

CT012013043  
25/07/2013  
Direction de la Surveillance  
Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance  
Dr Evelyne Falip

**Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012013043**

Séance du 18 juin 2013 de 09h30 à 17h00 en salle 1 & 2

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Michel ANDREJAK	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Valérie GRAS CHAMPEL	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascale LAINE-CESSAC	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Siamak DAVANI	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Françoise HARAMBURU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christian RICHE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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"/>
Michel MALLARET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jacques CARON	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sophie GAUTIER	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Laure LAROCHE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Thierry VIAL	Membre/Président	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Josèphe JEAN-PASTOR	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Dominique HILLAIRE-BUYS	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Véronique PINZANI	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pierre GILLET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascale JOLLIET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Gwenaëlle VEYRAC	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Milou-Daniel DRICI	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sylvie FAVRELIERE	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thierry TRENQUE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eric BELLISSANT	Membre	<input 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Martine TEBACHER-ALT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Silviana LATES	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Louis MONTASTRUC	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hervé LE LOUET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Agnès LILLO LE LOUET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Véronique FULDA	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pirayah DUFOUR-LAMARTINIE (EFTEKHARI)	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Silviane HOROWICZ	Suppléante	<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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Laurence MOACHON	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Samy BABAI	Expert invité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sabrina CREPIN	Expert invité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Luc FAILLIE	Expert invité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Perrine ROBIN	Expert invité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascale CUNY	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Frédéric FARBOS	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aude LE MONNIER	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>			
Evelyne FALIP	Directrice / Vice-présidente	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patrick MAISON	Directeur Adjoint	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Laure VEYRIES	Référent Information scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Isabelle ROBINE	Chargée de mission au PRAC	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance</b>			
Florence CARDONA-GIORDANO	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christelle DESITTER	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dorothée DURAND	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie GRENE-LEROUGE	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Myriam MALOTAUX	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Cyndie PICOT	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Emilie VITTAZ	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Myriam DAHANI	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nicolas MARTIN-BRISAC	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Delphine CHAVADE	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Catherine PAUL	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle Plateforme de réception et d'orientation des signaux</b>			
Pascal AURICHE	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Irène BIDAULT	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Carole FOSSET-MARTINETTI	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Annabelle LECOMPTE-PAGE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sylvie LEREBOURS	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Véronique PIZZOGLIO	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Camille SCHURTZ	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nicolas WOLF	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle Epidémiologie des produits de santé</b>			
Mahmoud ZUREIK	Chef de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Kim BOUILLON	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Cédric COLLIN	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Magali LEMAITRE	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sara MIRANDA	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Fanny RAGUIDEAU	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Christel SAUSSIER	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Aurore TRICOTEL	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Cécile FRANCOIS	Interne	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, NEPHROLOGIE</b>			
Pierre DEMOLIS	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Alexandre MOREAU	Directeur Adjoint	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Produits en Hématologie, Immunologie, Néphrologie</b>			
Marc MARTIN	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Emilie BRETON	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Céline CHARTIER	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Véronique TONNAY	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Produits en Oncologie, Radiopharmaceutique</b>			
Vincent GAZIN	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Philippe FARFOUR	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nicolas VASSEUR	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE</b>			
Joseph EMMERICH	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Produits Cardiovasculaire, Thrombose, Métabolisme</b>			
Lofti BOUDALI	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Mouna ABANE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Denis BOUCAUD-MAITRE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Françoise GOEBEL	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Solène VILLANOVA	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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Béatrice POROKHOV	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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nathalie RICHARD	Directrice Adjointe	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie</b>			
Catherine DEGUINES	Chef d'équipe Produits	<input 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mélanie LEPLAY	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie PAREL	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Produits Antalgie, Rhumatologie, Pneumologie, ORL, Stomatologie et Ophtalmologie</b>			
Sylvain GUEHO	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Arnaud BATZ	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Benjamin BURRUS	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Angélique GANI	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie-Caroline PESQUIDOUS	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie COLOMBIER	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hugo ARLEGUI	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Produits Stupéfiants et Psychotropes</b>			
Aldine FABREGUETTES	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Stéphane LUCAS	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Emilie MONZON	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Charlotte PION	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES</b>			
Pascale MAISONNEUVE	Directrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Alban DHANANI	Directeur Adjoint	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Produits en Maladies Infectieuses</b>			
Nathalie MORGENSZTEJN	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Ingrid CHAU	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sophie CHOULIKA	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Aurélie 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"/>
Elodie SOLE	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Violaine VERMILLARD	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>DIRECTION DES THERAPIES INNOVANTES, DES PRODUITS ISSUS DU CORPS HUMAIN ET DES VACCINS</b>			
Nicolas FERRY	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Dominique LABBE	Directrice Adjointe	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Vaccins, Médicaments dérivés du sang</b>			
Isabelle SAINTE-MARIE	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sara FRANCO	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alexis JACQUET	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Points	Sujets abordés	Action :	Avis EU nécessaire avant publication
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>		
1.1	Adoption du compte rendu du Comité technique de pharmacovigilance du 21 mai 2013–CT012013033	Pour adoption	
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>		
3.1	Suivi national de pharmacovigilance de Nexplanon® (Etonogestrel)	Pour avis	
3.2	Suivi national de pharmacovigilance: les Incretino-mimétiques	Pour avis	Non
3.3	Présentation du point sur la spécialité Xéroquel®	Pour avis	
3.4	Présentation du point sur les cas de DRESS et de pneumopathies sous Chloroquine, Hydroxychloroquine, Proguanil	Pour avis	
<b>4.</b>	<b>Tour de Table</b>		



## **1-Introduction**

Implanon<sup>®</sup>, commercialisé en France depuis 2001 est un implant contraceptif contenant de l'étonogestrel. Le suivi national de pharmacovigilance d'Implanon<sup>®</sup> a été mis en place en 2002, en raison de la notification de survenue de grossesses. En 2012, il a été décidé de le réactiver et de l'élargir en raison de la commercialisation de Nexplanon<sup>®</sup> (demande de modification de l'information de type II d'Implanon<sup>®</sup>) et du signalement de deux cas de réactions allergiques, d'une grossesse par inefficacité et d'un cas de retrait fastidieux. L'objectif est d'estimer si le taux de notification des problèmes liés à la pose et au retrait de l'implant et des grossesses a diminué et de vérifier que le profil des effets indésirables est en accord avec les données du RCP.

## **2-Méthodes**

Le suivi a porté sur les cas d'effets indésirables notifiés en France aux CRPV et aux laboratoires entre le 01/10/2002 (fin du suivi précédent) et le 31/12/ 2012. Pendant cette période, on peut estimer les ventes à 1 470 909 implants (1 066 042 pour Implanon<sup>®</sup> et 404 867 pour Nexplanon<sup>®</sup>).

L'analyse porte sur 6222 dossiers dont 6088 (98%) notifiés à la firme et 134 (2%) aux CRPV. Il s'agit de 5433 dossiers d'effet indésirable et 789 grossesses, dont 5113 avec Implanon<sup>®</sup> et 1102 avec Nexplanon<sup>®</sup> (7 fois non précisé). Les déclarations émanent de patientes dans 25% des cas. En dehors des cas de grossesses, 388 cas (7%) ont été qualifiés de grave et 5045 (93%) de non grave.

## **3-Résultats**

Pendant le suivi, 789 grossesses ont été notifiées en France (93% avec Implanon<sup>®</sup> et 7% avec Nexplanon<sup>®</sup>). Le taux de notification total des grossesses estimé est plus élevé que lors du suivi précédent, l'augmentation portant sur les grossesses par inefficacité vraie alors que les grossesses par « inefficacité de la technique » ont diminué. Les grossesses suite à la pose chez une femme déjà enceinte (9%) ou liées à une interaction (7%) ont un taux de notification stable. Le taux de notification des grossesses extra-utérines (GEU) est élevé (11%) et environ 1/3 des grossesses sont poursuivies, mais peu de données sont disponibles sur les nouveau-nés. Le RCP indique toujours à la rubrique pharmacodynamie un indice de Pearl de 0, ce qui mériterait d'être modifié afin que les femmes soient plus correctement informées du risque éventuel de survenue d'une grossesse.

Parmi les 1770 cas de « migration, difficultés de retrait ou de pose », 79% ont été rapportés avec Implanon<sup>®</sup> et 21% avec Nexplanon<sup>®</sup>. Il s'agissait de 1137 (65%) difficultés de retrait, échec de localisation ou migration, de 430 (24%) difficultés de pose ou problème lors de la pose et de 203 (11%) déformation, expulsion ou absence d'implant. Depuis la mise sur le marché de Nexplanon<sup>®</sup>, le taux de notification des migrations et des difficultés de pose a globalement diminué, le dispositif étant plus sûr (moins d'insertion trop profonde). Cependant, il est encore trop tôt pour savoir si les problèmes de retrait ont diminué.

Les 3663 autres effets indésirables sont graves pour 301 dossiers (8%). Ils concernent 2988 fois (81%) Implanon<sup>®</sup> et 673 fois (19%) Nexplanon<sup>®</sup>. Il s'agit surtout d'effets indésirables gynécologiques (n=1694) ou cutanés/allergiques (n=524). Parmi les effets indésirables graves figurent les complications infectieuses au site de l'implant dont des cellulites et un cas de fasciite nécrosante. Certaines complications cardiovasculaires, en particulier artérielles, sont survenues chez des patientes ayant des facteurs de risque, ce qui a probablement conduit à choisir ce type de contraception. Comme dans le suivi précédent, les complications neurologiques liées au retrait de l'implant posent encore problème, car elles s'accompagnent souvent de séquelles. Cependant on ne sait pas encore si le nouveau dispositif, qui évite une insertion trop profonde, permettra de diminuer les fibroses et le risque de traumatisme nerveux lors du retrait. Parmi les effets indésirables, il existe 28 cas de thrombose veineuse superficielle au site de pose de l'implant, risque qui ne figure pas dans le RCP.

Le taux de notification des effets indésirables rapportés avec Implanon<sup>®</sup> et Nexplanon<sup>®</sup> est élevé. Cependant, il s'agit le plus souvent d'effets indésirables non graves.

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

Au vu de ce suivi, le CRPV rapporteur propose de modifier le RCP afin :

- de mieux insister sur : 1/ le risque d'interaction avec les inducteurs enzymatiques, risque qui figure déjà dans le RCP, en enlevant cette partie de la phrase «... dans la littérature (principalement avec les contraceptifs combinés mais occasionnellement aussi avec les contraceptifs purement progestatifs)..... » puisque des grossesses ont été rapportées avec Nexplanon<sup>®</sup> dans ces situations ; 2/ la nécessité de conditions d'asepsie rigoureuses lors de la pose ;
- d'ajouter en rubrique 4.8 le risque d'eczéma localisé ou généralisé, de complications infectieuses (lymphangite, dermo-hypodermite et cellulite) et de thrombose veineuse

- superficielle au site de l'implant ;
- de modifier la rubrique « pharmacodynamie » en remplaçant la valeur de l'indice de Pearl (actuellement à 0) par une valeur issue de l'utilisation en vie réelle et d'ajouter clairement le risque de grossesse éventuel. La firme doit assurer un meilleur suivi des grossesses exposées.

#### **5-Discussions et conclusions du Comité technique de pharmacovigilance**

Concernant le risque de grossesse extra-utérine, le RCP indique dans la rubrique « Mise en garde et précaution d'emploi » la phrase suivante : « *Bien que NEXPLANON® inhibe systématiquement l'ovulation, une grossesse extra-utérine doit être envisagée au cours d'un diagnostic différentiel si la femme présente une aménorrhée ou des douleurs abdominales* ». Or, cette mention ne figure pas dans la notice.

Le Comité technique indique que ce risque de grossesse extra-utérine doit être mentionné dans la rubrique « Effet indésirable » avec un rappel dans la rubrique « Mise en garde » et un ajout dans la notice. Par ailleurs, compte-tenu des cas présentés, la notion d'inhibition systématique de l'ovulation devrait être revue notamment la proposition de suppression du terme « systématiquement ».

Cette information sera transmise à l'Etat membre rapporteur lors de l'évaluation du prochain PSUR.

Le Comité technique est favorable aux autres propositions du CRPV.

Le Comité technique de pharmacovigilance a été informé que des recommandations de la HAS sur les contraceptifs étaient en cours de finalisation. L'ANSM informe les membres du Comité technique que le compte-rendu de la séance sera transmis à la HAS.

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

<b>Nom du dossier</b>	<b>Suivi national de pharmacovigilance: les Incretino-mimétiques</b>			
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>			
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>			
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>			
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie			
CRPV en charge du dossier	CRPV de Montpellier, Henri Mondor, Limoges			
<b>Critères de passage</b>				
	Analyse des données de sécurité			
	<i>Retour du réseau de pharmacovigilance</i>			
<b>Références documentaires</b>				
Rapports d'expertise des CRPV de Montpellier (exénatide, sitagliptine), Limoges (liraglutide) et Henri-Mondor (saxagliptine, vildagliptine)				
<b>Présentation du suivi national de pharmacovigilance concernant les incréтино-mimétiques</b>				
<b><u>I/ SITAGLIPTINE</u></b>				
<b>Nom commercial</b>	<b>JANUVIA®</b>	<b>XELEVIA®</b>	<b>JANUMET®</b>	<b>VELMETIA®</b>
<b>DCI</b>	Sitagliptine		Sitagliptine + metformine	
<b>Forme pharmaceutique et dosage</b>	Comprimés pelliculés Dosage à 25 mg, 50 mg, 100 mg		Comprimés pelliculés Dosage à 50/850 mg, 50/1000 mg	
<b>Classe pharmacologique</b>	Médicaments utilisés dans le diabète, inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 (code ATC : A10BH01)		Médicaments utilisés dans le diabète, Associations d'agents hypoglycémiant oraux (code ATC : A10BD07)	
<b>Indication(s)</b>	Chez le diabétique adulte de type 2, il est indiqué pour améliorer le contrôle de la glycémie : - en monothérapie - en bithérapie en association avec la metformine (MET), un sulfamide hypoglycémiant (SU), ou un thiazolidinedione (TZD) - en trithérapie, en association avec un SU + MET, ou TZD + MET. Januvia est aussi indiqué en addition à l'insuline (avec ou sans metformine).		Chez les patients adultes diabétiques de type 2, il est indiqué pour améliorer le contrôle de la glycémie : - chez les patients insuffisamment contrôlés par MET - en association à SU - en trithérapie avec TZD - en addition à l'insuline.	
<b>Procédure d'enregistrement</b> (pays rapporteur et si corapporteur si procédure européenne)	Procédure centralisée européenne (Pays-Bas / Allemagne)	Procédure centralisée européenne (Pays-Bas / Allemagne)	Procédure centralisée européenne (Pays-Bas/Danemark)	Procédure centralisée européenne (Pays-Bas/Danemark)
<b>Titulaire d'AMM / Exploitant</b>	Merck Sharp & Dohme	Pierre Fabre	Merck Sharp & Dohme	Pierre Fabre
<b>Date d'obtention de l'AMM</b>	21/03/2007		16/07/2008	
<b>Date de commercialisation en France</b>	18/03/2008	09/06/2008	26/08/2009	09/09/2009

## **1-Introduction**

La sitagliptine (Januvia®, Xelevia®,) commercialisée en France depuis le 18 mars 2008, est un antidiabétique oral qui appartient à la classe des inhibiteurs de l'enzyme dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4). Ce médicament possède un SMR important et une ASMR mineure de niveau IV. Il a obtenu une AMM européenne par procédure centralisée le 21 mars 2007 (Pays-bas rapporteur, Allemagne co-rapporteur). Januvia® (Xelevia®) est présenté sous forme de comprimés pelliculés à 100 mg, la posologie est de 100 mg une fois par jour. Depuis 2009, il existe une forme associée à la metformine (850 mg ou 1000 mg) sous les noms de Janumet® et de Velmetia®. En complément du plan de gestion de risque (PGR) européen, un suivi national de pharmacovigilance a été instauré à la demande de l'ANSM depuis le début de la commercialisation en France. Le présent rapport évalue le profil de sécurité de la sitagliptine à partir des cas de notifications spontanées rapportées entre le 01/04/2008 et le 30/04/2012. Pour certains effets d'intérêt, ce suivi a été prolongé jusqu'au 30/04/2013.

## **2-Méthodologie**

Ce suivi porte sur les cas graves transmis par le laboratoire MSD et ceux enregistrés dans la Base nationale de pharmacovigilance (BNPV). Les calculs de taux de notification ont été réalisés à partir des données d'exposition fournies par la firme.

## **3-Résultats**

L'analyse porte sur un total de 474 cas graves. Les patients avaient une moyenne d'âge de 64 ans [1] – 92 ans], et la répartition était de 47.9% de femmes, 47.8% d'hommes (sexe inconnu dans 4.3%). Les effets les plus fréquemment rapportés sont les affections pancréatiques (74 cas), les néoplasies (68 cas) en particulier pancréatiques, les affections de la peau et du tissu sous-cutané (42 cas), les affections hépatiques (37 cas), les affections rénales (25 cas), et les affections musculo-squelettiques (21 cas). Par ailleurs, ce suivi a permis de confirmer la survenue de pemphigoides bulleuses, d'angioedèmes, et d'insuffisances rénales. Certains effets indésirables, moins souvent rapportés ou peu documentés, sont à surveiller, tels que les effets cardiovasculaires, hématologiques, et les interactions médicamenteuses.

## **4-Discussion / Conclusion du rapporteur**

- Le suivi national confirme le risque notable de pancréatite (potentiellement fatale), justifiant une surveillance renforcée en raison du risque secondaire de cancers pancréatiques et d'un risque potentiel accru de recours à l'insuline. La mention de "risque" augmenté de pancréatite, en cas de lithiase, d'hypertriglycéridémie, d'alcoolisme notamment, est présente dans la notice mais ne figure pas dans le RCP.

Il est à souligner que d'autres cancers identifiés dans les notifications spontanées peuvent avoir une origine neuro-endocrine. Un suivi clinico-biologique des patients (enzymes hépatiques et pancréatiques, voire chromogranine A) doit être recommandé. Les prescripteurs doivent être alertés sur cette surveillance.

Cette augmentation de la notification de pancréatites et les nouvelles données de la bibliographie (plausibilité pharmacologique), sont des arguments pour réévaluer le rapport bénéfice–risque. La sitagliptine doit faire l'objet de précautions d'emploi voire de contre-indications chez les patients ayant des antécédents bilio-pancréatiques.

- La surveillance des troubles musculo-squelettiques souligne la survenue potentielle de rhabdomyolyses certainement sous-estimées du fait des facteurs confondants (prise concomitante de statines, ezetimibe, diltiazem, sartans et IEC). Le risque d'interaction avec les statines (pharmacodynamiques et/ou pharmacocinétique) doit être documenté de façon plus précise. La mention de rhabdomyolyse est absente du RCP. Certains cas font envisager un effet "immunomodulateur" (polyarthrite) sur des terrains particuliers. L'association très fréquente avec les statines ne doit pas "minimiser" le rôle potentiel de la sitagliptine.

- La surveillance des réactions cutanées, en plus des effets déjà décrits dans les rubriques 4.4 et 4.8, montre d'autres effets cutanés comme les syndromes de DRESS et les pemphigoides bulleuses; les réactions de photosensibilité sont également à surveiller. De plus, la définition des effets cutanés dans le RCP reste peu informative. Le profil de tolérance "des gliptines" nécessite des investigations pour répondre à un certain nombre de questions comme le rôle des infections (bactérienne, virale, fongique, parasitaire,...), le rôle des modifications de l'immunité qui pourraient rendre compte, au moins en partie, de certaines réactions cutanées ou autres. Le rôle précis des interactions avec les IEC/sartans reste à documenter ainsi que celui d'éventuels "métabolites toxiques". La mention de l'interaction avec IEC/sartans (effet de classe) doit être notée et doit amener à une vigilance accrue et à une information des professionnels de santé.

En conclusion, dans l'attente de données consolidées concernant l'efficacité et la tolérance de la sitagliptine qui permettrait de mieux évaluer le rapport bénéfice/risque, la poursuite du suivi national est indispensable et doit être renforcée en France par des informations délivrées aux professionnels de santé et validées par les autorités afin d'améliorer la surveillance des risques et le suivi des patients.

## **II/VILDAGLIPTINE**

<b>Nom commercial</b>	<b>GALVUS®</b> <b>EUCREAS®</b>
<b>DCI</b>	Vildagliptine Vildagliptine/Metformine
<b>Forme pharmaceutique et dosage</b>	Comprimé à 50 mg Comprimé à 50 mg/1000 mg
<b>Classe pharmacologique</b>	Inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) ou gliptines
<b>Indication(s)</b>	Diabète de type 2
<b>Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)</b>	-Centralisée -Rapporteur : Suède -Co-rapporteur : France
<b>Titulaire d'AMM / Exploitant</b>	NOVARTIS
<b>Date d'obtention de l'AMM</b>	26/09/2007 : GALVUS® 14/11/2007 : EUCREAS®
<b>Date de commercialisation en France</b>	27/08/2009 : GALVUS® 31/08/2009 : EUCREAS®

### **1-Introduction**

La vildagliptine est un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4) indiquée dans le traitement du diabète de type 2 pour le contrôle de la glycémie en monothérapie et bithérapie. Elle est commercialisée en France depuis le 27 août 2009. En complément du Plan de Gestion de Risque européen, un suivi national de pharmacovigilance a été instauré à la demande de l'ANSM. Le présent rapport évalue le profil de sécurité de la vildagliptine à partir des effets indésirables rapportés entre le 16 avril 2011 et le 30 mars 2013.

### **2-Méthodologie**

Le suivi comprend l'analyse de l'ensemble des cas graves transmis par le laboratoire Novartis et les cas graves et non graves enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) jusqu'au 30/03/2013. Les calculs de taux de notification ont été réalisés à partir des données d'exposition fournies par la firme.

### **3-Résultats**

L'analyse a porté sur 264 observations correspondant à 456 effets indésirables. Les patients avaient une moyenne d'âge de 67 ans [35-97] et le sexe ratio hommes/femmes était de 167/95 soit 1,76. Le nombre de cas sous EUCREAS® est de 175, tandis que celui sous GALVUS® est de 78. Les cas graves sont au nombre de 237 dont 9 cas de décès. Le taux de notification des effets indésirables graves de la vildagliptine est de 1,11 pour 1000 patients-années. Les effets les plus fréquemment rapportés sont les pancréatites (n=31), les réactions cutanées (n=30), les insuffisances rénales aiguës (n=17), les pemphigoides bulleuses (n=17) et les cancers (n=17). Ce suivi a permis de confirmer la survenue de pemphigoides bulleuses et d'insuffisances rénales liées à la prise de vildagliptine.

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

Le rapporteur réitère sa demande d'ajout dans la rubrique 4.8 du RCP de la mention : « éruption bulleuse (pemphigoïde) ». Le rapporteur avait également alerté sur le risque de survenue d'angioedèmes, principalement quand la vildagliptine est associée à un IEC ou un ARA 2. Le rapporteur souhaite également que la rubrique 4.3 « contre-indication » du RCP de Galvus/Eucreas® mentionne, tout comme pour la saxagliptine, « antécédent d'angioedèmes » car cet effet indésirable est un effet de classe. L'augmentation importante des cas d'insuffisance rénale amène le rapporteur à proposer qu'un contrôle régulier de la fonction rénale soit réalisé pendant toute la durée de traitement par vildagliptine (Ajout dans la rubrique 4.4 PE du RCP de Galvus® et Eucreas®). Le rapporteur souhaite alerter sur l'augmentation de l'incidence des notifications de pancréatites. Devant le caractère non exceptionnel et grave de cet effet, il conviendrait qu'un bilan de la fonction pancréatique soit réalisé avant l'instauration d'un traitement par vildagliptine ainsi qu'une surveillance de ce bilan pendant toute la durée du traitement. La fréquence de réalisation de ce bilan pancréatique reste à définir.

Ce suivi renforcé de pharmacovigilance a permis de confirmer certains effets indésirables qui sont passés du statut de « risques potentiels » à celui de « risques identifiés ». Cependant, la poursuite du suivi s'avère nécessaire afin de mieux caractériser les risques à long terme tels que les cancers.

### **III/SAXAGLIPTINE**

<b>Nom commercial</b>	<b>ONGLYZA®</b>
<b>DCI</b>	Saxagliptine
<b>Forme pharmaceutique et dosage</b>	Comprimé à 5 mg
<b>Classe pharmacologique</b>	Inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) ou gliptines
<b>Indication(s)</b>	Diabète de type 2
<b>Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et corapporteur si procédure européenne)</b>	Centralisée (rapporteur Pays-Bas/ corapporteur Norvège)
<b>Titulaire d'AMM / Exploitant</b>	Bristol-Myers Squibb
<b>Date d'obtention de l'AMM</b>	01/10/2009
<b>Date de commercialisation en France</b>	03/09/2010

#### **1-Introduction**

La saxagliptine est un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4) indiquée dans le traitement du diabète de type 2 pour le contrôle de la glycémie en bithérapie. Elle est commercialisée en France depuis le 3 septembre 2010. En complément du Plan de Gestion de Risque européen, un suivi national renforcé de pharmacovigilance a été instauré à la demande de l'ANSM. Le présent rapport évalue le profil de sécurité nationale de la saxagliptine à partir des effets indésirables rapportés entre le 16 novembre 2011 et le 30 mars 2013.

#### **2-Méthodologie**

Le suivi comprend l'analyse de l'ensemble des cas graves et non graves transmis par le laboratoire Bristol-Myers Squibb et les cas graves et non graves enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) du 16 novembre 2011 au 30 mars 2013. Les calculs de taux de notification ont été réalisés à partir des données d'exposition fournies par la firme.

#### **3-Résultats / Discussion**

L'analyse a porté sur 133 observations (dont 55 graves, 42%), soit 181 effets indésirables, concernant 63 femmes et 52 hommes (sexe inconnu dans 18 cas) avec une moyenne d'âge de 65 ans [35-97]. Les effets

les plus fréquemment rapportés sont les effets cutanés / sous-cutanés (n=24) et les pancréatites (n=14). L'incidence de notification spontanée des effets indésirables graves de la saxagliptine est de 0.3 pour 1000 patients années. Les risques de survenue de pancréatites, de réactions cutanées et d'œdèmes périphériques ont particulièrement retenu l'attention du rapporteur, en raison notamment du nombre de cas reçus par rapport aux autres types d'effets. Comparativement aux résultats du précédent rapport, les incidences de survenue des effets cutanés et des angioedèmes établies par les données de la notification spontanée n'ont pas augmenté. En revanche, celle des pancréatites a augmenté au cours des 17 derniers mois.

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

L'augmentation de l'incidence des notifications de pancréatites est préoccupante. Devant le caractère non exceptionnel et grave de cet effet, il conviendrait qu'un bilan de la fonction pancréatique soit réalisé avant l'instauration d'un traitement par saxagliptine ainsi qu'une surveillance de ce bilan pendant toute la durée de traitement. La fréquence de réalisation de ce bilan pancréatique reste à définir. La poursuite de ce suivi est nécessaire pour pouvoir évaluer l'impact des mesures prises (changements du RCP).

#### **IV / EXENATIDE**

<b>Nom commercial</b>	<b>BYETTA ®</b>
<b>DCI</b>	Exénatide
<b>Forme pharmaceutique</b>	Solution injectable SC en stylo pré-rempli
<b>Classe pharmacologique</b>	Antidiabétique, agoniste GLP-1
<b>Indications</b>	<p>BYETTA est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en association :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- à la metformine</li> <li>- aux sulfamides hypoglycémisants</li> <li>- aux thiazolidinediones</li> <li>- à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant</li> <li>- à la metformine et une thiazolidinedione</li> </ul> <p>chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux.</p> <p>BYETTA est également indiqué en association à une insuline basale avec ou sans metformine et/ou pioglitazone chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces médicaments</p>
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Centralisée (Rapporteur : Suède ; Co-rapporteur : Pays-Bas)
<b>Titulaire de l'AMM/Exploitant</b>	Bristol-Myers Squibb
<b>Date d'obtention de l'AMM</b>	20/09/2006
<b>Date de commercialisation en France</b>	04/2008
<b>Avis de la Transparence</b>	Service médical rendu important ASMR IV

Le suivi national de pharmacovigilance de Byetta (Exénatide) présenté au Comité technique de pharmacovigilance du 04 décembre 2012 a été mis à jour. Ces données ont été transmises aux membres du Comité technique de pharmacovigilance mais n'ont pas fait l'objet d'une discussion spécifique. Les données actualisées du suivi national de Pharmacovigilance ne modifient pas le profil qualitatif des effets indésirables des analogues du GLP-1.

## V / LIRAGLUTIDE

<b>Nom commercial</b>	<b>VICTOZA ®</b>
<b>DCI</b>	Liraglutide
<b>Forme pharmaceutique et dosage</b>	Solution injectable SC à 6 mg/ml Stylos préremplis multidoses de 3 ml, boîte de 2.
<b>Classe pharmacologique</b>	Antidiabétique, analogue GLP-1
<b>Indication(s)</b>	Diabète de type 2 de l'adulte: - en association avec metformine ou sulfamide hypoglycémiant, chez les patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous metformine ou sulfamide hypoglycémiant en monothérapie à la dose maximale tolérée, - en association avec metformine et sulfamide hypoglycémiant ou metformine et thiazolidinedione chez les patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous ces bithérapies (à noter qu'aucune thiazolidinedione n'est disponible en France)
<b>Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)</b>	Procédure centralisée (rapporteur Pays-bas/ co-rapporteur Danemark)
<b>Titulaire</b>	Novo Nordisk
<b>Date d'obtention de l'AMM</b>	30/06/2009
<b>Date de commercialisation en France</b>	22/03/2010

### 1-Introduction

Le liraglutide est un analogue du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) indiqué, en bi ou trithérapie, dans le traitement du diabète de type 2. Il est commercialisé en France depuis le 22 mars 2010.

Ce médicament possède un SMR important et une ASMR mineure de niveau IV. Il a obtenu une AMM européenne par procédure centralisée le 30 juin 2009. Le plan de gestion des risques (PGR) européen, en complément de la pharmacovigilance classique, comprend :

(i) la réalisation de 2 études observationnelles à long terme focalisées sur les risques de néoplasies en général, de cancers thyroïdiens notamment les cancers médullaires, de pancréatites et de complications cardiovasculaires,

(ii) la réalisation d'une étude clinique de morbi-mortalité cardiovasculaire à long terme (étude clinique internationale LEADER avec la participation de centres français),

(iii) 3 études précliniques chez des rongeurs évaluant le risque de survenue d'hyperplasie des cellules C, de cancer de la thyroïde et de pancréatites, et

(iiii) 2 études cliniques chez l'enfant et risques identifiés sont les risques d'hypoglycémie, les troubles gastro-intestinaux (nausées, diarrhée, constipations, douleurs abdominales, dyspepsies...).

Les risques potentiels sont l'altération de la fonction rénale (déshydratation liée aux effets gastro-intestinaux), les pancréatites, les néoplasmes et le développement d'anticorps anti-liraglutide.

En complément du PGR européen, l'Afssaps avait mis en place une surveillance renforcée avec un suivi national de pharmacovigilance à partir du 17 février 2011. Ce rapport est le 3<sup>ème</sup> rapport présenté en Comité

Technique après 26 mois de suivi.

## **2-Méthodes**

Tous les cas graves transmis par le laboratoire ou les CRPV via l'Afssaps/ANSM entre le 17 février 2011 et le 31 mars 2013 ont été analysés. Les cas non graves d'atteinte pancréatique, de cancer et de troubles thyroïdiens fournis par les CRPV ont aussi été analysés.

## **3-Résultats**

Parmi les 301 cas analysés, 211 ont été retenus (après élimination des doublons, cas non graves autres que ceux mentionnés ci-dessus).

La moyenne d'âge des patients était de 58,4 ± 11,1 ans [27-84] avec 52 % de femmes. Cinquante neuf pourcent des cas graves étaient liés à une hospitalisation ou un prolongement d'une hospitalisation et 3 % concernaient la survenue d'un décès (6 cas). L'évolution était favorable ou en cours de guérison dans 65 % des cas. Dans 21 % de cas, l'évolution n'était pas connue.

373 effets indésirables graves ont été rapportés. Parmi eux, on retrouvait essentiellement des atteintes pancréatiques (30 %), des effets gastro-intestinaux (22 %, avec notamment quelques cas de ralentissement important du transit digestif), des atteintes cutanées/réaction d'hypersensibilité et troubles immunitaires (13 %), des altérations de la fonction rénale (10 %). Des cas de cancers (8 %, dont 4 cas de cancer du pancréas et 1 cas de cancer papillaire de la thyroïde), des troubles thyroïdiens (2 %) ont aussi été notifiés.

## **4-Discussion-conclusion du rapporteur**

En raison des effets des incrétonomimétiques sur le pancréas des rongeurs mais aussi de l'Homme (métaplasie des cellules ductales, pancréatic intraepithelial neoplasma (PanIN), métaplasie des cellules acineuses en cellules ductales et possibilité de transformation en adénocarcinome pancréatiques) et des effets possibles sur la thyroïde (présence de récepteurs GLP-1 sur les cellules des carcinomes médullaires de la thyroïde et les cellules C hyperplasiques mais aussi sur des cellules saines de la thyroïde) ainsi que l'utilisation au long cours dans le cadre d'une population diabétique (à risque plus important de dysplasies, de pancréatite), le suivi national doit être maintenu.

Des modifications du RCP sont demandées : ajout dans la rubrique 4.8 du RCP des occlusions intestinales, du risque de pancréatite chronique/cancer du pancréas, des atteintes hépatiques. L'intérêt du suivi des enzymes pancréatiques est à évaluer. Une précaution d'emploi ou une contre-indication à l'utilisation de liraglutide chez les patients ayant des antécédents de pancréatite est à discuter. Une information aux professionnels de santé doit être réalisée (si possible commune aux incrétonomimétiques).

## **VI / Présentation d'une étude cas/non-cas dans la Base Nationale de Pharmacovigilance sur le risque de pancréatites sous analogues du GLP-1 (exenatide/liraglutide)/ inhibiteurs de la DPP-4 (sitagliptine, vildagliptine, saxagliptine).**

L'objectif de cette étude était d'évaluer les disproportionnalités de notification de cas de pancréatites aiguës (PA) associées aux incrétonomimétiques. Elle a porté sur les cas graves notifiés dans la BNPV entre mars 2008 et mars 2013 chez des patients diabétiques de type 2 et traités par au moins 1 antidiabétique en dehors de l'insuline. Les cas sont les EIG avec pancréatites et les non-cas, les autres EIG.

Parmi les 3109 cas d'EIG identifiés, 147 sont des pancréatites, dont 122 (83,0%) impliquent les incrétonomimétiques [55 les agonistes de la GLP-1 (37,4%), 64 les inhibiteurs de DPP-4 (43,5%) et 3 les deux (2,1%)]. Parmi les médicaments du diabète, seuls les agonistes de la GLP-1 et les inhibiteurs de la DPP-4 présentent une disproportionnalité significative (voir tableau ci-dessous).

Drug / pharmacological class	Cases of pancreatitis (N=147)	Non-cases (N=2962)	aROR*	95% CI	p value
All incretin-based drugs	122	568	15.62	9.81 24.87	<.0001
All GLP-1 agonists	58	150	29.36	16.02 53.81	<.0001
Exenatide	19	52	28.29	12.84 62.34	<.0001
Liraglutide	39	99	30.36	15.36 60.01	<.0001
All DPP-4 inhibitors	67	421	12.08	7.30 20.00	<.0001
Sitagliptin	53	315	12.36	7.29 20.97	<.0001
Vildagliptin	9	87	7.43	3.14 17.58	<.0001
Saxagliptin	5	23	15.09	4.32 52.72	<.0001
Metformin	84	1841	0.86	0.59 1.26	0.438
Sulfonylureas/Glinides	53	1381	1.24	0.83 1.85	0.295
Acarbose	2	137	0.41	0.09 1.89	0.255
Thiazolidinediones	2	235	0.31	0.07 1.32	0.114
Insulin	14	356	0.84	0.45 1.57	0.587

\* Ajustement sur l'âge, le sexe, les antécédents de pancréatites, les autres traitements du diabète de type 2, les traitements concomitants à risque pancréatique.

### Conclusion du rapporteur :

On observe une augmentation du nombre de cas déclarés dans le temps et même une possible notoriété antérieure à la commercialisation (alerte FDA). Il existe un signal d'effet de classe important plus élevé pour les agonistes GLP-1. Mais cette analyse a ses limites (pas d'ajustement sur IMC, alcool, pas d'information sur le délai, les changements de posologies...). Il paraît nécessaire d'évaluer le risque pancréatique des incrétinomimétiques par des études pharmaco-épidémiologiques

### VI/Discussion et conclusion des membres du CTPV

#### ➤Exposition aux incrétones

La HAS en 2009 soulignait déjà une exposition importante de 662 700 patients alors qu'elle recommande que les incrétinomimétiques ne soient utilisées qu'en 2<sup>ème</sup> intention après les sulfamides et la metformine pour les patients à risque d'hypoglycémie. Le rapport de l'IGAS de 2012 sur les traitements du diabète, indique une forte prescription de cette classe thérapeutique en France, juste après l'Espagne, identique à celle de l'Allemagne et loin devant le Royaume-Uni, les Pays-Bas et l'Italie. Il existe donc une disproportionnalité forte au niveau européen dans la prescription de ces produits.

#### ➤Suivi biologique pancréatique

Concernant les propositions de suivi des enzymes pancréatiques au cours du traitement afin de détecter précocement une atteinte pancréatique aiguë, l'accent a été mis sur la faible sensibilité/spécificité de la lipase et encore plus de l'amylase, et l'impossibilité de doser la chromogranine A en routine. La douleur abdominale, présente dans 90 à 100 % des cas de pancréatite aiguë, reste le signe d'appel le plus précoce et le plus sensible et ce d'autant plus qu'elle s'intensifie au cours du temps, le diagnostic devant être confirmé par des examens morphologiques et biologiques. La question du diagnostic se pose en cas d'anomalie biologique en l'absence de douleurs abdominales.

Les membres du comité technique ont souhaité une prise de position claire concernant la conduite à tenir en cas de risque de pancréatite. En effet, le diabète et l'obésité favorisent l'apparition de pancréatites chroniques, effet auquel pourrait s'ajouter l'action des incrétones. Ces facteurs de risque deviennent des facteurs de confusion avec une sous-évaluation du rôle des incrétones lors d'une pancréatite.

#### ➤Pancréatites

Le comité est en faveur d'une contre-indication à l'utilisation de tout incrétinomimétique chez un patient ayant présenté une pancréatite sous une spécialité de cette classe ou en cas d'antécédents de pancréatite. Cette position repose sur le fait que si la pancréatite aiguë est finalement bruyante et diagnostiquée, c'est la pancréatite chronique qui est à craindre en cas de poursuite de ces traitements après un épisode ou non de pancréatite aiguë.

Par ailleurs, la surveillance sous traitement des réactions pancréatiques doit reposer sur le dosage de la

lipase avant traitement, une surveillance clinique au cours du traitement et la réalisation de dosages biologiques et d'une échographie abdominale en cas de syndrome douloureux abdominal évocateur. Pour la rubrique 4.4, un libellé comparable à celui retrouvé pour des substances pancréato-toxiques connues: « En cas de syndrome douloureux abdominal aigu comme en cas de manifestations digestives à type de nausées, vomissements et/ou anorexie, il faut savoir évoquer le diagnostic de pancréatite et en cas d'élévation des enzymes pancréatiques, interrompre le traitement en mettant en place les mesures thérapeutiques alternatives qui s'imposent », est proposé.

#### ➤ Risque de cancer du pancréas

Il est rappelé que le diabète est une pathologie à sur-risque de pancréatites ou de cancer du pancréas. Suite à la publication de Butler *et al*<sup>1</sup>. en mars 2013, mettant en évidence sur une série très limitée d'autopsies, une hyperplasie alpha et bêta pancréatiques avec prolifération cellulaire des pancréas de sujets diabétiques traités par incrétines par rapport à des sujets non diabétiques ou traités par d'autres molécules, une procédure d'arbitrage selon l'article 5.3 a été initiée au niveau européen afin d'évaluer l'ensemble des éléments pré-cliniques, des essais cliniques et des remontées de pharmacovigilance sur le risque de pancréatite et de cancer du pancréas. Concernant le risque de cancer du pancréas, et devant l'absence de preuves scientifiques suffisamment robustes, l'ajout de la mention « cancer » dans le RCP n'est pas retenu par les membres du CT. Restent en attente les résultats des études à long-terme de morbi-mortalité et de tolérance cardiovasculaire, dans lesquelles les éléments complets de tolérance pancréatique doivent être ajoutés.

#### ➤ Risque d'angio-œdème avec les inhibiteurs de la DPP-4

Le comité est en faveur d'une harmonisation des RCP avec ajout d'une contre-indication telle que présente pour la saxagliptine : « contre-indiqué en cas d'antécédents d'angio-œdème avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion, un sartan ou l'aliskirène, de même qu'en cas de forme héréditaire ou idiopathique. ». Ceci doit s'accompagner de l'ajout du terme de « majoration du risque d'angio-œdème(...) » en cas d'association avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion, un sartan ou l'aliskirène. Cette mention doit être également reprise dans les RCP des sartans, de l'aliskirène et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

#### ➤ Risque de survenue de pemphigoïde bulleuse.

Ce risque devra être mentionné dans le RCP de tous les inhibiteurs de la DPP-4.

#### ➤ Risque d'altération de la fonction rénale

La surveillance de la fonction rénale faisant partie du bilan de surveillance du diabète d'une part et de la prescription de metformine (très souvent associée aux incrétines) d'autre part, aucune mesure de surveillance additionnelle n'est proposée au-delà des mentions déjà présentes dans le RCP.

#### ➤ La tolérance hépatique et l'interaction possible avec les antivitamines K restent sous surveillance.

Les membres du CTPV souhaitent qu'une communication aux professionnels de santé soit réalisée afin de refaire un focus sur les pancréatites avec l'ensemble des données disponibles sur les gliptines et les analogues du GLP-1.

L'ANSM rappelle que la direction produit en charge du dossier a communiqué via des points d'informations à 2 reprises: après la parution de l'article de Butler, et après la parution des recommandations de la HAS en février 2013. Ces points étant récents, il n'y a pas encore assez de recul sur l'impact éventuel de cette communication sur l'évolution des prescriptions.

L'agence européenne devrait communiquer sur les conclusions de l'évaluation du risque de pancréatites et de cancer du pancréas sous incrétines après évaluation. Cette communication sera reprise par les autorités nationales et mise en ligne.

Enfin, une information sera effectuée sur le profil de tolérance des incrétines après les conclusions européennes en reprenant le travail de suivi des CRPV impliqués dans la surveillance de ces spécialités.

Par ailleurs, la surveillance de la consommation des incrétines doit être poursuivie.

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

<sup>1</sup> Marked Expansion of Exocrine Pancreas with Incretin Therapy in Humans with Increased Exocrine Pancreas Dysplasia and the Potential for Glucagon-Producing Neuroendocrine Tumors. Diabetes. March 2013

**Note Post-CT :**

Le CHMP a examiné les résultats d'une étude qui suggère une augmentation du risque d'effets indésirables pancréatiques chez les patients atteints de diabète de type II traités par les agonistes du récepteur du glucagon-like peptide 1 (GLP-1) et les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), encore appelés incrétinomimétiques. S'appuyant sur l'avis d'experts, le CHMP considère que les résultats de cette étude, ainsi que les données de l'ensemble des études cliniques et pré-cliniques disponibles, ne remettent pas en cause les recommandations d'utilisation de ces médicaments. Il propose cependant que le libellé des mises en garde et des précautions d'emploi de ces différents médicaments soit harmonisé.

L'ANSM rappelle que les recommandations pour la prise en charge médicamenteuse des patients atteints d'un diabète de type 2, qu'elle a émises récemment en lien avec la HAS, restent inchangées à ce stade et que les malades ne doivent pas interrompre leur traitement.

*Lire aussi*

Communiqué de l'Agence européenne du médicament – 26/07/2013 :

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/07/news\\_detail\\_001851.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/07/news_detail_001851.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

## **Présentation du point sur la spécialité Xéroquel®**

La quétiapine est un antipsychotique atypique utilisé dans :

- le traitement de la schizophrénie,
- le traitement des troubles bipolaires (épisodes maniaques modérés à sévères, épisodes dépressifs majeurs et prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire ayant déjà répondu au traitement par la quétiapine lors d'un épisode maniaque ou dépressif)
- le traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs.

Ce point est justifié par l'existence de notifications de colites ischémiques chez des patients exposés à la quétiapine.

### **Conclusion et discussion du Comité technique de pharmacovigilance**

Au niveau européen, la revue cumulative des cas d'occlusion intestinale, d'ulcération et de perforation est en cours d'évaluation. Suite à cette revue cumulative, le laboratoire a conclu qu'il était nécessaire d'inclure le risque d'occlusion intestinale et d'iléus en rubrique 4.4 et 4.8 du RCP.

Il a été proposé que des commentaires soient faits par la France lors de l'évaluation européenne de la demande de modification de l'information.

Le CTPV a également soutenu la proposition de communication sur le risque de colite ischémique et/ou nécrosante avec les antipsychotiques, de façon générale, aux prescripteurs (psychiatres et médecins généralistes) ainsi qu'aux urgentistes et chirurgiens digestifs. Il a été proposé que cette communication soit réalisée après la validation de la variation soumise par le laboratoire et concernant Xéroquel®.

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

## **Présentation du point sur les cas de DRESS et de pneumopathies sous Chloroquine, Hydroxychloroquine, Proguanil**

Ce point porte sur le risque de pneumopathie interstitielle et de syndrome de DRESS associé à un traitement par chloroquine et/ou proguanil et par hydroxychloroquine.

Le CRPV rapporteur propose :

- d'ajouter les pneumonies à éosinophiles à la rubrique 4.8 "effets indésirables" des RCP uniquement pour les spécialités contenant de la chloroquine seule ou associée, dans la mesure où cet effet a pu être observé sous chloroquine en dehors d'un contexte de syndrome de DRESS. Le libellé suivant est proposé « Effets pulmonaires : Des pneumonies à éosinophiles ont été exceptionnellement rapportées »
- d'ajouter la survenue de syndrome de DRESS à la rubrique 4.8 des RCP de toutes les spécialités concernées, à savoir les spécialités contenant de la chloroquine seule ou associée, du proguanil seul ou associé, ou de l'hydroxychloroquine et de recommander l'arrêt du traitement à la rubrique 4.4 "précautions d'emploi et mises en garde". Les libellés suivants sont proposés :
  - rubrique 4.4 « La survenue d'un exanthème maculo-papuleux fébrile associé à des symptômes systémiques (atteinte hépatique, pulmonaire, rénale, éosinophilie...) doit faire craindre une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (Syndrome de DRESS) et impose l'arrêt du traitement »
  - rubrique 4.8 « Effets cutanéomuqueux : Des réactions médicamenteuses avec éosinophilie et symptômes systémiques (Syndrome de DRESS) ont été exceptionnellement rapportées (cf. mises en garde et précautions d'emploi). »

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

La discussion du Comité Technique a essentiellement porté sur les cas de syndrome de DRESS survenus sous hydroxychloroquine au vu du nombre de cas très limité. Toutefois, il a été souligné la similarité de structure chimique entre l'hydroxychloroquine et la chloroquine, pour laquelle le lien de causalité dans la survenue de syndrome de DRESS est jugé pertinent. La nécessité d'ajouter une contre-indication en cas de survenue de syndrome de DRESS sous chloroquine ou hydroxychloroquine a été écartée dans la mesure où l'hypersensibilité à la chloroquine ou à l'hydroxychloroquine est une contre-indication figurant actuellement dans les RCP.

**Les CRPV présents au Comité Technique ont voté en faveur de l'ajout de la survenue de syndrome de DRESS dans le RCP du PLAQUENIL® (hydroxychloroquine) :**

- **7 voix pour ;**
- **4 voix contre ;**
- **16 abstentions.**

**Concernant le reste des propositions pour les spécialités contenant de la chloroquine et/ou du proguanil, l'avis du Comité technique de pharmacovigilance a été rendu à l'unanimité.**