 18 février 2014.

Points	Sujets abordés	Action :	Avis EU nécessaire avant publication
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>		
	Adoption du compte-rendu du 21 Janvier 2014 CT012014013	Pour adoption	
<b>2.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>		
2.1	Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité ELIQUIS® (apixaban)	Pour avis	
2.2	Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité VFEND® (voriconazole)	Pour avis	Non
2.3	Enquête officielle de pharmacovigilance de la spécialité ELSEP® (mitoxantrone)	Pour avis	
2.4	Suivi national de pharmacovigilance des vaccins GARDASIL® et CERVARIX®	Pour avis	
<b>3.</b>	<b>Tour de Table</b>		

## Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier</b>	<b>Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité ELIQUIS® (apixaban)</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 HEGP	
<b>Critères de passage</b>		
	Analyse des données de sécurité	
	<i>Retour du réseau de pharmacovigilance</i>	

### Références documentaires

Présentation et rapport d'expertise du CRPV

### Présentation du suivi national de pharmacovigilance de la spécialité Eliquis® (apixaban)

<b>Nom commercial</b>	<b>ELIQUIS®</b>
<b>DCI</b>	Apixaban
<b>Forme pharmaceutique et dosage</b>	Comprimés pelliculés à 2,5 mg et 5 mg
<b>Classe pharmacologique</b>	Inhibiteur direct du facteur Xa
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Centralisée (Pays-Bas rapporteur, Royaume-Unis co-rapporteur)
<b>Date d'AMM</b>	18/05/2011 pour la forme à 2,5 mg 19/11/2012 pour la forme à 5 mg
<b>Date de commercialisation</b>	06/07/2012 pour la forme 2,5 mg 14/01/2014 pour la forme 5 mg
<b>Titulaire de l'AMM</b>	Bristol-Myers Squibb/ Pfizer
<b>ASMR</b>	-Amélioration du service médical mineure (ASMR IV) par rapport à l'énoxaparine dans la prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) en chirurgie orthopédique.  -Amélioration du service médical rendu inexistante (ASMR V) par rapport aux anti-vitamines K dans la prise en charge de la fibrillation atriale (FA) non valvulaire.
<b>Indications posologies</b> et	-Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique : deux prises orales quotidiennes de 2,5 mg pendant 32 à 38 jours après une prothèse totale de hanche (PTH), ou 10 à 14 jours après une prothèse totale de genou (PTG).  -Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et embolies systémiques (ES) chez les patients atteints de FA non valvulaire présentant un ou plusieurs facteurs de risque : deux prises orales quotidiennes de 5 mg.

### **1- Introduction**

L'apixaban est un anticoagulant oral direct qui agit par inhibition directe et spécifique du facteur Xa.

Il a obtenu une AMM européenne selon une procédure centralisée le 18 mai 2011 dans la prévention de la maladie thromboembolique veineuse après PTH ou PTG à la posologie de 2,5 mg deux fois par jour. Il est commercialisé dans cette indication en France depuis juillet 2012.

Eliquis® a obtenu une extension d'indication le 19 novembre 2012 dans la prévention des AVC et des ES chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) à la posologie de 5 mg deux fois par jours. Il est commercialisé en France dans cette indication depuis janvier 2014.

Il possède une biodisponibilité par voie orale de 50% (sans effet de l'alimentation). Son élimination est essentiellement hépatique (75%) et rénale (25%).

L'exposition plasmatique à l'apixaban est augmentée en cas d'insuffisance rénale. Une adaptation posologique à 2 prises de 2,5 mg/jour est recommandée chez les patients traités pour une FANV et présentant au moins deux des caractéristiques suivantes : âge  $\geq$  80 ans, poids corporel  $\leq$  60 kg, ou créatinine sérique  $\geq$  1,5 mg/dl (133 micromoles/l).

Il interagit avec certains inhibiteurs et inducteurs du CYP3A4 et de la P-gp.

Il ne possède pas d'antidote spécifique à ce jour.

L'apixaban perturbe de façon modérée les tests d'hémostase de routine. Ces tests, généralement peu spécifiques, doivent donc être interprétés avec prudence.

Il existe un test de mesure de l'activité anti-Xa spécifique, disponible dans certains laboratoires de biologie médicale.

Le Plan de Gestion des Risques (PGR) européen d'Eliaquis<sup>®</sup> comprend :

-le suivi des risques importants identifiés/potentiels suivants : hémorragies et anomalies transitoires des tests hépatiques ;

-le suivi des interactions médicamenteuses potentielles (via le CYP3A4 et la P-gp) ;

-la surveillance des populations/indications non étudiées au cours des essais cliniques : femmes enceintes ou allaitantes, chirurgie orthopédique non programmée, FA valvulaire et autres indications cardiologiques d'anticoagulation, pathologie hépatique, patients ayant une insuffisance rénale sévère, enfants ;

-la réalisation de deux études d'utilisation en Suède et aux Pays-Bas, visant à décrire le profil d'utilisation d'apixaban sur les 3 premières années de commercialisation du produit.

## 2- Matériels et méthodes

Ce premier bilan de suivi de pharmacovigilance présente tous les effets indésirables graves et non graves notifiés spontanément aux centres régionaux de pharmacovigilance et au laboratoire depuis le début de la commercialisation d'Eliaquis<sup>®</sup> en juillet 2012 jusqu'au 31/12/2013 (soit une période de 18 mois).

## 3- Résultats

Au total, 76 dossiers ont été analysés (56 cas laboratoire et 20 cas CRPV). Après identification des doublons, 63 cas ont été retenus.

La population concernée est majoritairement féminine (57%), et âgée en moyenne de 70,1 ans +/- 12,8 ans. L'indication principale est la chirurgie orthopédique (76.2% des cas). La fonction rénale est très rarement renseignée (7/63 cas).

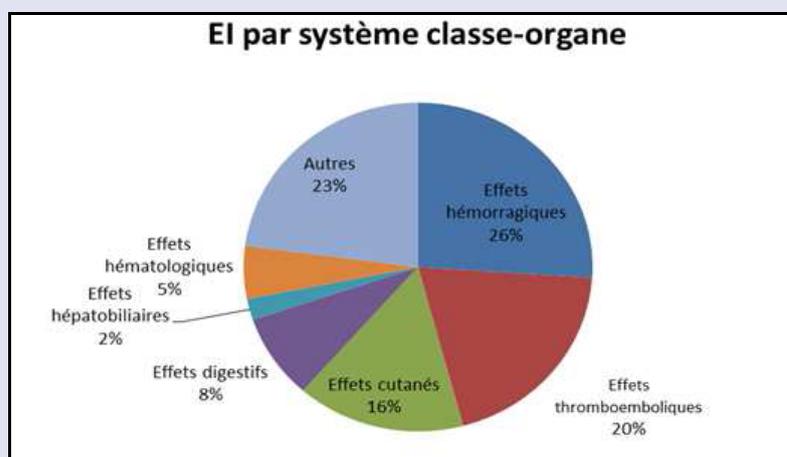
### ➤ Cas graves

Au total, 39 cas graves (62%), dont 2 décès, ont été rapportés. L'âge et le sexe ne sont pas différents de l'ensemble des cas (56,4% de femmes, âge moyen de 71 +/- 15 ans).

Parmi ces patients, 10 ont guéri sans séquelles, un a guéri avec séquelles, 16 étaient non encore rétablis au moment de la notification, 2 patients sont décédés, et 10 évolutions étaient inconnues.

### ➤ Répartition des effets indésirables par Système Organe Class (SOC)

La répartition par SOC des effets indésirables (EI) rapportés est la suivante :



### ➤ Effets hémorragiques

Les effets hémorragiques sont les plus fréquemment rapportés : 24 cas (25 EI) soit 38% du total dont 7

cas d'hémorragies majeures (29,2% des hémorragies). Ils concernent 56,5% de femmes, avec un âge moyen à 67,2 +/- 19,6 ans.

Ces 25 EI hémorragiques se répartissent en hémorragie digestive dans 24% des cas (6/25), du site opératoire/cicatrice dans 12% des cas (3 cas), musculaire (2), gynécologique (1); ORL (1), du SNC (1), ou de localisation non précisée dans 44% des cas (11/25). Sur les 25 effets hémorragiques, 4 (16%) sont associées à une anémie (soit 16,6% des hémorragies).

Des médicaments associés susceptibles de majorer le risque hémorragique sont retrouvés dans 4/24 cas (16,6% des hémorragies).

A noter que très peu d'informations sur la fonction rénale et le poids des patients au moment de l'initiation du traitement sont renseignées dans ces observations.

➤ Effets thromboemboliques

Au total, 17 cas (soit 27% du total), rapportant 19 événements thromboemboliques veineux ont été rapportés. Parmi ces événements, on retrouve :

- 12 embolies pulmonaires (dont 9 isolées et 3 associées à une thrombose veineuse profonde) ;
- 5 thromboses veineuses profondes ;
- 2 phlébites (dont une bilatérale).

Ces cas concernent 58,8% de femmes, avec un âge moyen de 72,5 +/- 8 ans.

Aucun cas d'événement thromboembolique artériel n'a été rapporté.

➤ Autres effets d'intérêt

Les autres effets rapportés sont :

- les effets cutanés (12 cas soit 19% du total), rapportant 15 EI : prurits (7), urticaires (4), éruptions (3) et ecchymose (1) ;
- les effets digestifs (6 cas soit 9,5% du total), rapportant 8 EI: nausées (2), vomissements (2) ; constipations (2), douleur abdominale (1), dyspepsie (1) ;
- les effets hépatiques : 2 cas d'atteinte cytolytique (3,2% des cas);
- les effets hématologiques : 1 cas de pancytopenie ;
- autres effets : 3 cas d'altération de l'état général, 2 cas d'effets rénaux, 2 arythmies, 1 cas d'insomnie, 6 erreurs de procédure...etc.

➤ Taux de notification

Les taux sont superposables à ceux observés avec les premiers anticoagulants oraux directs (Pradaxa® et Xarelto®) dans leur première indication en chirurgie orthopédique.

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

Il s'agit du premier bilan de suivi national de pharmacovigilance d'Eliquis®, portant sur tous les effets indésirables graves et non graves depuis le début de sa commercialisation

Ce bilan ne met en évidence aucun signal particulier: les effets indésirables rapportés sont principalement attendus et conformes à ce qui est décrit dans l'information produit. Peu de mésusage a été mis en évidence, avec des indications majoritairement conformes à l'AMM.

Cependant, une surveillance étroite des effets cutanés et rénaux paraît nécessaire.

Le rapporteur propose la poursuite du suivi de pharmacovigilance d'Eliquis®, en raison de l'extension d'indication récente dans la FANV et de celle qui pourrait être octroyée dans le traitement curatif des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires et la prévention de leurs récives (en cours d'évaluation au niveau européen).

#### **5- Discussions du Comité Technique de Pharmacovigilance**

La question de l'origine des événements thromboemboliques veineux rapportés a été soulevée. En effet, en fonction du délai de survenue de ces événements, ces derniers pourraient être attribués soit à une inefficacité du produit (survenue en cours de traitement), soit à un éventuel phénomène de rebond (survenue après l'arrêt du traitement). Il a été noté qu'une publication (référence non précisée) décrit des états d'hypercoagulabilité après l'arrêt du rivaroxaban. Il apparaît donc intéressant d'analyser ultérieurement les cas d'événements thromboemboliques dans cette perspective, ce qui pose le problème de la documentation des cas. Pour les cas de ce suivi, le délai de survenue des accidents thromboemboliques veineux est connu dans 13 cas, et va de 1 à 45 jours après le début du traitement.

Il existe une discordance entre les risques importants identifiés dans les PGR de l'indication prévention des ETEV en chirurgie orthopédique et ceux de l'indication FANV : les atteintes hépatiques sont considérées comme « risque important identifié » dans le PGR d'Eliviquis® 2,5 mg (chirurgie orthopédique) tandis qu'il est considéré comme « risque important potentiel » dans le PGR d'Eliviquis® 5 mg (FANV). Il a été précisé que la toxicité hépatique est un risque étroitement surveillé pour les 3 anticoagulants oraux directs (dabigatran, rivaroxaban et apixaban), depuis le retrait du marché du ximelagatran, un anticoagulant oral direct de la classe des anti-thrombines, suite à la mise en évidence d'une toxicité hépatique au cours des essais cliniques.

La question de l'interaction entre l'apixaban et l'amiodarone a été discutée. En effet, l'association dabigatran-amiodarone est contre-indiquée, tandis que l'association apixaban-amiodarone n'est pas contre-indiquée, et aucun ajustement posologique d'apixaban n'est recommandé dans le RCP.

Il a été soulevé le fait que l'apixaban est « non recommandé » en cas de ClCr < 15 ml/mn ou chez les patients dialysés, tandis que l'AUC peut être augmentée de 44% chez ces patients. Il a été estimé qu'une contre-indication serait plus appropriée dans ces situations.

Le comité technique de pharmacovigilance s'est posé la question de l'évolution des ventes d'apixaban et des deux autres anticoagulants oraux directs, car leur utilisation était en hausse depuis 2012. Les données d'exposition de la CNAMTS ne sont pas encore disponibles.

#### **6- Conclusions du Comité Technique de Pharmacovigilance**

En conclusion, le Comité Technique recommande la poursuite du suivi national d'Eliviquis®.

La question de l'interaction médicamenteuse avec l'amiodarone nécessite d'être portée au groupe de travail Interactions Médicamenteuses.

Par ailleurs, une analyse approfondie des événements thromboemboliques est nécessaire, afin de déterminer la cause de leur survenue.

**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 VFEND® (voriconazole)</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 Anti-infectieux, dermatologie, hépatogastroentérologie, maladies métaboliques rares		
CRPV en charge du dossier	CRPV de Grenoble		
<b>Critères de passage</b>			
	Analyse des données de sécurité		
	<i>Retour du réseau de pharmacovigilance</i>		

#### Références documentaires

Présentation et rapport d'expertise du CRPV de Grenoble

#### Présentation du suivi national de pharmacovigilance de la spécialité Vfend®

##### 1-Introduction

	PRINCEPS	GENÉRIQUE Si concerné
<b>Nom commercial</b>	VFEND	Voriconazole Accord®
<b>DCI</b>	Voriconazole	
<b>Excipient(s) à effet notable</b>	Lactose monohydraté	
<b>Forme pharmaceutique et dosage</b>	Comprimés, suspension buvable et solution pour perfusion	Comprimés pelliculés
<b>Classe pharmacologique</b>	Antifongique azolé	
<b>Indication(s)</b>	Traitement : - des aspergilloses invasives - des candidoses invasives résistantes au fluconazole - des candidémies chez les patients non neutropéniques - des infections graves à <i>Scedosporium</i> spp et <i>Fusarium</i> spp VFEND® devrait principalement être administré aux patients, atteints d'infections évolutives, pouvant menacer le pronostic vital.	
<b>Condition de prescription et de délivrance (France)</b>	Prescription hospitalière Rétrocédable Forme injectable facturée en sus de la T2A	
<b>Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)</b>	Européenne centralisée Rapporteur : Pays Bas Co-rapporteur : France	
<b>Titulaire d'AMM / Exploitant</b>	PFIZER	ACCORD
<b>Date d'obtention de l'AMM</b>	2002 2004 pour la forme buvable	2013
<b>Date de commercialisation en France</b>	2002	Non commercialisé

Le VFEND® (voriconazole) est un antifongique azolé qui agit par inhibition de la synthèse de l'ergostérol, constituant essentiel de la membrane fongique. Il est caractérisé par un spectre d'action très large et une bonne biodisponibilité.

Le voriconazole occasionne des effets indésirables cutanés très variés : réactions à la perfusion, exanthèmes maculopapuleux, urticaires, vascularites, toxidermies bulleuses graves (Lyell, Stevens Johnson), et DRESS. La phototoxicité est la complication la plus fréquente (Johnson Clin Infect Dis 2003).

Le premier signal alertant sur un risque de cancers cutanés dans un contexte de phototoxicité chronique chez des patients traités au long cours date de 2007. Un premier rapport avait été présenté en CTPV (mai 2012).

Les objectifs principaux de l'actualisation de ce suivi sont :

- de poursuivre la quantification du signal de phototoxicité et des cancers cutanés en France
- d'identifier d'éventuels mécanismes physiopathologiques
- d'identifier des facteurs de risque de survenue

Les objectifs secondaires sont:

- de rechercher des spécificités d'utilisation du produit en France qui expliqueraient que la grande majorité des cas rapportés en Europe proviennent de la France
- de voir s'il est possible, en cas de réaction phototoxique ou de cancer cutané, de remplacer le voriconazole par un autre antifongique non à risque
- de préparer un argumentaire en vue de la tenue du SAG (Scientific Advisory Group) qui rendra un avis au CHMP au sujet de la problématique des traitements prolongés au regard de la toxicité cutanée.

## **2 – Méthode**

L'actualisation a porté sur la période du 01/03/2012 au 31/12/2013 avec examen des cas de la base nationale de pharmacovigilance (SOC affection de la peau et du tissu sous-cutané), des line listing mensuels envoyés par le laboratoire dans le cadre du PGR, des cas issus du registre Voripeau (registre rétrospectif avec recueil après un appel à déclaration auprès des sociétés savantes d'infectiologie de dermatologie, transplantation, hématologie, immuno-pédiatrie, et centres de référence pour les déficits immunitaires) reçus au cours de cette période, des chiffres de ventes. Une recherche bibliographique (Embase, Pubmed, Pascal, Google scholar, Google Images) complémentaire a été réalisée.

Les cas sélectionnés sont ceux de photosensibilité, phototoxicité, éruption photo distribuée, chéilite, porphyrie cutanée et lupus érythémateux discoïde ainsi que tout type de cancer cutané qu'il soit précédé ou non d'une réaction phototoxique. Ainsi, les cas de réactions évoquant un mécanisme immunoallergique ont été exclus.

## **3 – Résultats et Discussion**

En termes d'exposition, on observe une relative stagnation des ventes (toutes formes confondues) en France depuis début 2012.

25 cas de phototoxicité isolée et 7 cas de lésions (pré)cancéreuses ont été identifiés au cours de la période.

- Cas de phototoxicité: 36% des cas sont graves. Ils sont survenus chez des patients d'âge médian de 46 ans et dans un délai moyen de 127 jours (vs 104 pour le 1er rapport). Dans 8% des cas, les mesures de photoprotection ont échoué et dans 64% des cas, les traitements ont été arrêtés avec un délai de régression à l'arrêt du traitement inconnu dans tous les cas. Il faut noter que 2 cas chez des sujets à peau noire ont été rapportés dans la littérature.

- Cas de cancers cutanés: 2 cas de lésions précancéreuses et 5 carcinomes épidermoïdes (aucun cas avec métastases). Tous les cas étaient graves, de forme agressive ou multifocale dans 33% des cas. Le délai médian de survenue est de 1580 jours. Après arrêt du traitement (50% des cas), une amélioration partielle ou totale a été observée dans 83% des cas.

Quatre cas de kératose actinique, 5 cas de carcinomes pédiatriques et 1 cas de carcinome chez 1 adulte de 30 ans ont été retrouvés dans la littérature.

Depuis le début du suivi de pharmacovigilance, 186 cas de phototoxicité et 36 cas de lésions précancéreuses ou cancéreuses ont été observés en France. Le taux de notification est en baisse. Néanmoins, les données au cours de la période montrent que la phototoxicité du voriconazole se manifeste désormais plus tardivement et est plus grave. L'explication serait la mise en place plus systématique d'une photoprotection, mais on peut envisager qu'à long terme l'observance de la photoprotection fléchit, ou qu'un seuil idiopathique cellulaire est dépassé. Aucun gradient nord sud n'a pu être mis en évidence.

La population atteinte de lésions précancéreuses ou cancéreuses est toujours beaucoup plus jeune que la population habituellement atteinte de carcinomes épidermoïdes et toujours proche de l'âge moyen des patients atteints et infectés par le HIV.

Concernant la pédiatrie, la littérature a été très abondante sur la période et confirme le très inquiétant signal de phototoxicité chez l'enfant, considérée comme plus fréquente que chez l'adulte, de sévérité parfois plus marquée et surtout un signal de cancers cutanés.

Les pistes évoquées sur le mécanisme de l'atteinte demandent à être confirmées.

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

- Poursuite de la surveillance

- Renforcement des exigences du PGR pour les études de physiopathologie
- Participation du laboratoire commercialisant le générique pour que le laboratoire du princeps ne puisse pas arguer que les études qu'il pourrait financer profitent aussi au concurrent
- Modification du RCP en section 4.4 :
  - Supprimer la mention « ne pas s'exposer au soleil de façon intense ou prolongée » et la remplacer par « ne pas s'exposer au soleil »
  - Faire apparaître la nécessité d'une éviction solaire et d'un suivi dermatologique même après l'arrêt du traitement chez l'enfant ayant présenté des lésions de photovieillessement en raison du probable effet cumulatif des lésions médicamenteuses et de l'exposition solaire (Chanco Turner, Arch Dermatol, 2010)
  - Souligner la gravité des atteintes phototoxiques et la possibilité de survenue de lésions cancéreuses chez les enfants
  - Proposer une surveillance des taux sanguins de voriconazole qui permettrait de stopper des traitements sous-dosés chroniques inutiles

## **5 – Discussion et conclusion du Comité Technique de Pharmacovigilance**

Les membres du CTPV s'interrogent sur de possibles cas chez les enfants atteints de mucoviscidose. En effet, au cours de la période couverte par ce rapport, un cas de phototoxicité a concerné cette population de patients.

Concernant la notion d'accumulation tissulaire du voriconazole dans les kératinocytes, aucune étude, à ce jour, n'a été publiée sur ce sujet.

Concernant les propositions du rapporteur, les conclusions des membres du CTPV sont:

- La poursuite du suivi national.
- La suppression de la mention « ne pas s'exposer au soleil de façon intense ou prolongée » et la remplacer par « ne pas s'exposer au soleil » dans la section 4.4 du RCP.
- La nécessité de faire apparaître dans la rubrique 4.4 du RCP une mention particulière indiquant que, chez l'enfant ayant présenté des lésions de photovieillessement et/ou des lésions cancéreuses, une éviction solaire et un suivi dermatologique sont nécessaires même après l'arrêt du traitement en raison du probable effet cumulatif des lésions médicamenteuses et de l'exposition solaire.
- L'importance de souligner dans la rubrique 4.8 du RCP la sévérité des lésions phototoxiques, de mentionner les cas de photovieillessement, de lésions précancéreuses et de carcinomes épidermoïdes y compris chez les enfants (Renvoi vers la rubrique 4.4).

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

Concernant la nécessité de la surveillance des taux dans le but d'arrêter des traitements sous-dosés chroniques inutiles, certains membres s'interrogent sur l'existence d'une fourchette thérapeutique. En effet, un dosage plasmatique implique une conduite à tenir en fonction des résultats.

Le CTPV a souhaité soumettre cette proposition au vote, 26 représentants des CRPV ont voté avec :

Favorable : 3

Contre : 9

Abstention : 14

La majorité des membres du CTPV s'étant abstenue, l'avis concernant cette dernière proposition est considéré comme non rendu.

<b>Nom du dossier</b>	<b>Enquête officielle de pharmacovigilance de la spécialité ELSEP® (mitoxantrone)</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 neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants	
CRPV en charge du dossier	CRPV de Dijon	
<b>Critères de passage</b>		
	Analyse des données de sécurité	
	Retour du réseau de pharmacovigilance	

### Références documentaires

Présentation et rapport d'expertise du CRPV de Dijon

### Présentation de l'enquête officielle de pharmacovigilance de la spécialité ELSEP® (mitoxantrone)

#### 1-Introduction

<b>Nom commercial</b>	ELSEP®
<b>DCI</b>	Mitoxantrone
<b>Forme pharmaceutique</b>	Solution à diluer pour perfusion 2mg/mL
<b>Classe pharmacologique</b>	ANTIBIOTIQUES CYTOTOXIQUES ET APPARENTES / ANTHRACYCLINES ET APPARENTES
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Procédure nationale
<b>Date d'AMM</b>	29/10/2003
<b>Date de commercialisation</b>	04/05/2004
<b>Titulaire de l'AMM</b>	Laboratoires Meda Pharma
<b>Indication</b>	Formes agressives de sclérose en plaques (SEP) de type récurrente/rémittente ou de type secondairement progressive. L'agressivité est définie par : - 2 poussées l'une et l'autre avec séquelles au cours des 12 derniers mois et 1 nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium à une IRM datée de moins de 3 mois. - ou par une progression de 2 points à l'EDSS au cours des 12 mois précédents et 1 nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium à une IRM datée de moins de 3 mois.

La mitoxantrone est un antinéoplasique cytostatique, appartenant à la famille des anthracène-diones de synthèse. La spécialité initialement autorisée en 1985 en France était NOVANTRONE®, dans des indications oncologiques. Dans les années 2000, le risque de leucémie aiguë secondaire a été identifié chez des patientes atteintes de cancer du sein. Durant cette même période, ce médicament a été utilisé hors AMM dans le traitement de la SEP. Le 29/10/2003, une spécialité de mitoxantrone du nom d'ELSEP® a obtenu une AMM conditionnelle nationale dans les formes agressives de type récurrente-rémittente ou de type secondairement progressive de sclérose en plaques. Afin de limiter le risque de toxicités cardiaque et hématologique connues avec la mitoxantrone, différentes mesures ont été prises concernant la prescription et le suivi des patients traités.

ELSEP® a fait l'objet de plusieurs points en CTPV le 10/02/2004, le 04/06/2006 et le 03/07/2007. A l'issue du premier point, il a notamment été précisé que les laboratoires devaient transmettre un bilan de tous les effets indésirables tous les 2 mois à l'AFSSAPS et au CRPV de Dijon. Par ailleurs, une lettre d'information a été adressée aux prescripteurs le 15/12/2004 afin de rappeler les conditions de prescription d'ELSEP® et de suivi des patients.

Le 20/09/2012, il a été décidé d'actualiser l'enquête officielle de pharmacovigilance d'ELSEP® avec les données de sécurité d'emploi et de suivi en France du 01/01/2007 au 31/08/2012. Cette mise à jour cible plus particulièrement les atteintes hématologiques (leucémies secondaires et autres toxicités hématologiques), les atteintes cardiaques et les troubles de la menstruation.

De plus, afin de ne pas omettre d'information importante, le CRPV a également analysé les effets indésirables de NOVANTRONE® et de ses génériques utilisés dans l'indication neurologique pendant la même période en France.

Enfin, ce rapport a été l'occasion d'effectuer une comparaison du risque d'atteinte cardiaque et de leucémie aiguë secondaire avec l'Italie et l'Allemagne. Les différences de recommandations d'administration et de suivi ont également été analysées.

## **2-Méthode**

Le CRPV de Bourgogne a analysé :

- les données de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) interrogée le 07/03/2013 sur les critères suivants:

\* date de saisie initiale : 01/01/2007 au 31/08/2012

\* substance : %mitoxantrone%

\* toutes imputabilités confondues : « suspect, concomitant ou interaction »

Seuls les cas où la mitoxantrone a été utilisée dans une indication neurologique et avec une imputabilité « suspect » ainsi que les cas avec une imputabilité « concomitant » et la même imputabilité intrinsèque que les médicaments suspects ont été retenus pour l'analyse.

- les données des laboratoires :

Cas graves et non graves rapportés sur la période du 01/01/2007 au 31/08/2012 (CIOMS, line listing, tableau de synthèse) pour ELSEP®, NOVANTRONE® et substance active « mitoxantrone » en France ainsi que RALENOVA® et substance active « mitoxantrone » en Allemagne et NOVANTRONE® et substance active « mitoxantrone » en Italie. Seuls les cas où ces produits ont été utilisés dans l'indication neurologique ont été transmis.

- les RCP italien de NOVANTRONE® et allemand de RALENOVA®

- les chiffres de vente de RALENOVA® en Allemagne, NOVANTRONE® en Italie de 2006 à 2012.

- Essais cliniques : - consultation du dernier PSUR (période du 29/11/2008 au 28/11/2011) et du rapport du Pr Edan couvrant la période du 01/01/2007 au 31/08/2002.

- Les données de la littérature : Interrogation de PubMed en janvier 2014

## **3-Résultats**

### **Analyse globale en France toutes spécialités de mitoxantrone confondues dans l'indication neurologique**

Parmi les 63 cas d'effets indésirables, 41 (65%) ont été considérés comme graves, dont 2 décès: un dont la cause n'est pas connue et l'autre pour lequel le traitement par mitoxantrone n'est pas le plus suspect. Parmi les cas graves, 19 sont des atteintes hématologiques, dont 6 cas de leucémie aiguë secondaire, et 7 sont des atteintes cardiaques.

### **Analyse des cas de leucémie aiguë secondaire**

#### **• Avec la spécialité ELSEP® en France**

Au cours de la période analysée, 2 cas de leucémie aiguë secondaire ont été notifiés.

Ce chiffre est comparable aux incidences de leucémies aiguës secondaires rapportées dans la littérature chez les patients traités pour une SEP en France.

#### **• Toutes spécialités de mitoxantrone confondues dans l'indication neurologique**

Parmi les 6 cas de leucémie aiguë secondaire, 3 sont survenus moins de 5 ans après la fin du traitement et 2 plus de 5 ans après la fin du traitement par mitoxantrone (1 non renseigné).

Parmi les 58 cas de leucémie aiguë secondaire rapportés en France, en Allemagne et en Italie, 2 (3%) sont survenus plus de 5 ans après la dernière administration.

### **Analyse des cas d'atteinte cardiaque**

#### **• Avec la spécialité ELSEP® en France**

Deux cas d'atteinte cardiaque ont été notifiés sur la période analysée. Cette incidence paraît relativement faible comparativement à celles rapportées dans la littérature, qui varient entre 0,1% et 12% selon qu'il s'agit d'une insuffisance cardiaque congestive ou d'une diminution de la FEVG symptomatique ou non.

#### **• Toutes spécialités de mitoxantrone confondues dans l'indication neurologique**

Parmi les 11 cas d'atteinte cardiaque, 2 sont survenus au cours du traitement, 7 moins de 5 ans après la dernière cure de mitoxantrone et 1 plus de 5 ans après la fin du traitement (1 non renseigné).

Parmi les 24 cas d'atteinte cardiaque rapportés en France, en Allemagne et en Italie, 1 cas (4%) est survenu plus de 5 ans après la dernière administration, confirmant la nécessité d'une surveillance cardiaque après la fin du traitement. Trois cas (12%) sont survenus au cours du traitement et posent la question d'une surveillance cardiaque adaptée au cours du traitement,

• Dans la littérature, plusieurs auteurs (Mariott, Paul, Rivera) recommandent de réaliser une surveillance cardiaque avant chaque cure de mitoxantrone

• En Italie, il est recommandé de réaliser une mesure de la FEVG avant chaque cure de mitoxantrone

- Le RCP français préconise une réévaluation du bénéfice/risque du traitement après la 3<sup>ème</sup> perfusion sans préciser les risques à évaluer.

#### **Analyse des cas d'atteinte hématologique (hors leucémies) avec la spécialité ELSEP® en France**

Treize cas d'atteinte hématologique ont été notifiés. La plupart des ces atteintes portait sur la lignée blanche, avec un délai moyen d'apparition d'environ 13 jours. Les recommandations actuelles préconisent la réalisation d'un hémogramme (NFS, plaquettes) avant chaque perfusion de mitoxantrone et au 10<sup>ème</sup> jour suivant l'administration.

#### **Analyse des cas de troubles de la menstruation**

Deux cas de troubles de la menstruation ont été notifiés avec ELSEP® et 1 cas avec la substance active mitoxantrone.

#### **Analyse de la prescription hors AMM de NOVANTRONE® dans l'indication neurologique (toutes spécialités de mitoxantrone confondues dans l'indication neurologique en France)**

Parmi les 63 cas d'effets indésirables, 13 (20%) sont survenus chez des patients traités par NOVANTRONE®, c'est-à-dire hors AMM. Parmi les 3 cas de leucémie aiguë secondaire sous NOVANTRONE®, 2 patients avaient débuté leur traitement avant la commercialisation d'ELSEP® le 04/05/2004 (1 non renseigné). Parmi les 8 cas d'atteinte cardiaque sous NOVANTRONE®, 6 patients avaient débuté leur traitement avant la commercialisation, 1 après (1 non renseigné).

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

Au vue de l'ensemble de ces données, le profil de sécurité d'ELSEP® est conforme au RCP actuel.

Ces données confirment la nécessité d'une surveillance hématologique après la fin du traitement telle que recommandé dans le RCP de ELSEP®. La durée de suivi hématologique actuellement recommandée en France semble adaptée et suffisante.

L'analyse des cas d'atteinte cardiaque confirme la nécessité d'une surveillance cardiaque après la fin du traitement telle que recommandée dans le RCP d'ELSEP®. La durée actuellement recommandée en France semble adaptée et suffisante.

Concernant le suivi cardiologique pendant le traitement (6 perfusions d'ELSEP®), la réalisation d'une mesure supplémentaire de la FEVG après la 3<sup>ème</sup> perfusion du traitement est à discuter.

L'analyse des cas de troubles de la menstruation ainsi que les données de la littérature suggèrent que l'information figurant dans le RCP d'ELSEP® est adaptée.

Actuellement, compte tenu des résultats obtenus, il n'y a pas d'argument permettant de suggérer l'existence d'un mésusage important de NOVANTRONE® dans l'indication de la SEP.

Enfin, les chiffres de vente d'ELSEP® en France semblent en diminution depuis 2010. Par conséquent, le CRPV propose de clore l'enquête officielle de pharmacovigilance de ce produit.

Les propositions du CRPV sont :

- Proposition n°1 : Pas d'ajout d'effet indésirable à la section 4.8 du RCP
- Proposition n°2 : Poursuite du suivi hématologique pendant 5 ans après la dernière administration
- Proposition n°3 : Poursuite du suivi cardiologique pendant 5 ans après la dernière administration
- Proposition n°4 : Ajout d'une évaluation de la FEVG au cours du traitement (après la 3<sup>ème</sup> perfusion) au niveau de la section 4.4 (Mises en gardes et précautions d'emploi) du RCP
- Proposition n°5 : Clôture de l'enquête officielle de pharmacovigilance ELSEP®

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

Les propositions n° 1, 2, 3 et 5 du rapporteur ont été approuvées à l'unanimité. L'enquête officielle concernant ELSEP® sera donc arrêtée.

La proposition n°4 a fait l'objet d'un débat en notant que le schéma posologique en Italie est différent (une perfusion de 12mg/m<sup>2</sup> tous les 3 mois pendant 24 mois versus une perfusion de 12mg/m<sup>2</sup> tous les mois pendant 6 mois en France).

Après un vote, la proposition d'ajouter une évaluation de la FEVG après la 3<sup>ème</sup> perfusion a été retenue (16 « pour », 11 « abstention » sur 27 CRPV votant).

<b>Nom du dossier</b>	<b>Suivi national de pharmacovigilance des vaccins GARDASIL® et CERVARIX®</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 thérapie innovantes et produits issus du corps humain et des vaccins	
CRPV en charge du dossier	CRPV de Bordeaux	
<b>Critères de passage</b>		
	Analyse des données de sécurité	
	Retour du réseau de pharmacovigilance	

#### Références documentaires

Présentation et rapport d'expertise du CRPV de Bordeaux

#### Présentation du suivi national de pharmacovigilance des vaccins GARDASIL® et CERVARIX®

Nom commercial	Gardasil®	Cervarix®
<b>DCI</b>	Vaccin quadrivalent papillomavirus types 6, 11, 16 et 18, recombinant, adsorbé	1.1- Vaccin bivalent papillomavirus Humain (types 16 et 18) recombinant, avec adjuvant, adsorbé
<b>Forme pharmaceutique</b>	Suspension injectable en seringue pré-remplie de 0,5 ml	
<b>Indication et posologie</b>	Gardasil est un vaccin indiqué à partir de 9 ans pour la prévention des : - lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin) et du cancer du col de l'utérus dus à certains types oncogènes de papillomavirus humains (HPV) ; - verrues génitales (condylomes acuminés) dues à des types HPV spécifiques.  Le schéma de primo-vaccination comprend 3 doses de 0,5 ml administrées à 0, 2 et 6 mois.	Cervarix est un vaccin pour la prévention des lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin) et du cancer du col de l'utérus dus à certains types oncogènes de Papillomavirus Humains (HPV) à partir de l'âge de 9 ans.  La vaccination recommandée consiste en 3 doses, séparées, de 0,5 ml administrées à 0,1, 6 mois.
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Centralisée Rapporteur : Suède	Centralisée Rapporteur : Belgique
<b>Titulaire d'AMM/Exploitant</b>	Sanofi Pasteur MSD	GlaxoSmithKline
<b>Date d'obtention de l'AMM</b>	20/09/2006	20/09/2007
<b>Date de commercialisation en France</b>	23/11/2006	17/03/2008 (Date de remboursement : 08/07/2008)

#### 1 - Introduction

Dès la mise sur le marché du Gardasil® en 2006 et du Cervarix® en 2008, et en complément du PGR européen, un plan de gestion des risques a été mis en place en France. Celui-ci comporte notamment un suivi national dont l'objectif est de décrire les données de notifications spontanées recueillies depuis la commercialisation avec un **focus sur les maladies auto-immunes et les effets neurologiques**. Un premier bilan avait été présenté à la Commission Nationale de Pharmacovigilance de novembre 2011.

#### 2 – Méthodes

L'actualisation de ce suivi national a porté sur les notifications spontanées d'effets indésirables (EI) à partir :

- Des données du laboratoire : à savoir le dernier PSUR Gardasil® couvrant la période du 01 juin 2012 au 31 mai 2013, les fiches CIOMS et les *Line Listings* transmis par les laboratoires commercialisant Gardasil® et Cervarix®, une demande d'extraction des données de la base du laboratoire pour la période du 21 septembre 2012 au 20 septembre 2013 pour les cas Gardasil® codés en suspect ou interaction.
- De l'analyse des cas graves et non graves notifiés dans la Base nationale de Pharmacovigilance du 21 septembre 2012 au 20 septembre 2013 pour Gardasil® et du 20 septembre 2011 au 30 septembre 2013 pour Cervarix®.

Une identification des doublons entre les cas de la BNPV et les cas de la firme a été réalisée.

Une recherche des données de la littérature (recherche Pubmed avec comme mot clé *papillomavirus vaccines, papillomavirus vaccines AND autoimmune disease* ainsi que *papillomavirus vaccines AND adverse effects*) a été réalisée.

Pour le Cervarix® ce rapport suit la même méthode et fait état des informations des 5<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> années de suivi, soit du 20/09/2011 au 30/09/2013

### 3 – Résultats

- **Bilan des données de pharmacovigilance pendant la dernière période :**

	<b>Gardasil®</b>	<b>Cervarix®</b>
<b>Période analysée</b>	21/09/2012 - 20/09/2013	20/09/2011 - 30/09/2013
<b>Nombre de cas au total</b>	188 (49 aux CRPV et 139 au laboratoire)	38
<b>Nombre de cas graves</b>	52 soit 27,7%	15 soit 39,5%

- **Bilan des données cumulées de pharmacovigilance rapportées depuis la mise sur le marché:**

	<b>Gardasil®</b>	<b>Cervarix®</b>
<b>Période analysée</b>	Mise sur le marché jusqu'au 20/09/2013	Mise sur le marché ÷ jusqu'au 30/09/2013
<b>Nombre de cas</b>	2092 cas (474 aux CRPV et 1618 au laboratoire)	63 cas
<b>Nb de cas graves</b>	503 soit 24%	24 soit 38%
<b>Répartition des Effets Indésirables (EI) Graves par Système Organe</b>	<p><b>Affections système nerveux : 35%</b>  <b>Affections musculo-squelettiques et systémique : 9,7%</b>            Troubles généraux et site injection : 7,0%            Affections de la peau et tissu sous cutanés : 6,4%            Affections hématologiques et lymphatiques : 5,9%            Affections gastro-intestinales : 5,2%            Infections et infestations : 4,2%            Tumeurs : 3,2%            Affections système immunitaire : 2,9%            Affections organes de la reproduction et sein : 2,8%            Affections respiratoires : 2,8%            Affections endocriniennes : 2,2%            Autres affections : 12,7%</p>	<p><b>Affections système nerveux : 45,8%</b>  <b>Affections musculo-squelettiques et systémique : 12,5%</b>            Troubles généraux et site injection : 8,3%            Autres affections : 33,4%</p>

- **Taux de notification spontanée (données cumulées depuis la mise sur le marché)**

<b>Taux de notification pour 100 000 doses distribuées</b>	<b>Gardasil®</b> 5,2 millions de doses	<b>Cervarix®</b> 271 321 doses
<b>Tous cas</b>	<b>40</b>	<b>23</b>
<b>Tous cas Graves</b>	<b>10</b>	<b>9</b>

- **Maladies auto-immunes**

La recherche a été effectuée sur les termes codés en Preferred Term (PT). Après lecture du commentaire de chaque fiche dense des cas ainsi sélectionnés, une analyse plus fine des cas a été réalisée.

### **Gardasil®**

Quinze cas de maladie auto-immune (MAI) ont été notifiés durant la 7<sup>ème</sup> année de suivi : 5 cas d'affection démyélinisantes (3 cas possibles de 1<sup>er</sup> épisode de sclérose en plaques (SEP), 1 cas de SEP confirmé par l'évolution et 1 cas de possible 1<sup>er</sup> épisode de démyélinisation), 1 encéphalite, 1 encéphalite auto-immune, 2 cas de diabète de type 1, 1 cas possible de maladie de Berger, 1 érythème noueux, 1 fibromyalgie, 1 hyperthyroïdie avec présence d'anticorps, 1 polyarthrite rhumatoïde, 1 purpura thrombopénique idiopathique (PTI).

Depuis la commercialisation, 127 cas de MAI possibles ont été décrits dont 50 affections démyélinisantes centrales ou périphériques, et 15 PTI ou thrombopénie auto-immune. Dans 13 cas, les signes rapportés pouvaient évoquer une MAI, celle-ci n'étant pas formellement confirmée.

### **Cervarix®**

Pour la période concernée, 3 nouveaux cas de MAI ont été notifiés : 1 myélite, 1 thyroïdite auto-immune, 1 lupus systémique avec syndrome des anticorps anti-phospholipides.

Depuis la commercialisation 6 cas de MAI ont été rapportés dont 1 affection démyélinisante (myélite).

- **Effets neurologiques**

### **Gardasil®**

Depuis la commercialisation, 725 cas comportant au moins 1 effet (PT) appartenant au SOC Affections du système nerveux (effet principal ou non) ont été notifiés. Parmi ces 725 cas, 212 cas étaient graves. Pour 443 de ces 725 cas, l'EI principal codé appartenait au SOC Affections du système nerveux, dont 176 cas graves.

Les EI neurologiques sont les effets les plus fréquents (35%). Parmi les 212 cas graves, on note :

- 41 cas de syncopes brutales avec un délai d'apparition très évocateur de quelques secondes à quelques minutes (<15 minutes), avec perte de connaissance brève et parfois des mouvements cloniques ou tonico-cloniques (n=15) ou des chutes, parfois responsables de fractures ou de plaies
- 26 affections démyélinisantes centrales avec un délai d'apparition inférieur ou égal à 2 mois dans 14 cas, supérieur à 2 mois dans 6 cas et non précisé dans 6 cas
- 16 cas de neuropathies périphériques,
- 10 cas de névrites optiques avec un délai d'apparition inférieur ou égal à 2 mois dans 8 cas, supérieur à 2 mois dans 1 cas et non précisé dans 1 cas

Les autres effets neurologiques principaux (graves et non graves) étaient: céphalées (n=112), syncopes (n=106), présyncope (n=79), perte de conscience (n=48).

### **Cervarix®**

Depuis la commercialisation, 28 cas d'effets neurologiques ont été notifiés, dont 16 graves. Les syncopes représentent l'EI neurologique grave le plus fréquent.

- **Résultats des principales études épidémiologiques avec le vaccin HPV**

- Une étude de cohorte menée sur 189 629 femmes vaccinées et s'intéressant à 16 MAI n'a pas retrouvé d'association significative entre MAI et la vaccination par Gardasil®<sup>1</sup>.
- Une étude cas-témoin ayant apparié 211 patients affectés par une MAI à 875 témoins n'a pas retrouvé d'association significative entre la vaccination par Gardasil® et l'ensemble des MAI étudiées, notamment pour la SEP, les connectivites et le diabète de type 1<sup>2</sup>. Aucun cas de Guillain-Barré et de thyroïdite n'avait été exposé.

<sup>1</sup> Chao C, Klein NP, Velicer CM, Sy LS, Slezak JM, Takhar H et al. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. J Intern Med 2012 ; 271 : 193-203

<sup>2</sup> Grimaldi-Bensouda L, Guillemot D, Godeau B, Bénichou J, Lebrun-Frenay C, Papeix C et al.

Autoimmune disorders and quadrivalent papillomavirus vaccination of young female subjects. J Intern Med 2013, doi/10.1111/joim.12155

Les autres études, pas exclusivement ciblées sur les MAI, n'ont pas non plus mis en évidence d'association significative entre vaccination contre le papillomavirus et MAI.

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

Cette nouvelle analyse ne fait pas ressortir de signal particulier. Le rapporteur estime que le suivi national des notifications spontanées, après plus de 7 ans de commercialisation du vaccin Gardasil® et 6 ans de commercialisation du vaccin Cervarix®, ne fera guère avancer les connaissances sur les risques éventuels du vaccin. Cependant, une surveillance des effets indésirables graves par système-organe (SOC) à un rythme semestriel permettrait de repérer d'éventuelles modifications de la notification qui seraient alors analysées.

Par ailleurs, il est indispensable de rappeler les recommandations habituelles vis-à-vis de la survenue éventuelle d'une syncope après vaccination, pour éviter des complications en cas de chute, puisque des cas continuent de survenir.

#### **5 – Discussions et conclusions du CTPV**

Le CTPV s'est interrogé sur le fait que, parmi les atteintes démyélinisantes, seul le syndrome de Guillain Barré est mentionné, et ce uniquement dans le RCP du Gardasil®. Du fait des procédures européennes d'enregistrement et des calendriers différents d'évaluation pour ces deux vaccins l'harmonisation des RCP n'est pas effective.

Les membres du CTPV ont discuté du temps de suivi des patients, non homogène entre les différentes études épidémiologiques. L'incidence de survenue des MAI pourrait être sous-estimée si le risque de survenue est de quelques semaines dans des études avec suivi de plusieurs mois ou années. Les auteurs ont cependant fait des analyses de sensibilité en prenant différentes fenêtres de temps pour le délai de survenue des MAI.

Le CTPV propose d'inclure dans le RCP la notion de survenue de MAI chez des patientes vaccinées bien qu'un lien de causalité ne soit pas établi et que plusieurs études n'aient pas retrouvé d'association.

Le CTPV souhaite la poursuite du suivi national de pharmacovigilance par le CRPV rapporteur de tous les EI graves avec soumission de rapport de synthèse à un rythme semestriel avec possibilité de passage en CTPV en cas de nouveau signal émergent.