

CT012015043
17/04/2015
Direction de la Surveillance
Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance
Dr. Patrick Maison

Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012015043

Séance du 14/04/2015 de 09h30 à 17h00 en salles 1 & 2

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Kamel MASMOUDI	Membre		X
Valérie GRAS-CHAMPEL	Suppléante	X	
Pascale LAINE-CESSAC	Membre	X	
Siamak DAVANI	Membre		X
Marie-Blanche VALNET-RABIER	Suppléante	X	
Françoise HARAMBURU	Membre	X	
Christian RICHE	Membre	X	
Antoine COQUEREL	Membre	X	
Alain ESCHALIER	Membre		X
Marie ZENUT	Suppléante	X	
Catherine SGRO	Membre/Suppléante du président	X (matin)	
Michel MALLARET	Membre	X	
Jacques CARON	Membre		X
Sophie GAUTIER	Suppléante	X	
Marie-Laure LAROCHE	Membre		X
Hélène GENIAUX	Suppléante	X	
Thierry VIAL	Membre/Président	X	
Joëlle MICALLEF	Membre		X
Anne DEFAULT	Suppléante	X	
Dominique HILLAIRES-BUYS	Membre		X
Pierre GILLET	Membre		X
Lucie JAVOT	Suppléante	X	
Pascale JOLLIET	Membre		X
Gwenaëlle VEYRAC	Suppléante	X	
Milou-Daniel DRICI	Membre		X
Fanny ROCHER	Suppléante	X	
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre		X

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
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
Claire GUY	Suppléante	X	
Martine TEBACHER-ALT	Membre		X
Aude LAMBERT	Suppléante	X	
Jean-Louis MONTASTRUC	Membre		X
Geneviève DURRIEU	Suppléante	X	
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre		X
Frédérique BEAU-SALINAS	Suppléante	X	
Agnès LILLO LE LOUET	Membre	X (matin)	
Hervé LE LOUET	Membre		X
Pirayeh EFTEKHARI	Membre		X
Sixtine GINISTY	Suppléante	X	
Bénédicte LEBRUN VIGNES	Membre	X	
Michel BIOUS	Membre		X
Joëlle MICHOT	Suppléante	X	
Françoise BAVOUX	Membre		X
Alice LIAUTAUD	Suppléante	X	
Baptiste JACQUOT	Stagiaire	X	
Quentin MANGINI	Interne	X	
Caroline SAINT-MARTIN	Interne	X	
Guillaume ROUSSET	Interne	X	

Nom des participants		Statut	Présent	Absent /excusé
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE				
Patrick MAISON	Directeur		X	
Arnaud BATZ	Chargé de mission au PRAC		X	
Marie-Laure VEYRIES	Référent Information scientifique		X	
Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance				
Florence CARDONA-GIORDANO	Chef de Pôle		X	
Christelle DESITTER	Coordonnateur des réseaux de vigilance		X	
Dorothée DURAND	Evaluateur		X	
Nathalie GRENE-LEROUGE	Evaluateur		X	
Bich-Hang PHAM	Evaluateur		X	
Emilie VITTAZ	Coordonnateur des réseaux de vigilance		X	
Pôle Plateforme de réception et d'orientation des signaux				
Irène BIDAULT	Evaluateur		X	
Sylvie LERBOURS	Evaluateur		X	
Véronique PIZZOGLIO	Evaluateur		X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, NEPHROLOGIE				
Produits en Hématologie, Immunologie, Néphrologie				
Emilie BRETON	Evaluateur		X	
Produits en Oncologie, Radiopharmaceutique				
Liora BRUNEL	Evaluateur		X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE				
Produits Cardiovasculaire, Thrombose, Métabolisme				
Lofti BOUDALI	Chef d'équipe Produits		X	
Aude Le MONNIER	Evaluateur		X	
Françoise GOEBEL	Evaluateur		X	
Solène VILLANOVA	Evaluateur		X	
Produits en Endocrinologie, Gynécologie, Urologie				
Isabelle YOLDJIAN	Chef d'équipe Produits		X	
Pauline DAYANI	Evaluateur		X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS				
Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie				
Rym YODARENE	Evaluateur		X	
Mélanie LEPLAY	Evaluateur		X	
Produits Antalgie, Rhumatologie, Pneumologie, ORL, Stomatologie et Ophtalmologie				
Souad FAIDI	Evaluateur		X	
Gabriel HEURTEBIZE	Evaluateur		X	

Nom des participants		Statut	Présent	Absent /excusé
ANSM				
DIRECTION DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES				
Produits en Dermatologie, hépato-gastroentérologie et Maladies métaboliques rares				
Nathalie DUMARCET	Chef d'équipe Produits		X	
Elodie SOLE	Evaluateur		X	
Violaine VERMILLARD	Evaluateur		X	
DIRECTION DE L'ÉVALUATION				
Françoise MANCEL	Référent ATU		X	
DIRECTION DES THERAPIES INNOVANTES, DES PRODUITS ISSUS DU CORPS HUMAIN ET DES VACCINS				
Vaccins, Médicaments dérivés du sang				
Alexis JACQUET	Evaluateur		X	
ANSM – Internes/Stagiaires				
Fatma BEN-ARAB BRINI	Stagiaire		X	
Sophie BONNET	Stagiaire		X	
Nathalie GONCALVES	Stagiaire		X	
Carine MULLENS	Stagiaire		X	
Sonia OUARTI	Stagiaire		X	
Julie TARANSAUD	Stagiaire		X	

Gestion des conflits d'intérêt

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été déclarée ni retenue au cours de la séance du Comité technique de pharmacovigilance du 14 avril 2015.

Sujets abordés	Avis EU nécessaire avant publication	
<p><u>1. Introduction</u> Adoption du compte-rendu du 17 mars 2015 – CT012015033</p>	Pour adoption	
<p><u>2. Dossiers Produits – Substances (National)</u></p> <p>2.1 Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité ARIXTRA® (fondaparinux)</p> <p>2.2 Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité RESOLOR® (prucalopride)</p>	Pour avis	Non
<p><u>3. Tour de Table et questions diverses</u></p> <p><u>Questions diverses :</u> - Présentation générale sur les ATU</p> <p><u>Tour de Table :</u> Synthèse des avis émis par le comité technique de pharmacovigilance</p>	Pour information	
	Pour discussion	

Déroulement de la séance

Nom du dossier		Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité ARIXTRA® (fondaparinux)
Dossiers Produits – Substances (National)		
Direction en charge du dossier	Direction CARDIO	
CRPV en charge du dossier	CRPV de Paris HEGP	
Références documentaires		
Rapport et présentation du CRPV de Paris HEGP		
Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité ARIXTRA® (fondaparinux)		
Nom commercial	Arixtra®	
DCI	Fondaparinux sodique	
Forme pharmaceutique, dosage et modalités d'administration disponibles en France	Solution injectable en seringue pré-remplie : 2,5 mg/0.5 ml – 5 mg/0.4 ml – 7.5 mg/0.6 ml – 10 mg/0.8 ml (voie sous cutanée sauf pour l'indication angor instable ou infarctus, 1 ^{ère} injection intraveineuse)	
Classe pharmacologique	B01AX05 (Antithrombotique). Inhibiteur sélectif indirect du facteur Xa	
Procédure d'enregistrement	Autorisation centralisée Suède rapporteur, France co-rapporteur	
Titulaire d'AMM / Exploitant	Sanofi-Synthelabo France, puis transfert en sept 2004 à GlaxoSmithKline (US) et en Jan 2005 pour l'UE puis ASPEN à partir de Août 2014.	
Date d'obtention de la 1 ^{ère} AMM européenne	21/03/2002 (<i>première AMM 07/12/2001 USA</i>)	
Date de commercialisation en France	2004 pour la posologie préventive ou décembre 2002 (<i>première commercialisation 08/02/2002 USA</i>)	

1. Introduction

Arixtra® est un pentasaccharide synthétique, inhibiteur sélectif indirect du facteur X activé (Xa). Son action anticoagulante passe par une liaison spécifique à l'antithrombine III, inhibiteur du facteur X (X). Après administration par voie sous cutanée, sa concentration maximale est atteinte en 2 heures, et sa demi-vie est comprise entre 15 et 21 heures chez le volontaire sain. Il est éliminé par le rein sous forme inchangée. Son utilisation ne nécessite pas de contrôle biologique ou plaquettaire.

Le plan de gestion des risques (PGR) européen du 11 mars 2014 d'Arixtra® comprend, notamment :

- Risques importants identifiés : saignement (toutes les indications), utilisation hors AMM (prophylaxie et traitement curatif), thrombose de cathéter (SCA),
- Risques potentiels : thrombopénie immunologique induite à l'héparine (TIH) (toutes les indications), posologies curatives pour la thrombose veineuse superficielle (TVS), utilisation de la posologie à 2.5 mg pour une TVS chez des patients ayant une thrombose veineuse profonde (TVP) associée,
- Information manquante : utilisation en pédiatrie (toutes les indications).

Le PSUR en date du 28 janvier 2015 couvrant la période du 7 décembre 2013 au 6 décembre 2014 n'a identifié aucun nouveau signal.

Arixtra® a fait l'objet d'une discussion au PRAC lors de la séance du mois de juillet 2013. Il s'agit d'une présentation par le rapporteur suédois d'un signal concernant les TIH sous Arixtra®. En effet 62 cas avaient été rapportés dans la base EudraVigilance au 24 avril 2013 dont 8 ont été retenus (comprenant 6 cas publiés dans la littérature). Le PRAC a considéré, lors de sa séance d'octobre 2013 que la relation causale entre Arixtra® et TIH n'était pas établie et que le RCP de Arixtra® était suffisamment explicite. La TIH demeure un risque potentiel suivi dans le cadre du PGR.

2. Méthode

En France, le suivi national de Pharmacovigilance a été mis en place en janvier 2007 suite à la notification d'accidents hémorragiques survenant lors de traitements par Arixtra®. Le premier bilan, dans le cadre du suivi, présenté lors du Comité technique de Pharmacovigilance de mars 2007 avait souligné la part des accidents hémorragiques et le mésusage, liés à la facilité d'emploi du fondaparinux (pas de suivi biologique, pas de suivi des plaquettes, administration quotidienne). Un courrier aux prescripteurs a été adressé en juin 2007 rappelant les règles de bon usage. Une seconde synthèse a été présentée en novembre 2008 et une troisième en mai 2011. Ce 4^{ème} rapport prend en compte tous les effets indésirables graves et non graves notifiés spontanément en France aux centres régionaux de pharmacovigilance et au laboratoire, depuis le 01/04/2011 jusqu'au 31/12/2014.

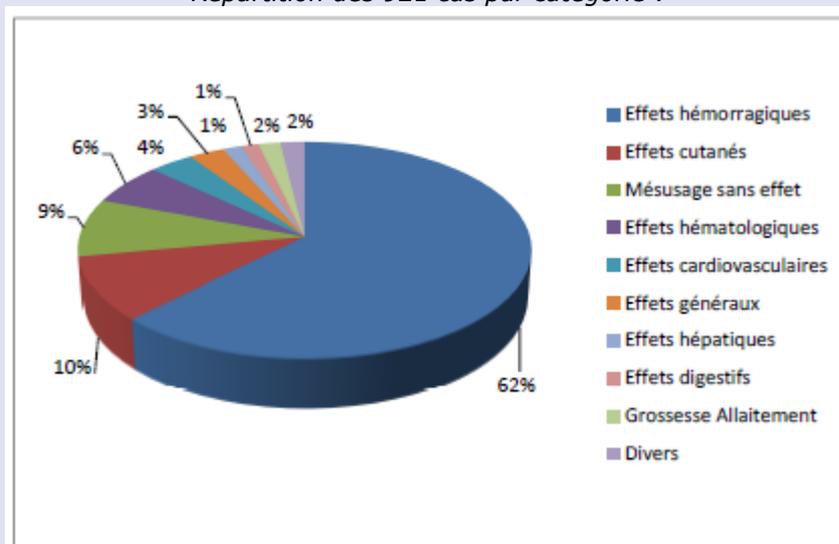
3. Résultats et discussion

Un total de 942 cas a été recensé, 565 issus des CRPV et 377 des laboratoires. Vingt et un cas ont été exclus pour les raisons suivantes : autre médicament suspect avec une imputabilité chronologique et/ou sémiologique et/ou bibliographique supérieure (13 cas), autre diagnostic médical (4 cas), et des cas issus d'essais cliniques ou de la littérature (4 cas).

Un total de 921 cas a donc été analysé.

Parmi ces cas, 643 cas ont un critère de gravité (70%) dont 93 décès (10% du total des cas). La population est constituée de 541 femmes (62% des cas où le sexe est connu); l'âge moyen est de 68 ans, et l'âge médian de 72 ans [0-101]. La posologie est connue dans 673 cas (73%): elle est préventive dans 301 dossiers (45% des cas informatifs) et curative dans 372 dossiers (55% des cas informatifs).

Répartition des 921 cas par catégorie :



Hémorragies : les effets hémorragiques sont les plus fréquemment rapportés : 577 cas (62,6% du total) dont 527 graves (91,3% des hémorragies) parmi lesquels 90 décès (15,6% des effets hémorragiques). L'âge moyen est de 72,6 ans \pm 16 ans et l'âge médian de 77 ans [21-101].

Arixtra® est le seul médicament suspect dans 395 cas. L'indication (connue dans 456 cas) est conforme à l'AMM dans 229 cas. Le délai moyen de survenue est d'environ 20 jours.

Parmi ces hémorragies, 253 sont intra abdominales, 94 neurologiques centrales, 68 musculaires ou articulaires, 67 digestives, 50 au niveau du site opératoire, injection ou cathéter, 13 au niveau ORL, 6 au niveau pulmonaire, 8 hématuries, 8 hémorragies génitales, une tamponnade, une hémorragie oculaire, et deux hémorragies cutanées.

Effets cardiovasculaires en dehors des hémorragies : 33 dossiers (4%) ont été rapportés

dont 15 graves (47% des effets CV).

Effets cutanés : 88 dossiers (10%) ont été rapportés, dont 43 éruptions, 20 réactions aiguës d'hypersensibilité (urticaires, œdèmes), 7 lésions bulleuses hémorragiques, 6 purpuras et 6 eczémas.

Effets hématologiques (hors hémorragiques) : 56 cas (6%) ont été rapportés, dont 35 thrombopénies et 9 thrombocytoses.

Mésusage : 80 cas sans effet indésirable ont été rapportés: 31 indications hors AMM, 19 traitements prolongés, 15 erreurs de doses, 8 erreurs sans effet, et 7 problèmes de qualité.

Données d'exposition : le nombre de patients traités depuis 2011 en France est en légère diminution sur la période de cette 4^{ème} enquête

Taux de notification : sur la période couverte par la 4^{ème} enquête, le taux de notification pour 1 000 patients est en baisse. Il en est de même pour les effets hémorragiques. Les taux sont comparables aux taux de notification calculés avec dabigatran et rivaroxaban en 2013 pour l'utilisation préventive.

4. Conclusion et propositions du rapporteur

Ce quatrième rapport du suivi de Pharmacovigilance retrouve le profil habituel d'Arixtra® décrit depuis 2007, à savoir des hémorragies prédominantes (62% des effets). Les patients présentant des hémorragies sont âgés (âge moyen 72 ans pour ce rapport, 70 ans en 2011, 73 ans en 2008). Le mésusage persiste avec, là encore, des chiffres superposables aux précédents rapports: 47,8% des cas d'hémorragie en 2015, 45% en 2011 et 46% en 2008.

Après 8 ans de suivi et 11 ans de commercialisation en France, le taux de notification baisse, que ce soit pour tous les effets confondus ou pour les effets hémorragiques. Il faut cependant noter la stabilité du taux de notification des effets hémorragiques associés à l'utilisation de la posologie curative alors que l'utilisation d'Arixtra® baisse depuis 2 ans. Aucun effet inattendu ne semble devoir être ajouté.

Le mésusage reste une préoccupation concernant l'utilisation d'Arixtra® en France. Ce suivi comptabilise 80 cas de mésusage sans effet qui ont été transmis par le laboratoire, mais le mésusage observé, en particulier celui associé aux effets hémorragiques est stable depuis 2007. La prise en compte du mésusage doit tenir compte de l'évolution des pratiques, en particulier les recommandations de sociétés savantes quant à l'utilisation des anticoagulants dans des situations considérées comme strictement hors AMM et qui ne concernent pas que le fondaparinux mais également certainement les HBPM.

La forme à 1,5 mg réservée à la prévention chez l'insuffisant rénal, commercialisée et utilisée dans les autres Etats Membres de l'UE, n'a jamais obtenu, d'avis favorable de la Commission de la Transparence à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux collectivités en dépit de plusieurs présentations des données de Pharmacovigilance par l'Agence.

5. Discussion du Comité Technique de Pharmacovigilance

L'utilisation d'Arixtra® dans le traitement de la TIH a été discutée. En France, les produits ayant une AMM dans la TIH sont l'Orgaran® et l'Arganova® pour lesquels un suivi biologique est disponible. Arixtra® n'a pas d'indication dans la TIH. Toutefois, le rapporteur a rappelé que de nombreux pays ne disposant pas d'Orgaran® (Amérique du Nord en particulier) utilisent l'Arixtra® dans cette indication, et qu'il existe de nombreuses publications (ex : USA, Canada et Allemagne). De plus, les ruptures de stock d'Orgaran® ont pu favoriser l'utilisation hors AMM (dans la TIH) d'Arixtra® en France.

Il ne semble pas exister de réactions croisées entre héparines et Arixtra® comme cela a été observé avec Orgaran®. Toutefois ce type de réaction avec Orgaran® apparaît faible (environ 1 à 5%).

La question de la non disponibilité d'Arixtra® 1,5 mg/0,3 ml et des risques qui en découlent a été posée. Le Comité technique regrette que la commission de transparence ne soit pas favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des

médicaments agréés aux collectivités. Le refus est basé sur un manque d'études cliniques d'efficacité et de sécurité, mais le CTPV a rappelé que l'AMM a été octroyée dans l'ensemble des Etats Membres de l'UE et permet donc d'avoir un recul sur le profil de sécurité.

6. Conclusion du Comité Technique de Pharmacovigilance

Le CTPV regrette la non disponibilité en France de la forme Arixtra® 1,5 mg. Devant l'absence de nouveau signal, la diminution des notifications et la diminution des chiffres de ventes, le CTPV propose de clôturer le suivi national.

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

Nom du dossier	Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité RESOLOR® (prucalopride)																	
Dossiers Produits – Substances (National)																		
Direction en charge du dossier	Directions INFHEP																	
CRPV en charge du dossier	CRPV d'Angers																	
Références documentaires																		
Rapport et présentation du CRPV d'Angers																		
Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité RESOLOR® (prucalopride)																		
<table border="1"> <tr> <td>Nom commercial</td> <td>RESOLOR® 1 mg, comprimé pelliculé RESOLOR® 2 mg, comprimé pelliculé</td> </tr> <tr> <td>DCI</td> <td>Prucalopride succinate</td> </tr> <tr> <td>Forme pharmaceutique</td> <td>Comprimé pelliculé</td> </tr> <tr> <td>Classe pharmacologique</td> <td>Autres laxatifs Code ATC : A06AX05</td> </tr> <tr> <td>Procédure d'enregistrement</td> <td>Centralisée (EMA/H/C/1012) Rapporteur : UK ; Co-rapporteur : SE</td> </tr> <tr> <td>Date d'obtention de l'AMM</td> <td>15/10/2009</td> </tr> <tr> <td>Date de commercialisation en France</td> <td>02/01/2012</td> </tr> <tr> <td>Titulaire de l'AMM</td> <td>SHIRE PHARMACEUTICALS IRELAND LIMITED</td> </tr> </table>			Nom commercial	RESOLOR® 1 mg, comprimé pelliculé RESOLOR® 2 mg, comprimé pelliculé	DCI	Prucalopride succinate	Forme pharmaceutique	Comprimé pelliculé	Classe pharmacologique	Autres laxatifs Code ATC : A06AX05	Procédure d'enregistrement	Centralisée (EMA/H/C/1012) Rapporteur : UK ; Co-rapporteur : SE	Date d'obtention de l'AMM	15/10/2009	Date de commercialisation en France	02/01/2012	Titulaire de l'AMM	SHIRE PHARMACEUTICALS IRELAND LIMITED
Nom commercial	RESOLOR® 1 mg, comprimé pelliculé RESOLOR® 2 mg, comprimé pelliculé																	
DCI	Prucalopride succinate																	
Forme pharmaceutique	Comprimé pelliculé																	
Classe pharmacologique	Autres laxatifs Code ATC : A06AX05																	
Procédure d'enregistrement	Centralisée (EMA/H/C/1012) Rapporteur : UK ; Co-rapporteur : SE																	
Date d'obtention de l'AMM	15/10/2009																	
Date de commercialisation en France	02/01/2012																	
Titulaire de l'AMM	SHIRE PHARMACEUTICALS IRELAND LIMITED																	
1. Introduction																		
<p>Le prucalopride (Resolor®) est un agoniste sélectif du récepteur 5-HT4 indiqué, à la dose de 1 à 2mg/j, dans le traitement symptomatique de la constipation chronique chez les femmes pour lesquelles les laxatifs n'ont pas les effets escomptés. L'autorisation de mise sur le marché est assortie d'un PGR européen et Resolor® est soumis en France à un suivi national.</p> <p>Le CRPV d'Angers, en charge du suivi national, a présenté le premier bilan de suivi de pharmacovigilance après 2 ans de commercialisation.</p>																		
2. Méthode																		
<p>Le suivi a consisté à analyser tous les cas français d'effets indésirables (EI) notifiés au laboratoire Shire et ceux enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) de la date de commercialisation (02/01/2012) au 31/12/2014. L'estimation du taux de notification spontanée a utilisé les données d'exposition fournies par la firme.</p>																		
3. Résultats																		
<ul style="list-style-type: none"> • Données de la notification spontanée en France <p>L'analyse a porté sur 89 cas (dont 10 graves) touchant 77 femmes et 12 hommes d'âge moyen 47 ± 18 ans. Aucun cas de décès n'a été rapporté. Ces 89 cas totalisent 140 EI dont 46% sont inattendus. Les 49 effets gastro-intestinaux et les 37 effets neurologiques représentent 61% des EI rapportés. Ils sont majoritairement non graves et attendus. Parmi les 27 cas de céphalées, 7 sont des migraines inattendues. Les autres EI rapportés sont des palpitations et tachycardies (n=7), des inefficacités thérapeutiques (n=14) ou des pertes d'efficacité (n=2). Le laboratoire Shire fait état, par ailleurs, de 16 cas d'utilisation non-conforme de Resolor® sans EI individualisé. La grande majorité des non conformités concerne la posologie et notamment le nombre de prises quotidiennes ainsi que l'irrégularité des prises d'un jour à l'autre.</p> <p>Aucun des risques potentiels identifiés dans le PGR de Resolor® n'a été retrouvé dans ce bilan qu'il s'agisse d'évènement cardiovasculaire ou cérébrovasculaire ischémique, de colite ischémique, d'élévation de la prolactinémie ou d'arythmie cardiaque en rapport avec un allongement de l'espace QT.</p>																		

L'analyse des données internationales de sécurité issues des PSURs n'apporte pas d'éléments péjoratifs de sécurité.

4. Conclusion et propositions du rapporteur

Le premier bilan du suivi national de Resolor® n'identifie pas de fait nouveau de sécurité hormis la survenue de migraines pour lesquelles le CRPV rapporteur propose de poursuivre la surveillance. Au vu de ces données, il n'y a pas lieu de modifier le RCP. Aucune proposition réglementaire n'est formulée. En raison de l'élargissement à venir des indications à toute la population adulte, le rapporteur propose la poursuite du suivi national.

5. Discussion du Comité Technique de Pharmacovigilance

La faible exposition à Resolor® en France a été constatée, cette spécialité n'étant pas remboursée.

Le CTPV souligne qu'il n'apparaît pas pertinent de mentionner l'allongement de l'intervalle QT dans le PGR de Resolor® parmi les risques importants potentiels. Les études du QT réalisées avec le prucalopride n'ont pas mis en évidence d'éléments évoquant un allongement de l'intervalle QT aux concentrations thérapeutiques. Compte tenu du mécanisme d'action proche d'autres molécules comme le cisapride, une attention particulière avait été portée sur les événements indésirables cardiaques au cours du développement de ce produit. Il est rappelé que le prucalopride est sélectif du récepteur 5-HT₄ sur lequel il se fixe avec une grande affinité et contrairement à d'autres molécules agonistes 5-HT₄ il n'interagit pas avec d'autres récepteurs 5-HT lorsqu'il est utilisé dans une gamme de concentrations responsables d'un agonisme 5-HT₄. L'étude pharmaco-épidémiologique en cours évaluant la survenue d'événements cardiovasculaires dans la base de données anglaise « UK Clinical practice Research Datalink database » devrait permettre d'apporter des données additionnelles rassurantes concernant ce risque.

Par ailleurs, il est rappelé qu'une extension d'indication élargie à l'ensemble de la population adulte est en cours d'évaluation au niveau européen.

Au vu des données présentées ne mettant pas en évidence de signal particulier et considérant l'extension d'indication à venir, le CTPV a discuté la nécessité de maintenir ce suivi. Le CTPV considère que la pharmacovigilance classique de routine est suffisante et rappelle qu'en cas de survenue de cas marquants ce suivi pourrait être ré-ouvert.

Le CTPV est favorable à la clôture de ce suivi national.

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

Nom du dossier	Questions diverses : Présentation générale sur les ATU
Direction en charge du dossier	Direction de l'Evaluation
Présentation générale sur les ATU	
<p>1. Généralités</p> <p>L'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) est une procédure exceptionnelle française et dérogatoire depuis 1994 qui permet l'accès à des médicaments n'ayant pas d'AMM en France lorsqu'il y a un besoin thérapeutique non couvert.</p> <p>Toute utilisation de spécialité sans AMM en France (essai clinique ou ATU) est soumise à une autorisation préalable de l'ANSM.</p> <p>Il existe deux types d'ATU : ATU de cohorte et ATU nominative. Toutes deux ont en commun :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Caractère exceptionnel, - Médicament destiné à traiter une maladie grave ou rare, - Absence de traitement approprié et disponible, - Mise en œuvre du traitement qui ne peut être différée. <p>2. ATU nominative :</p> <p>Elle est octroyée à la demande et sous la responsabilité d'un médecin hospitalier via une pharmacie à usage intérieur (PUI) pour un patient nommément désigné qui ne peut participer à un essai clinique. L'octroi de l'ATU se base sur une sécurité et une efficacité présumées.</p> <p>Ce sont des médicaments pour lesquels une AMM ou une ATU de cohorte est demandée par le laboratoire ou un engagement du laboratoire à le faire. Ce sont également des médicaments pour lesquels un essai clinique est en cours ou font l'objet d'une demande d'autorisation d'essai clinique en France.</p> <p>Il existe de façon exceptionnelle, des dérogations à ces exigences de recevabilité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Existence de conséquences graves pour le patient à court terme très fortement probable, - Un arrêt de commercialisation mais existence d'un besoin pour certains patient dans une autre indication (exemple : Nizoral® et maladie de Cushing), - Refus d'autorisation d'ATU de cohorte ou d'AMM mais existence d'un bénéfice individuel. <p>3. ATU de cohorte :</p> <p>Elle est octroyée à la demande d'un laboratoire qui s'engage à demander une AMM. Elle concerne un groupe de patients pour lequel les données disponibles permettent de fortement présumer de la sécurité et de l'efficacité du médicament.</p> <p>4. Octroi de l'ATU</p> <p>Les ATU sont octroyés par l'ANSM. L'évaluation se faire en fonction :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Du médicament : <ul style="list-style-type: none"> • Qualité • Sécurité • Efficacité - Du contexte médical <ul style="list-style-type: none"> • Maladie • Alternatives thérapeutiques <p>La durée d'évaluation est variable :</p> <p>ATU de cohorte : environ quatre mois (processus similaire à l'évaluation d'une AMM)</p> <p>ATU nominative : quelques heures à quelques semaines</p> <p>Il n'y a pas de durée fixée par la loi.</p> <p>5. Protocole d'utilisation thérapeutique (PUT)</p> <p>Pour le suivi des patients, le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations établi entre le titulaire des droits d'exploitation du médicament et l'ANSM, est :</p>	

- obligatoire pour les ATU de cohorte
- devient obligatoire pour les ATU nominatives sauf en cas de situations dérogatoires

La pharmacovigilance s'exerce en accord avec le PUT :

- Suivi organisé de chaque patient,
- Circuit de remontée des informations,
- Nomination d'un CRPV responsable du suivi national de l'ATU,
- Elaboration de rapports de synthèse par le laboratoire et envoi à l'ANSM et au CRPV responsable selon une périodicité établie par l'ANSM et précisée dans le PUT,
- Retour d'information vers les prescripteurs/CRPV/ CAP par le laboratoire via un résumé des rapports de synthèse.

En absence de PUT, le circuit de remontée des cas de pharmacovigilance suit le circuit classique de remontée spontanée des déclarations de pharmacovigilance par les professionnels de santé avec une évaluation des cas par le laboratoire dans le cadre des rapports actualisés périodiques de sécurité (PSUR).

6. Publications sur le site internet de l'ANSM

Les informations suivantes sont publiées sur le site internet de l'ANSM¹ :

- Liste des ATU de cohorte en cours avec :
 - PUT
 - RCP
 - Notice patient
- Résumés des rapports de synthèse
- Liste des ATU de cohorte arrêtées
- Liste des ATU de cohorte refusées
- Liste des ATU nominatives

7. Bilan des ATU

7.1. ATU nominatives

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Nombre d'ATU nominative octroyée	25 000	27 500	22 450	22 200	22 800	25 389	26 316	27 542
Nombre de spécialités concernées	220	216	222	232	244	238	221	231
Nombre d'initiation de traitement						12 008	12 331	12 704
Nombre de patients traités						18 020	18 950	19 277

Evolution des ATU nominatives octroyées sur la période 2006 - 2013

Le nombre de produits en ATU nominative est stable au cours des années successives (220 en moyenne) avec un nombre d'ATU nominatives octroyées et un nombre de patients traités également stables (respectivement 25 000/ an et 19 000/ an en moyenne).

Dans ce bilan, on retrouve deux catégories de spécialités :

- Spécialités enregistrées ailleurs qu'en France (UE ou pays tiers)
 - Produit en ATU nominative depuis longtemps pour peu de patients
 - Produit en ATU nominative depuis plus de 10 ans pour de nombreux patients (plus de 100 ATU nominatives/an)
- Spécialités en développement :
 - Constituent de réelles innovations thérapeutiques

¹ [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/0)

- Représentent environ 1/3 des produits en ATU nominatives.

7.2. ATU de cohorte

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Nombre de demandes d'ATU de cohorte	10	3	10	18	27	28	36
Nombre d'ATU de cohorte octroyée	5	2	6	7	15	9	32

Evolution des ATU de cohorte demandées et octroyées sur la période 2008 - 2014

Les ATU de cohorte permettent un accès rapide, équitable, encadré et large à l'innovation thérapeutique.

L'évolution du nombre d'ATU de cohorte octroyées est en très nette augmentation ainsi que le nombre de patients traités (12 111 patients traités par un ATU de cohorte en 2014 versus 6 136 patients traités en 2013).

En moyenne depuis 2013, le passage entre une ATU de cohorte et une AMM est de 5,8 mois.

8. Conclusions

La mise en place d'ATU est un dispositif utile et indispensable pour la Santé Publique :

- Besoin thérapeutique non couvert
- Très soutenu par les patients et les prescripteurs
- Encadrement satisfaisant

Concernant les ATU nominatives, celles-ci sont nombreuses et correspondent à un dispositif compliqué et lourd. Il existe une tendance à la pérennisation ou à une durée d'ATU longue avant une AMM hypothétique. De même, la collecte de données d'efficacité est souvent difficile à mettre en œuvre.

La poursuite de la politique d'extension des ATU de cohorte permet d'assurer :

- L'égalité d'accès
- La qualité, la sécurité et la prise en compte du contexte individuel
- Un suivi des patient organisé avec le PUT

La procédure d'ATU de cohorte permet notamment d'éviter les situations temporaires qui durent car elles demandent un engagement du laboratoire dans une demande d'AMM.

Nom du dossier	Tour de Table
Direction en charge du dossier	Direction Surveillance
Synthèse des avis émis par le comité technique de pharmacovigilance	
<p>Lors du tour de table de la séance du 14 avril 2015, les principaux avis rendus par le CTPV à l'issue de la présentation des cas marquants sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le CTPV propose un nouveau point sur les sartans (sauf olmésartan) et risque d'entéropathie lors d'un prochain CTPV. - Le CRPV de Nancy rapporteur du suivi national de ORENCIA® (abatcept) présentera ce dossier avec un focus sur les inefficacités lors d'un prochain CTPV. 	