

CT012013033  
18/06/2013  
Direction de la Surveillance  
Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance  
Dr Evelyne Falip

**Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012013033**

Séance du 21 mai 2013 de 09h30 à 17h00 en salle 1 & 2

| Nom des participants           | Statut                         | Présent                             | Absent /excusé                      |
|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Michel ANDREJAK                | Membre                         | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Pascale LAINE-CESSAC           | Membre                         | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Siamak DAVANI                  | Membre                         | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Mélanie MOLTENIS               | Suppléante                     | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Françoise HARAMBURU            | Membre                         | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Christian RICHE                | Membre                         | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Antoine COQUEREL               | Membre                         | <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 checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Louis MERLE                    | Suppléant                      | <input checked="" type="checkbox"/> | <input 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"/>            |
| Pierre GILLET                  | Membre                         | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Nadine PETITPAIN               | Suppléante                     | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Pascale JOLLIET                | Membre                         | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Gwenaëlle VEYRAC               | Suppléante                     | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Milou-Daniel DRICI             | Membre                         | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Marie-Christine PERAULT-POCHAT | Membre                         | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Thierry TRENQUE                | Membre                         | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Malak ABOU TAAM                | Suppléante                     | <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"/> |
| Marie-Noëlle BEYENS            | Suppléante                     | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Martine TEBACHER-ALT           | Membre                         | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Charlotte MULLER               | 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 checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |

| Nom des participants   | Statut                                  | Présent                             | Absent /excusé                      |
|--|---|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Agnès LILLO LE LOUET   | Membre                                  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Pirayeh DUFOR-LAMARTINIE (EFTEKHARI)                             | Membre                                  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Maritza MARKARIAN  | Expert invitée                          | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Bénédicte LEBRUN-VIGNES  | Membre                                  | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Dominique WAROT  | Suppléante                              | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Michel BIOUS   | Membre                                  | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Joëlle MICHOT  | Suppléante                              | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Michèle ZANY   | Expert invitée                          | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Françoise BAVOUX   | Membre                                  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Aurélien GRANDVUILLEMIN  | Expert invitée                          | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Théodora BEJAN-ANGOULVANT  | Expert invité                           | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| <b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>                              |   |                                     |                                     |
| Evelyne FALIP  | Directrice                              | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Patrick MAISON   | Directeur Adjoint                       | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Isabelle ROBINE  | Chargé de mission au PRAC               | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Philippe CAVALIE   | Référent Economie des produits de santé | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Alia DJERABA   | Evaluateur                              | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| <b>Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance</b>                   |   |                                     |                                     |
| Florence CARDONA   | Chef de Pôle                            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Christelle DESITTER  | Coordonnateur des réseaux de vigilance  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Dorothée DURAND  | Evaluateur                              | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Nathalie GRENE-LEROUGE   | Evaluateur                              | <input 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  | Coordonnateur des réseaux de vigilance  | <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 type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Carole FOSSET-MARTINETTI   | Evaluateur                              | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Annabelle LECOMPTE-PAGE  | Evaluateur                              | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Sylvie LEREBOURS   | Evaluateur                              | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Véronique PIZZOGLIO  | Evaluateur                              | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Magali LEMAITRE  | Evaluateur                              | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Sara MIRANDA   | Evaluateur                              | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Fanny RAGUIDEAU  | Evaluateur                              | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |

| Nom des participants  | Statut              | Présent                             | Absent /excusé                      |
|---|---------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Christel SAUSSIER   | Evaluateur          | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Aurore TRICOTEL   | Evaluateur          | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Cécile FRANCOIS   | Interne             | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Marie-Laure VEYRIES   | Evaluateur          | <input checked="" type="checkbox"/> | <input 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 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 checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| <b>Produits en Oncologie, Radiopharmaceutique</b>   |                     |                                     |                                     |
| Vincent GAZIN   | Chef Produits       | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Philippe FARFOUR  | Evaluateur          | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Geneviève LEBBE   | 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"/> |
| Christine CASSAN  | Directrice Adjointe | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| <b>Produits Cardiovasculaire, Thrombose, Métabolisme</b>  |                     |                                     |                                     |
| Lofti BOUDALI   | Chef Produits       | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Mouna ABANE   | Evaluateur          | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Françoise GOEBEL  | Evaluateur          | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Solène VILLANOVA  | Evaluateur          | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| <b>Produits en Endocrinologie, Gynécologie, Urologie</b>  |                     |                                     |                                     |
| Isabelle YOLDJIAN   | Chef Produits       | <input checked="" type="checkbox"/> | <input 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 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 Produits       | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Laura ANDREOLI  | Evaluateur          | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Carine CONDY  | Evaluateur          | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Claire FERARD   | Evaluateur          | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Mélanie LEPLAY  | Evaluateur          | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Marie PAREL   | Evaluateur          | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| <b>Produits Antalgie, Rhumatologie, Pneumologie, ORL, Stomatologie et Ophtalmologie</b>   |                     |                                     |                                     |
| Sylvain GUEHO   | Chef Produits       | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Arnaud BATZ   | Evaluateur          | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Benjamin BURRUS   | Evaluateur          | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |

| Nom des participants   | Statut              | Présent                             | Absent /excusé                      |
|--|---------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 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 de Pôle        | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Aldine FABREGUETTES  | Evaluateur          | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Stéphane LUCAS   | Evaluateur          | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Emilie MONZON  | Evaluateur          | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Charlotte PION   | Evaluateur          | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Véronique LAVERGNE   | 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 checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| <b>Produits en Maladies Infectieuses</b>   |                     |                                     |                                     |
| Nathalie MORGENZTEJN   | Chef Produits       | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Ingrid CHAU  | Evaluateur          | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Sophie CHOULIKA  | Evaluateur          | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Auréliе VITORES  | Evaluateur          | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| <b>Produits en Dermatologie, hépato-gastroentérologie et Maladies métaboliques rares</b>                                     |                     |                                     |                                     |
| Nathalie DUMARCET  | Chef 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"/>            |
| Violaine VERMILLARD  | Evaluateur          | <input checked="" type="checkbox"/> | <input 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 Produits       | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Sara FRANCO  | Evaluateur          | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Alexis JACQUET   | Evaluateur          | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |

| Points    | Sujets abordés  | Action :      | Avis EU nécessaire avant publication |
|-----------|---|---------------|--------------------------------------|
| <b>1.</b> | <b>Introduction</b><br>Adoption du compte-rendu du Comité technique de pharmacovigilance du 16 avril 2013-CT012013023.                                | Pour adoption |                                      |
| <b>2.</b> | <b>Dossiers thématiques</b>   |               |                                      |
| 2.1       | Point sur l'évolution des ventes des antalgiques de niveau 2 depuis l'arrêt de commercialisation du dextropropoxyphène et données de prescription     | Pour avis     |                                      |
| <b>3.</b> | <b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>  |               |                                      |
| 3.1       | Enquête officielle de pharmacovigilance relative aux réactions anaphylactiques liées à l'utilisation des curares                                      | Pour avis     | Non                                  |
| 3.2       | Enquête officielle relative aux effets vasculaires (coronariens et cérébraux) au cours de l'utilisation du misoprostol dans l'IVG (Gymiso®, Cytotec®) | Pour avis     |                                      |
| 3.3       | Suivi national de pharmacovigilance : Valdoxan® (agomélatine)   | Pour avis     |                                      |
| 3.4       | Point Reyataz® (atazanavir) et lithiase rénale  | Pour avis     |                                      |
| <b>4.</b> | <b>Tour de Table</b><br>Point Reyataz® (atazanavir) et lithiase rénale<br>Point Uvestérol D® et Uvestérol ADEC®                                       |               |                                      |

## Déroulement de la séance

|   |  |
|---|--|
| <b>Nom du dossier</b>   | <b>Point sur l'évolution des ventes des antalgiques de niveau 2 depuis l'arrêt de commercialisation du dextropropoxyphène et données de prescription</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 de la Surveillance – Référent économie des produits de santé et Pôle de pharmaco épidémiologie   |
| <b>Références documentaires</b>   |  |
| Présentation ANSM   |  |
| <b>Données d'utilisation des antalgiques de palier II de 2007 à 2012</b>  |  |
| <p>Suite au retrait du marché de l'association dextropropoxyphène/paracétamol (DXP) en France en mars 2011, le référent économie des produits de santé et le pôle épidémiologie des produits de santé de l'ANSM ont été sollicités afin de présenter l'évolution des données de vente et de consommation des antalgiques de palier II, ainsi que de l'association paracétamol/poudre d'opium et du néfopam.</p> <p>Ces données sont issues des données de remboursement (sujets affiliés au régime général, soit environ 77% des sujets affiliés à l'assurance maladie) de 2007 à 2012 de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB), de la caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) et des données de délivrances unitaires (données unités remboursées ou non) de la société IMS.</p> <p>Les objectifs étaient d'évaluer la prévalence d'utilisation et le profil des consommateurs des antalgiques de palier II et l'éventuel impact du retrait de l'association dextropropoxyphène/paracétamol (DXP), retiré du marché en France en mars 2011, sur la consommation des autres antalgiques de palier II, mais également de palier I (uniquement paracétamol et ibuprofène, représentant le plus gros volume de vente) et de palier III.</p> <p>Malgré le retrait du DXP, la prévalence globale d'utilisation (proportion d'utilisateur rapporté au nombre d'affiliés au régime général de l'assurance maladie pour la même période) des antalgiques de palier II a diminuée de -15,3% de 2007 à 2012 (2007 : 20,5% vs. 2012 : 16,2% des affiliés). Au cours de cette même période, l'augmentation de la prévalence des utilisateurs d'antalgiques de palier II hors DXP (de 9,5% en 2007 à 16,2% en 2012) des affiliés au régime général est moins importante que la baisse de la prévalence des utilisateurs de DXP (14,9% en 2007 à 0% en 2012).</p> <p>Le retrait du DXP a entraîné à une augmentation hétérogène de la consommation des autres médicaments de palier II durant cette période:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le nombre d'utilisateurs de dihydrocodéine est multiplié par 4,5 mais ce médicament reste toutefois le moins utilisé en nombre absolu,</li> <li>- Le nombre d'utilisateurs de néfopam augmente de 132%,</li> <li>- Le nombre d'utilisateurs de l'association de codéine/paracétamol augmente de 131% et devient l'antalgique de palier II le plus utilisé en 2012, avant l'association tramadol/paracétamol,</li> <li>- Le nombre d'utilisateurs de tramadol et de l'association tramadol/paracétamol augmentent respectivement de 47% et de 67%.</li> </ul> <p>En parallèle, les données de remboursement et les données de ventes indiquent que la consommation des antalgiques de palier I (paracétamol seul et ibuprofène) reste stable, de 2009 à 2011, au moment de la période de retrait du DXP. La proportion de nouveaux utilisateurs d'antalgiques de palier III augmente de près de 56% durant cette période. Elle ne peut suffire à expliquer un éventuel report de l'arrêt de commercialisation du DXP, le nombre absolu d'initiateurs de palier III étant 10 fois moindre que les consommateurs de palier II au cours de cette période.</p> <p>Le profil des utilisateurs est peu différent selon les molécules, l'âge moyen est d'environ 46 ans pour les utilisateurs de paracétamol/codéine, 55 ans pour ceux de néfopam. Les utilisateurs sont majoritairement des femmes (56% pour l'association paracétamol/tramadol), 66% pour l'association paracétamol/poudre d'opium.</p> |  |

Le nombre de prescriptions issues d'un établissement de santé varie selon les médicaments : environ 20% pour le néfopam 20%, 15% pour le tramadol (seul ou en association) et la dihydrocodéine, 10% pour la codéine et 4% pour le paracétamol associé à la poudre d'opium. En médecine libérale, environ 90% des prescriptions proviennent d'un médecin généraliste et près de 2% d'un rhumatologue.

La durée d'exposition des consommateurs est courte : environ 60% des sujets consommant de la dihydrocodéine n'ont qu'une seule délivrance au cours d'une année et près de 80% de ceux consommant du néfopam. La proportion de sujets consommant plus de 3 mois consécutifs varie selon la molécule : près de 14% pour la dihydrocodéine, 12% pour le tramadol, 2% pour le néfopam et 6% pour les autres paliers II.

Enfin le type d'antalgiques de palier II utilisés dans les suites de l'arrêt définitif de DXP a été évalué sur 2 périodes. Avant 2010, et en examinant les expositions survenues dans un délai de 2 mois chez les patients qui avaient arrêté le DXP, les antalgiques utilisés étaient, en ordre décroissant, l'association paracétamol/tramadol (environ 35% de ces patients), l'association codéine/paracétamol (environ 30%), l'association paracétamol/poudre d'opium (environ 20%), le tramadol (environ 11,5%) et le néfopam (<3%). Entre 2010 et juillet 2011, il n'existe pas de modification des médicaments utilisés après un arrêt de DXP pour le paracétamol/tramadol (environ 39%) et le néfopam (<3%). L'utilisation du tramadol a légèrement augmenté (17% des sujets qui arrêtent le DXP) et celle de l'association paracétamol/poudre d'opium a légèrement diminuée (environ 15,5%), comme l'association codéine/paracétamol (environ 25%).

|  |  |  |
|--|--|--|
| <b>Nom du dossier</b>                        | <b>Enquête officielle de pharmacovigilance relative aux réactions anaphylactiques liées à l'utilisation des curares</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 Nancy  |  |
| <b>Critères de passage</b>                   |  |  |
| Analyse des données de sécurité              |  |  |
| <i>Retour du réseau de pharmacovigilance</i> |  |  |

### Références documentaires

Rapport d'expertise et présentation du CRPV de Nancy

### Présentation de l'enquête officielle de pharmacovigilance relative aux réactions anaphylactiques liées à l'utilisation des curares

| Curare DCI           | Noms de spécialité   | Détenteur actuel de l'AMM                                 |
|----------------------|--|---|
| <b>Atracurium</b>    | TRACRIUM®<br>Atracurium Hospira®   | GSK<br>HOSPIRA  |
| <b>Cisatracurium</b> | NIMBEX®<br>Cisatracurium Hospira®<br>Cisatracurium Kabi®<br>Cisatracurium Sandoz®<br>Cisatracurium Teva® | GSK<br>HOSPIRA<br>FRESENIUS KABI FRANCE<br>SANDOZ<br>TEVA |
| <b>Mivacurium</b>    | MIVACRON®  | GSK   |
| <b>Pancuronium</b>   | PAVULON®   | Arrêt de commercialisation juin 2011                      |
| <b>Rocuronium</b>    | ESMERON®   | MSD   |
| <b>Suxaméthonium</b> | CELOCURINE®<br>Suxaméthonium Aguetant®<br>Suxaméthonium Biocodex®  | BIODIM<br>AGUETTANT<br>BIOCODEx                           |
| <b>Vécuronium</b>    | NORCURON®  | MSD   |

### 1-Introduction

Les réactions anaphylactiques (RA) liées à l'administration de curares sont une préoccupation constante en pharmacovigilance. A ce jour, 6 curares sont commercialisés : *atracurium* (TRACRIUM®, *atracurium Hospira*®) ; *cisatracurium* (NIMBEX®, *cisatracurium Hospira*®, *cisatracurium Kabi*®, *cisatracurium Sandoz*®, *cisatracurium Teva*®) ; *mivacurium* (MIVACRON®) ; *rocuronium* (ESMERON®) ; *suxaméthonium* (CELOCURINE®, *suxaméthonium Aguetant*®, *suxaméthonium Biocodex*®) et *vécuronium* (NORCURON®). En 2011, le pancuronium a cessé d'être commercialisé (mais sera analysé dans ce rapport).

Deux alertes émises successivement par les CRPV de Brest (septembre 2011) et de Paris Fernand-Widal (janvier 2012) concernaient une augmentation de la notification des cas de RA liées à l'administration de CELOCURINE®. Une enquête officielle de pharmacovigilance ciblée sur les RA notifiées avec l'ensemble des curares sur la période 2000-2011 a été ouverte en mars 2012 et a donné lieu à 2 présentations en comité technique de pharmacovigilance (avril et juillet 2012) avec les conclusions suivantes :

-Augmentation progressive de la notification des RA liées aux curares sur la période 2000-2011, avec principalement une augmentation des réactions de grade III. Ceci pouvait correspondre à une amélioration du recueil des cas ou à une réelle augmentation de l'incidence des RA liées aux curares et

en particulier au suxaméthonium.

-Absence de modifications récentes des pratiques en anesthésie selon la Société Française d'Anesthésie et Réanimation (SFAR).

-Nécessité d'une expertise des études de stabilité de CELOCURINE® à température ambiante.

-Estimation de la mortalité à 4,4% des RA notifiées, avec un nombre de décès notifiés en 2012 qui semble supérieur à celui des autres années.

Les objectifs du 3<sup>ème</sup> rapport de cette enquête sont :

-D'actualiser les données avec les notifications reçues en 2012 et de préciser la proportion des décès.

-D'analyser plus précisément les facteurs de risque de mortalité des RA liées aux curares.

-De faire un point sur les études de stabilité du suxaméthonium en fonction de la température de conservation.

## **2-Méthodes**

Les requêtes réalisées sur les cas notifiés entre le 01/01/2000 et le 15/02/2013 ont été effectuées selon les mêmes modalités que les précédentes afin de sélectionner toutes les notifications comprenant au moins un curare comme médicament suspect avec une date de survenue comprise entre le 01/01/2000 et le 31/12/2012 et correspondant cliniquement à une RA. Les cas comportant un bilan allergologique négatif (tryptase et histamine non augmentées, associés à des tests cutanés négatifs et des recherches d'IgE spécifiques curare ou ammoniums quaternaires négatives) ont été éliminés. Ont également été exclus tous les cas pour lesquels l'imputabilité du curare était inférieure à celle d'un autre médicament. L'analyse des données actualisées a ainsi porté sur 2295 cas.

La sévérité de la RA a été catégorisée en 4 grades, excepté pour l'analyse des facteurs de mortalité, où les RA d'évolution rapidement fatale ou ayant bénéficié d'une assistance cardiocirculatoire ont été classées en grade 5 pour les différencier des RA ayant une évolution fatale liée à des complications plus tardives. Cette analyse des facteurs de mortalité a été effectuée sur les notifications de la période 2000-2011.

## **3-Résultats-Discussion**

Le nombre de notifications de RA liées aux curares en 2012 est cohérent avec l'augmentation observée au cours des 10 dernières années, avec toutefois une proportion de réactions sévères qui paraît en augmentation. Aucun nouveau cluster de cas n'a été détecté.

Deux curares sont particulièrement impliqués : le suxaméthonium et le rocuronium. Ceci est en accord avec les données du GERAP (groupe d'étude des réactions anaphylactoïdes peranesthésiques) qui mentionnent la prépondérance du suxaméthonium depuis 2006. Si le rocuronium avait été le curare le plus impliqué dans les RA au cours des années 2000 à 2002, une diminution des notifications était notée entre 2003 et 2009, ceci faisant probablement suite à un courrier aux prescripteurs d'octobre 2002 alertant sur le risque de RA avec ce curare. En 2012, il est cependant noté une nouvelle augmentation du taux de notification qui est supérieur à celui observé avant le courrier susmentionné. Cette augmentation pourrait être expliquée par la commercialisation en France de BRIDION® (sugammadex) depuis mars 2009, antagoniste du rocuronium et du vécuronium.

Cette nouvelle enquête confirme que l'âge moyen des patients augmente régulièrement avec le temps et de façon parallèle chez les femmes et les hommes. La moyenne d'âge était de 45,5 ans (+/-18,6) en 2000 alors qu'elle est de 53,4 ans (+/-15,1) en 2012. L'évolution du sex ratio sur cette période confirme une proportion croissante d'hommes concernés par les RA liées aux curares (l'évolution de l'âge et du sex ratio avaient été déjà mise en évidence dans le rapport d'avril 2012).

Si la qualité des notifications s'est améliorée au cours des dernières années, la documentation concernant l'exposition antérieure aux curares reste insuffisante et n'est disponible que pour 69 patients (3% des cas). Parmi ces patients, 37 (53,6%) n'avaient pas eu d'exposition antérieure, ce qui est cependant concordant avec les données de la littérature qui indiquent des proportions de 15 à 75% des patients selon les séries. Il est donc important de pouvoir dialoguer avec les anesthésistes sur ce point particulier de façon à ce que l'exposition aux curares soit traçable dans le dossier du patient et fasse partie des données transmises lors de la consultation d'allergologie pour le bilan étiologique de la RA. Il n'a pas été identifié de signal particulier avec les génériques mais la qualité du renseignement sur la spécialité administrée reste un point à améliorer.

La proportion de RA d'évolution fatale sur la période 2000-2012 est de 4,4%. En analyse multivariée, les facteurs de risque indépendants de mortalité des RA liées aux curares sont le sexe masculin, un contexte d'urgence, un antécédent d'hypertension, un antécédent cardiovasculaire (autre que l'hypertension) et la mention d'un bêtabloquant dans la notification. L'obésité n'apparaît pas comme facteur de risque indépendant.

Cette analyse ne met pas en évidence d'influence directe du type de curare sur la mortalité. L'état

cardiovasculaire du patient reste l'un des facteurs explicatifs principaux. Cependant, cette étude comporte les biais habituels d'une étude rétrospective basée sur la notification spontanée. En particulier, on ne peut exclure une meilleure documentation de l'état cardiovasculaire du patient lors de la notification d'une réaction fatale. Il en est de même pour la mention des bêtabloquants et des inhibiteurs du système rénine-angiotensine.

Enfin, l'impact de la mise en garde au cours de l'été 2012 sur les conditions de conservation de CELOCURINE® est difficilement évaluable, bien qu'une diminution du nombre de cas liés à ce médicament soit observée depuis.

#### **4-Contrôles qualité des curarisants (Direction des contrôles de l'ANSM)**

Un contrôle qualité comparatif des 3 spécialités à base de suxaméthonium disponibles sur le marché français a été effectué dans les laboratoires de contrôles de l'ANSM (été 2012), sur des lots plus ou moins proches de la péremption. A noter que ces solutions ont des durées de péremption de 18 mois avec des conditions de conservation entre 2°C et 8°C. Les analyses ont porté principalement sur la détermination du pH de la solution, la détermination de la teneur en substance active (chlorure de suxaméthonium) et la détermination des produits de dégradation (dont les principaux décrits sont le chlorure de choline et le chlorure de succinylmonocholine). Les 4 lots étudiés (dont deux lots pour la Célocurine® : un lot analysé à 16 mois de conservation et l'autre à 5 mois) sont conformes aux spécifications des dossiers respectifs pour les produits de dégradation, sachant que les spécifications de la spécialité Célocurine® sont plus larges que celles des deux autres spécialités à base de suxaméthonium.

Une étude de stabilité à 25°C sur les 2 lots de Célocurine® de durée de vie différente a été réalisée, afin d'observer leur comportement après 24 h, 72 h, 1 semaine, et 1 mois. Une conservation dans les conditions « ambiantes » (25°C) de Célocurine® (lot récent ou proche de la péremption) génère une augmentation linéaire en produits de dégradation d'environ 3 % sur le mois. Cette augmentation est non significative jusqu'à 72 h, et devient plus importante à 1 mois. La Célocurine® présente donc des résultats qui sont conformes aux spécifications à péremption décrites dans le dossier d'AMM, même pour le lot analysé à péremption qui a de plus été conservé 1 mois à température ambiante.

Les autres curarisants (Nimbex® et Cisatracurium Kabi®, Tracrium® et Atracurium Hospira®, Esmeron®, Mivacron®, Norcuron®) ont également fait l'objet d'une enquête de qualité au sein des laboratoires de contrôle de l'Agence. Les résultats obtenus sont conformes aux spécifications décrites dans les dossiers d'AMM pour l'ensemble des échantillons analysés.

L'ensemble des données de ces différentes enquêtes de qualité concernant les curarisants ont été satisfaisantes. Les données ont montré que les teneurs en produits de dégradation sont conformes aux spécifications des dossiers d'AMM.

#### **5-Conclusions et propositions du Rapporteur**

Cette enquête, mise à jour avec les données de 2012, identifie une augmentation de la sévérité des réactions notifiées ainsi que la réémergence du signal sur le risque anaphylactique lié au rocuronium. Le risque lié au suxaméthonium reste identique à celui observé au début de cette enquête.

Le rapporteur propose :

- d'envoyer une lettre d'information aux anesthésistes et anesthésistes réanimateurs pour rappeler le risque lié au rocuronium et ne pas banaliser son utilisation dans le contexte de la commercialisation du Sugammadex®.
- de discuter avec les anesthésistes du meilleur moyen pour assurer la traçabilité d'une exposition antérieure aux curares de façon systématique.
- d'améliorer la qualité de la notification en proposant une fiche de recueil standardisée à l'attention des CRPV.
- de réunir les industriels pour discuter d'une harmonisation des spécifications des différentes spécialités.
- de continuer à favoriser la conservation du suxaméthonium produit entre 2°C et 8°C.
- de demander aux laboratoires commercialisant les spécialités à base de suxaméthonium d'effectuer des études de stabilité dans des conditions plus drastiques de température ou de variations de température.

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

L'envoi d'une lettre d'information aux anesthésistes et anesthésistes réanimateurs au sujet du risque lié

au rocuronium semble prématuré. Cette information sera à faire en coopération avec la SFAR lorsque les éléments de pharmacovigilance auront été discutés avec la SFAR. Assurer la traçabilité en prospectif d'une exposition antérieure aux curares serait utile et doit être discutée avec les anesthésistes et la SFAR. Concernant la fiche de recueil standardisée visant à améliorer la qualité de la notification, celle-ci sera discutée et validée prochainement lors d'une réunion de l'association des CRPV et devrait être validée en concertation avec les anesthésistes. Il serait intéressant de soumettre cette fiche aux laboratoires d'immunologie-allergologie, qui sont les principaux notificateurs. Une harmonisation des spécifications des différentes spécialités de suxaméthonium ne semble pas nécessaire, de même que la demande d'études de stabilité dans des conditions plus drastiques de variations de température. Aucun changement concernant la qualité des différentes spécialités n'ayant eu lieu depuis les délivrances de leurs AMM, les données relatives à la qualité ne semblent donc pas être en mesure d'expliquer l'augmentation des RA sur la période étudiée. Enfin, il a été demandé de faire une analyse plus précise des cas de RA survenus lors d'une chirurgie bariatrique. Un membre du Comité Technique a demandé que soit associé à cette enquête, un suivi des chiffres de vente annuelle en France des différentes spécialités contenant de la pholcodine, dans l'hypothèse d'une allergie croisée pholcodine-curares.

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

|   |  |  |
|---|--|--|
| <b>Nom du dossier</b>   | <b>Enquête officielle relative aux effets vasculaires (coronariens et cérébraux) au cours de l'utilisation du misoprostol dans l'IVG (Gymiso®, Cytotec®)</b> |  |
| Dossier thématique  | <input type="checkbox"/>   |  |
| Dossiers Produits - Substances (National)   | <input checked="" type="checkbox"/>  |  |
| Dossiers Produits - Substances (Europe)   | <input type="checkbox"/>   |  |
| Direction en charge du dossier  | Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie  |  |
| CRPV en charge du dossier   | CRPV de Tours  |  |
| <b>Critères de passage</b>  |  |  |
|   | Analyse des données de sécurité  |  |
|   | <i>Retour du réseau de pharmacovigilance</i>   |  |
| <b>Références documentaires</b>   |  |  |
| Rapport d'expertise et présentation du CRPV de Tours  |  |  |
| <b>Présentation de l'enquête officielle relative aux effets indésirables vasculaires (coronariens et cérébraux) au cours de l'utilisation du misoprostol dans l'IVG</b>   |  |  |
| <b><u>1-Introduction</u></b>  |  |  |
| <p>Les conclusions d'un point présenté au comité technique de pharmacovigilance en février 2012 étaient que les effets indésirables (EI) coronariens observés chez des femmes ayant reçu du misoprostol pour une interruption volontaire de grossesse (IVG) étaient rares. Cependant, leur gravité potentielle et le facteur de risque éventuel représenté par l'utilisation hors AMM (double posologie par voie vaginale) ont justifié la mise en place d'une enquête de pharmacovigilance afin d'évaluer l'incidence des effets indésirables vasculaires (coronariens et cérébraux) liés à l'utilisation du misoprostol en gynécologie et la nécessité d'une modification du RCP des spécialités contenant du misoprostol.</p> <p>Le misoprostol est un analogue synthétique de la Prostaglandine E1 (PGE1), il est indiqué :</p> <p>1) en gynéco-obstétrique pour la spécialité Gymiso® (misoprostol 200 µg) commercialisée par le laboratoire LINEPHARMA, dans l'interruption médicale de grossesse intra-utérine, en association à la mifépristone, au plus tard au 49e jour d'aménorrhée et dans la préparation du col utérin avant interruption chirurgicale de grossesse au cours du premier trimestre. La posologie est de 400 µg soit 2 comprimés en 1 prise <b>par voie orale</b>.</p> <p>2) en gastroentérologie pour les spécialités Cytotec® (misoprostol 200 µg), et en association au diclofénac dans la spécialité Artotec® (misoprostol 200 µg / diclofénac 50 ou 75 mg). Ces deux spécialités commercialisées par le laboratoire Pfizer sont indiquées dans le traitement de l'ulcère gastrique ou duodéal évolutif, le traitement des lésions gastroduodénales induites par les AINS, en se limitant aux sujets chez qui la poursuite des anti-inflammatoires est indispensable et dans le traitement préventif des lésions gastriques et duodénales et des complications gastroduodénales graves induites par les AINS chez les sujets à risque pour lesquels un traitement anti-inflammatoire est indispensable. La posologie est de 400 à 800µg /jour par voie orale en 2 à 4 prises pendant une durée de 10 j à plusieurs semaines</p> <p>En complément de cette enquête de pharmacovigilance, les CRPVs de Tours, Bordeaux et Clermont Ferrand ont réalisé une enquête d'utilisation des prostaglandines dans les IVG et les fausses couches spontanées (FCS).</p> |  |  |
| <b><u>2-Matériel et méthodes</u></b>  |  |  |
| Tous les cas d'effets indésirables (EI) vasculaires (coronariens ou cérébraux) rapportés avec le misoprostol et déclarés aux CRPV ont été sélectionnés. Les laboratoires LINEPHARMA (pour Gymiso®) et PFIZER (pour Cytotec® et Artotec®) ont fourni tous les cas d'EI vasculaires rapportés depuis la commercialisation à décembre 2012.  |  |  |
| <b><u>3-Résultats</u></b>   |  |  |
| En France, 12 EI vasculaires ont été retenus : 2 cas d'infarctus (dont 1 dans une indication d'IVG), 7  |  |  |

cas d'angor ou de douleurs angineuses, 1 cas de douleur thoracique sans précision, 2 cas d'accident ischémique transitoire (AIT) dont 1 dans une indication d'IVG.

Au plan international, parmi les 51 EI vasculaires retenus figurent 20 cas d'infarctus du myocarde (IDM) (dont 4 lors d'une IVG), 12 cas d'angor / angor instable (dont 1 dans une indication gynécologique), 14 cas d'AVC (dont 3 lors d'une IVG/FCS), 1 cas d'AIT. Au total, 10 cas d'EI vasculaires, coronariens ou cérébraux, survenus chez des femmes en âge de procréer dans une indication gynéco-obstétricale ont été notifiés, dont 2 en France.

L'enquête d'utilisation des prostaglandines dans les IVG et les fausses couches spontanées (FCS) a reposé sur un questionnaire regroupant des informations administratives et relatives aux prescriptions de prostaglandines adressé aux médecins pratiquant des IVG (centres d'IVG et médecins libéraux ayant l'agrément). Le taux de réponse a été de 67%. Parmi les praticiens qui ont répondu, 8% utilisaient le Gymiso®, 76% le Cytotec® et 16% utilisaient l'un ou l'autre. Dans l'IVG médicamenteuse, 46% des praticiens utilisaient le misoprostol conformément à l'AMM ( $\leq 49^{\text{ème}}$  jour d'aménorrhée, posologie et voie d'administration conformes). Dans l'IVG chirurgicale au cours du 1<sup>er</sup> trimestre, 30% des praticiens utilisaient le misoprostol conformément à l'AMM (posologie et voie d'administration conformes). Les autres utilisations citées par les praticiens ont été la FCS (74%), l'interruption médicale de grossesse (70%), l'IVG médicamenteuse au-delà du 49<sup>ème</sup> jour d'aménorrhée (28%) et la pose d'un dispositif intra-utérin (12%).

#### **4-Discussion**

Au total, 5 cas d'IDM et un cas d'angor instable ont été rapportés (5 notifiés dont 1 seul en France, et 1 publié) chez des femmes ayant reçu du misoprostol pour une IVG dont 4 au décours de l'utilisation hors AMM (800 µg par voie vaginale au lieu de 400 µg par voie orale) chez des femmes ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire (tabac). Trois cas sont survenus au moment du pic de concentration et 2 cas évoquent un spasme coronaire. Trois cas d'AVC et 1 cas d'AIT ont été également rapportés chez des femmes ayant reçu du misoprostol pour une IVG, dont 1 cas d'AIT en France et 1 cas publié. Une posologie élevée associée à l'administration intra-vaginale avec une AUC plus élevée que par voie orale, conduisent à une surexposition qui pourraient favoriser les manifestations vasculaires chez les femmes ayant un facteur de risque (en particulier le tabagisme). La PGE1 n'est pas connue comme ayant des effets vasoconstricteurs coronaires, mais des spasmes coronariens et des ischémies myocardiques sont rapportées avec le géméprost (Cervagème®) (autre analogue de PGE1) et la sulprostone (Nalador®) (analogue de PGE2) également utilisées en obstétrique et pour lesquels il existe des contre-indications et des mises en garde en cas de pathologie ou de facteurs de risque cardiovasculaires, notamment chez la femme de plus de 35 ans.

#### **5-Conclusion**

Cette enquête a conclu à l'existence d'un risque d'effet indésirable vasculaire essentiellement coronaire, mais également cérébral, lors de l'utilisation du misoprostol dans l'IVG. Ces effets sont rares, potentiellement graves, mais évitables car survenant en présence de facteurs de risque cardiovasculaires et lors d'une surexposition liée à l'utilisation hors AMM (double posologie par voie vaginale). Ceci justifie l'ajout de cet effet indésirable et d'une mise en garde dans le RCP de Gymiso® et de Cytotec®, similaires à celles qui existent déjà pour le géméprost. Par ailleurs, un avis des sociétés savantes semble nécessaire afin de connaître les raisons du non respect de la posologie et de la voie d'administration préconisée pour le misoprostol dans l'IVG et d'envisager des recommandations d'utilisation.

#### **Propositions de modification du RCP par le CRPV rapporteur :**

- ajout à la rubrique 4.3: « Antécédents cardiovasculaires » pour s'aligner sur le géméprost.
- ajout à la rubrique 4.4: « Des accidents cardiovasculaires graves potentiellement mortels (infarctus du myocarde et/ou spasmes coronariens et/ou accidents vasculaires cérébraux), ont été rapportés avec des prostaglandines, y compris avec le misoprostol, en particulier lors de l'utilisation d'une posologie élevée par voie vaginale. Les facteurs de risques cardiovasculaires (et notamment le tabagisme chronique et/ou récent, ...) seront pris en considération. »
- ajout à la rubrique 4.8: « Des cas de spasme coronarien ayant entraîné un infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux ont été rapportés, en particulier lors de l'utilisation d'une posologie élevée par voie vaginale. »

#### **Information de l'ANSM :**

Des propositions de modifications des RCP pour lutter contre l'usage hors AMM du misoprostol étant en cours, les propositions de modification retenues par le Comité Technique de Pharmacovigilance seront intégrées aux évaluations en cours.

### **Avis des membres du CT :**

1. L'implémentation à la rubrique 4.3 (Contre-indication) de la mention « Antécédents cardiovasculaires » n'est pas retenue par les membres du Comité Technique. Cette notion apparaîtra en rubrique 4.4 « Mise en garde et précautions d'emploi »
2. Les mentions proposées pour ajout aux rubriques 4.4 (Mise en garde et précaution d'emploi) et 4.8 (Effets indésirables) ont fait l'objet d'une discussion et d'un vote quant au libellé exact à adopter.

Discussion : L'administration de doses élevées de misoprostol par voie vaginale semble être un facteur de risque, notamment pour des raisons cinétiques en raison de l'absence d'effet de premier passage hépatique du produit. Cependant l'enquête de pharmacovigilance ne permet pas d'incriminer spécifiquement cette voie d'administration dans la survenue des EI cardiovasculaires rapportés.

A la question « qui souhaite conserver la notion de voie vaginale dans les libellés proposés pour ajout en 4.4 et en 4.8 ? » sur 24 CRPV présents lors du vote, les résultats sont les suivants :

Pour : 7  
Contre : 17  
Abstention : 0

Les libellés retenus sont les suivants :

- ajout à la rubrique 4.4: « *Des accidents cardiovasculaires graves potentiellement mortels (infarctus du myocarde et/ou spasmes coronariens et/ou accidents vasculaires cérébraux), ont été rapportés avec des prostaglandines, y compris avec le misoprostol, en particulier lors de l'utilisation d'une posologie élevée. Les facteurs de risques cardiovasculaires (et notamment le tabagisme chronique et/ou récent, ...) seront pris en considération.* »
- ajout à la rubrique 4.8, dans le tableau des effets indésirables en fréquence indéterminée :  
Affections cardio-vasculaires : *spasme coronarien, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral*

3. Les membres du CT ont souhaité que le dossier soit suivi et que l'usage hors AMM soit réévalué dans 5 ans. Il a été souligné l'importance de la prise en compte par l'ANSM de l'usage hors AMM des médicaments.

#### **4. Circonstances favorisant l'utilisation du Cytotec® à la place du Gymiso® :**

En ville, l'IVG médicamenteuse fait l'objet d'une prise en charge forfaitaire ne comportant le remboursement que de deux comprimés de 200 µg de Gymiso®. La prescription de Cytotec® permettrait d'éviter la prescription d'une deuxième boîte de GYMISO® en cas de besoin.

A l'hôpital, la grande différence de prix entre ces 2 spécialités conduit à utiliser le Cytotec® en lieu et place du Gymiso®. Par ailleurs, l'IVG est peu valorisée en ce qui concerne la tarification à l'activité.

Si l'usage du Cytotec® dans les indications du Gymiso® représente un usage hors AMM au niveau « réglementaire », celui-ci ne présente pas de risque supplémentaire pour la patiente en termes de santé publique, dans la mesure où la présentation et le dosage du Cytotec® sont similaires à ceux de Gymiso®. Ceci nécessite toutefois que le Cytotec® soit utilisé de manière strictement conforme à l'AMM du Gymiso®.

#### **5. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens de France (CNGOF):**

Un travail sur les niveaux de preuves apportés par les essais cliniques évaluant l'utilisation du misoprostol en gynéco-obstétrique dans différentes indications est en cours de réalisation par le CNGOF en vue d'établir des recommandations d'utilisation.

|  |  |  |
|--|--|--|
| <b>Nom du dossier</b>                        | <b>Suivi national de pharmacovigilance : Valdoxan® (agomélatine)</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              |  |  |
| <i>Retour du réseau de pharmacovigilance</i> |  |  |

### Références documentaires

Rapport d'expertise et présentation du CRPV de Dijon

### Présentation du suivi national de pharmacovigilance de la spécialité Valdoxan® (agomélatine)

|  |   |
|--|---|
| Nom commercial                           | Valdoxan®   |
| DCI                                      | Agomélatine   |
| Forme pharmaceutique                     | Comprimé pelliculé 25 mg  |
| Classe pharmacologique                   | Autres antidépresseurs (ATC : N06AX22)  |
| Procédure d'enregistrement               | Centralisée (Rapporteur : Norvège / Co-rapporteur : Suède)                              |
| Avis de la Transparence / date de l'avis | SMR important, ASMR IV (avis du 18 novembre 2009)<br>Intérêt de santé publique : faible |
| Titulaire d'AMM                          | Laboratoire Servier   |

#### **1-Introduction**

L'agomélatine est un agoniste mélatonnergique (récepteurs MT<sub>1</sub> et MT<sub>2</sub>) et un antagoniste des récepteurs 5HT<sub>2c</sub>, qui entrainerait une augmentation de libération de noradrénaline et de dopamine spécifiquement dans le cortex frontal.

Le Valdoxan® a obtenu une AMM européenne (procédure centralisée) le 19 février 2009 et a été commercialisé en France le 28 mai 2010. Il est indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte.

Le Valdoxan® fait l'objet d'un plan de gestion de risques (PGR) européen. Le principal risque identifié est la toxicité hépatique. Les risques potentiels sont les réactions cutanées et les comportements suicidaires. Dans le prolongement du PGR européen, l'ANSM a mis en place une surveillance de pharmacovigilance renforcée avec un suivi national de pharmacovigilance en juin 2009.

Le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Bourgogne, en charge de ce suivi, a précédemment présenté lors du Comité Technique de Pharmacovigilance du 27 juin 2011 un point intermédiaire portant spécifiquement sur les événements suicidaires. Une seconde présentation a été faite le 8 novembre 2011 sur l'ensemble des effets indésirables notifiés en France depuis le début de la commercialisation du Valdoxan®. Cette troisième présentation porte sur l'ensemble des effets indésirables notifiés en France depuis la précédente présentation.

#### **2-Méthodes**

L'analyse a été faite à partir :

- des cas enregistrés dans la Base Nationale Pharmacovigilance entre le 16/09/2011 et le 01/04/2013 ;
- de tous les cas graves français et des cas étrangers ciblés dans le PGR, notifiés aux Laboratoires

Servier du 16/09/2011 au 01/04/2013 ;

- des cas non graves français du mois de septembre 2011 au mois de décembre 2012.

Ces cas ont été analysés au regard des risques potentiels et avérés présentés dans le PGR de Valdoxan®. Les 5 premiers rapports périodiques de sécurité de pharmacovigilance couvrant la période du 20 février 2009 au 19 février 2012 ont également été analysés.

### 3-Résultats et discussion

Au total, 501 cas ont été analysés, 143 graves (G) et 358 non graves (NG), répartis comme suit :

|                    | EI hépatiques     |                   | EI suicidaires    |                 | EI cutanés       |                  | Autres EI         |                    | TOTAL              |                    |
|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------------|------------------|------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|                    | G                 | NG                | G                 | NG              | G                | NG               | G                 | NG                 | G                  | NG                 |
| <b>CRPV</b>        | 7                 | 10                | 3                 | 0               | 2                | 6                | 18                | 19                 | 30                 | 35                 |
| <b>Laboratoire</b> | 32                | 79                | 22                | 9               | 4                | 24               | 55                | 211                | 113                | 323                |
| <b>TOTAL</b>       | 39<br>(27,3<br>%) | 89<br>(24,9<br>%) | 25<br>(17,5<br>%) | 9<br>(2,5<br>%) | 6<br>(4,2<br>%%) | 30<br>(8,4<br>%) | 73<br>(51,0<br>%) | 230<br>(64,2<br>%) | 143<br>(28,5<br>%) | 358<br>(71,5<br>%) |
|                    | 128 (25,5%)       |                   | 34 (6,8%)         |                 | 36 (7,2%)        |                  | 303 (60,5%)       |                    | 501 (100%)         |                    |

Depuis le début de la commercialisation en France de Valdoxan®, 879 cas français ont été analysés avec environ 30% de cas graves. Au total, 14 décès ont été rapportés: 12 suicides, 1 dans les suites d'une toxicité hépatique et 1 dans les suites d'une hyponatrémie. L'incidence des effets indésirables (EI) reste stable avec toutefois une incidence inférieure pour les EI graves par rapport au premier rapport (1/1020 vs 1/779).

#### 3-1-Effets indésirables ciblés dans le PGR (risques identifiés et potentiels)

##### • Affections hépatiques

La proportion de cas de toxicité hépatique rapportée au cours de la période couverte par ce second rapport est comparable à celle du premier rapport : 25,5% vs 23,5%. De même, la proportion des cas d'atteintes hépatiques graves est similaire (27,3% vs 23,9%). La description de ces cas reste en accord avec celle du précédent rapport et celle déjà établie pour l'agomélatine. A noter toutefois un premier décès rapporté en France (encéphalopathie hépatique) survenu chez une patiente présentant un autre facteur de risque. De plus, parmi les 88 cas graves étrangers reçus au cours de la période couverte par ce rapport, 2 décès et 2 cas de mise en jeu du pronostic vital avec transplantation hépatique ont été rapportés. Ces cas étant survenus chez des patients à risque (contexte éthylique ou dysmétabolique), la relation de causalité avec le traitement par agomélatine a été considérée comme douteuse.

##### • Affections suicidaires

Les événements suicidaires représentent environ 8% des cas rapportés (7% pour ce rapport vs 9% pour le premier rapport) et 17,5% des cas graves. Parmi les 34 cas rapportés, 25 ont été considérés comme graves. Ces derniers se caractérisaient par un trouble dépressif évoluant depuis plusieurs années et une survenue dans les 15 premiers jours de traitement pour 40% d'entre eux. Aucun cas de suicide par intoxication médicamenteuse volontaire avec prise d'agomélatine n'a été retrouvé. En prenant en compte l'ensemble des cas mondiaux, on retrouve 129 cas graves de suicidalité : 25 suicides, 53 tentatives de suicides et 51 idées suicidaires (39,5%) survenus dans les 15 premiers jours de traitement pour 29% des cas, et au cours du premier mois de traitement pour 56% des cas (délai connu dans 41 cas). L'incidence du nombre de cas d'affections suicidaires et de suicides notifiés au cours de la période couverte par ce troisième rapport est inférieure à celle du premier rapport (respectivement 1/4292 vs 1/2539 et 1/20833 vs 1/17770).

##### • Affections cutanées

Les toxicités cutanées représentent moins de 10% des cas notifiés avec l'agomélatine. Trois cas marquants ont été rapportés en France depuis le début de la commercialisation : 1 cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée, 1 cas d'érythème polymorphe et 1 cas de nécrolyse pré-bulleuse. Ces toxicités sévères méritent d'être suivies.

### **3-2-Effets indésirables non ciblés dans le PGR**

Les toxicités les plus fréquemment rapportées sont issues, selon le système de classification « System Organ Class (SOC) » du dictionnaire MedDRA, de la SOC 'Affections psychiatriques' (30% des effets graves et 35% des effets non graves) et de la SOC 'Affections du système nerveux' (23% des effets graves et 24% des effets non graves). Les principaux effets rapportés sont des phénomènes vertigineux (8 graves et 31 non graves) et des troubles du sommeil (incluant sédation/hypersomnie [1 grave et 17 non graves] et à l'inverse des insomnies [1 grave et 34 non graves]). A noter, 13 effets liés à une inefficacité de l'agomélatine (dépression/ inefficacité médicamenteuse).

Huit nouveaux cas d'hyponatrémie dont 6 graves avec un décès ont été rapportés. Ce signal a été identifié par le rapporteur européen à l'issue du dernier PSUR et devrait faire l'objet d'une modification du RCP. Ces cas concernent le plus souvent des patients âgés de 75 ans et plus.

A noter également, 11 cas de prise de poids, 3 cas de perte de poids. Par ailleurs, 4 syndromes de sevrage ont été dénombrés depuis le début de ce suivi.

### **4-Conclusions**

L'analyse des effets indésirables notifiés au 01/04/2013, a mis en évidence une stabilité du taux de notification des EI rapportés avec Valdoxan® par rapport au premier rapport, avec toutefois une diminution de l'incidence des EI graves.

Concernant les cas d'affections hépatiques, la proportion de tous les cas de toxicité hépatique et celle des cas graves sont comparables à celles rapportées dans le précédent rapport. A noter toutefois un premier décès rapporté en France chez une patiente présentant un autre facteur de risque. A l'échelle mondiale, 4 cas d'atteinte hépatique fulminante (2 décès et 2 transplantations) ont été rapportés chez des patients ayant toutefois d'importants facteurs de risque pour lesquels ce médicament fait déjà l'objet de mises en garde particulières (voire de contre-indications).

Les notifications d'événements suicidaires sont stables par rapport au précédent rapport. A noter, un signal certain concernant les hyponatrémies, effet indésirable non listé, dont le potentiel de gravité est à surveiller étroitement.

#### **Propositions du CRPV rapporteur:**

- Ajout dans le RCP à la rubrique 4.4 d'une mention soulignant la gravité potentielle des atteintes hépatiques et pouvant conduire exceptionnellement à une transplantation hépatique voire au décès chez des patients présentant des facteurs de risque cités en rubrique 4.4 ;
- Ajout à la rubrique 4.4 de la mention d'hyponatrémie ;
- Poursuite du suivi des EI graves français et étrangers (particulièrement les atteintes hépatiques, les affections suicidaires et cutanées, les hyponatrémies) et arrêt du suivi des cas non graves.

### **5-Discussion et conclusions du Comité technique**

La discussion du Comité technique de pharmacovigilance a essentiellement porté sur la toxicité hépatique en proposant qu'un nouveau point sur ce risque soit réalisé par le CRPV rapporteur à partir des données de sécurité du prochain PSUR. A l'issue de cette analyse, une modification du RCP pourra être proposée afin de renforcer la mention concernant la gravité de certains effets hépatiques, et un éventuel passage en Commission de suivi du bénéfice-risque sera alors discuté. Le Professeur Jean-Louis Montastruc, responsable du CRPV de Toulouse, est favorable à un passage en Commission de suivi du bénéfice-risque, au regard du risque hépatique.

Dans le cadre de l'évaluation du prochain PSUR européen, une modification du RCP sera proposée afin d'ajouter la mention d'hyponatrémie.

Au vu des données présentées, le Comité Technique de Pharmacovigilance souhaite la poursuite du suivi national de Valdoxan® focalisé sur les effets indésirables graves ciblés dans le PGR ainsi que les effets indésirables graves d'hyponatrémie. Les autres effets indésirables seront présentés seulement si le CRPV rapporteur détecte un nouveau signal dans la fréquence et/ou sévérité de ces effets.

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

Reyataz® (atazanavir) est inhibiteur de protéase du VIH-1 de la classe des azapeptides. Il a obtenu une AMM en Europe en mars 2004 selon une procédure centralisée. Reyataz®, co-administré avec le ritonavir à faible dose, est indiqué en association avec d'autres antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant âgé de 6 ans et plus.

Les lithiases rénales sont un effet indésirable connu avec le Reyataz® et mentionné dans le RCP dans la section « effets indésirables » comme « non fréquent » et dans la section « mises en garde et précautions d'emploi »

Le Comité technique propose que ce point soit programmé en groupe de travail de l'ANSM « médicaments des maladies infectieuses » le 20 juin 2013, afin de recueillir la perception des cliniciens sur cet effet indésirable et des recommandations de conduite à tenir.

**Tour de table****Point Uvestérol D® et Uvestérol ADEC®**

Le Centre Régional de Pharmacovigilance de Bordeaux a présenté une mise à jour des données de l'enquête d'UVESTEROL® ADEC et d'UVESTEROL® D). L'enquête concernant ces produits a été ouverte en 2006 après la notification de cas de malaise chez des nourrissons. Une présentation des documents d'information validés par l'ANSM en avril 2013 a été réalisée. Ces documents devraient être diffusés à partir de la semaine prochaine. Le CTPV prend acte de l'état d'avancement du dossier UVESTEROL®.