

CT012013053
05/07/2013
Direction de la Surveillance
Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance
Dr Evelyne Falip

Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012013053

Séance du 2 juillet 2013 de 10h00 à 12h30 en salle 2 (par conférence téléphonique)

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Michel ANDREJAK	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 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"/>
Dominique CARLHANT-KOWALSKI	Suppléante	<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 checked="" type="checkbox"/>	<input 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"/>
Aurélie GRANDVUILLEMIN	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Michel MALLARET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jacques CARON	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 checked="" type="checkbox"/>	<input 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 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Anne SPREUX	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thierry TRENQUE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eric BELLISSANT	Membre	<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"/>

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Marie WELSCH	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Silviana LATES	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Louis MONTASTRUC	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Haleh BAGHERI	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Delphine ABADIE	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Isabelle LACROIX	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Frédérique BEAU-SALINAS	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hervé LE LOUET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Samy BABAI	Suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Agnès LILLO LE LOUET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Christine LEBELLER	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pirayeh DUFOUR-LAMARTINIE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Michel BOUR	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Joëlle MICHOT	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Françoise BAVOUX	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laurence MOACHON	Invité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caroline PECRIAUX	Invité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Charlène BOULAY	Invité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie PARET	Expert CRPV	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mathilde GOURBIL	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
Evelyne FALIP	Directrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Patrick MAISON	Directeur Adjoint/ vice-président	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Isabelle ROBINE	Chargé de mission au PRAC	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie-Laure VEYRIES	Réfèrent information scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance			
Florence CARDONA-GIORDANO	Chef de Pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christelle DESITTER	Coordonnateur des réseaux de vigilance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dorothee DURAND	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nicolas MARTIN-BRISAC	Stagiaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Delphine CHAVADE	Interne	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Hugo ARLEGUI	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie COLOMBIER	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Catherine PAUL	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle Plateforme de réception et d'orientation des signaux			
Pascal AURICHE	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Irène BIDAULT	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Carole FOSSET-MARTINETTI	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Annabelle LECOMPTE-PAGE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sylvie LEREBOURS	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Véronique PIZZOGLIO	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Camille SCHURTZ	Interne	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Pôle Epidémiologie des produits de santé			
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"/>
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"/>
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, NEPHROLOGIE			
Pierre DEMOLIS	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Alexandre MOREAU	Directeur Adjoint	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Produits en Hématologie, Immunologie, Néphrologie			
Marc MARTIN	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Emilie BRETON	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Céline CHARTIER	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Véronique TONNAY	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Produits en Oncologie, Radiopharmaceutique			
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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE			
Joseph EMMERICH	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Produits Cardiovasculaire, Thrombose, Métabolisme			
Lofti BOUDALI	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Mouna ABANE	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Denis BOUCAUD-MAITRE	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Françoise GOEBEL	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Solène VILLANOVA	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Produits en Endocrinologie, Gynécologie, Urologie			
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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Martin TRIBOUT	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Dahlia SACCAL-DIAB	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS			
Florent PERIN-DUREAU	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nathalie RICHARD	Directrice Adjointe	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie			
Catherine DEGUINES	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Laura ANDREOLI	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Carine CONDY	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Claire FERARD	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Mélanie LEPLAY	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie PAREL	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Produits Antalgie, Rhumatologie, Pneumologie, ORL, Stomatologie et Ophtalmologie			
Sylvain GUEHO	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Arnaud BATZ	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
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"/>
Produits Stupéfiants et Psychotropes			
Marie-Anne COURNE	Chef de Pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Véronique LAVERGNE	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DIRECTION DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES			
Pascale MAISONNEUVE	Directrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Alban DHANANI	Directeur Adjoint	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Produits en Maladies Infectieuses			
Nathalie MORGENSZTEJN	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Ingrid CHAU	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sophie CHOULIKA	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Aurélien VITORES	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Produits en Dermatologie, hépato-gastroentérologie et Maladies métaboliques rares			
Nathalie DUMARCET	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Dina SANCTUSSY	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Elodie SOLE	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Violaine VERMILLARD	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DIRECTION DES THERAPIES INNOVANTES, DES PRODUITS ISSUS DU CORPS HUMAIN ET DES VACCINS			
Nicolas FERRY	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Dominique LABBE	Directrice Adjointe	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Vaccins, Médicaments dérivés du sang			
Isabelle SAINTE-MARIE	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sara FRANCO	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

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

Points	Sujets abordés	Action :	Avis EU nécessaire avant publication
1.	Dossiers thématiques Résultats de la recherche des cas de thrombose sous COCs sur la base des données du PMSI	Pour information	
2.	Dossiers Produits – Substances (National)		
2.1	Suivi national de pharmacovigilance : ZYPADHERA® (olanzapine)	Pour avis	
2.2	Suivi national de pharmacovigilance : ELLAONE® (ulipristal)	Pour avis	

Déroulement de la séance

Nom du Dossier	Suivi national de pharmacovigilance : ZYPADHERA® (olanzapine)	
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 Montpellier	
Critères de passage		
	Analyse des données de sécurité	
	<i>Retour du réseau de pharmacovigilance</i>	
Références documentaires		
Rapport d'expertise et présentation du CRPV de Montpellier		
<u>1-Introduction</u>		
Nom Commercial	Zypadhera®	
DCI	Pamoate monohydraté d'olanzapine	
Forme pharmaceutique	Suspension injectable à libération prolongée : 210 mg, 300 mg et 405 mg	
Classe Pharmacologique	Antipsychotiques	
Procédure d'enregistrement	Centralisée (Rapporteur/Co-rapporteur : Finlande/France)	
Conditions particulières de prescription	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée aux spécialistes en psychiatrie	
Avis de la Transparence	ASMR V SMR modéré (Commission de la Transparence du 22 Juillet 2009)	
Date d'AMM	19/11/2008	
Date de commercialisation en France	26/01/2010	
Titulaire AMM	Laboratoires LILLY France	

Zypadhera® (pamoate d'olanzapine) est indiqué dans le traitement d'entretien chez les patients adultes schizophrènes suffisamment stabilisés par olanzapine orale lors de la phase initiale du traitement. Il est administré par voie intra-musculaire toutes les 2 ou 4 semaines. La posologie maximale correspondant à 20 mg par jour d'olanzapine est de 300 mg toutes les deux semaines.

Zypadhera® fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) européen. Le principal risque identifié est le syndrome post-injection, nécessitant que les patients soient surveillés, après chaque injection, dans un établissement de soin par un personnel qualifié pendant au moins 3 heures afin de détecter les signes et symptômes d'un surdosage par olanzapine. En août 2011, les laboratoires Lilly avaient proposé de réduire la surveillance hospitalière post-injection de Zypadhera® à 2 h au lieu de 3 h et l'Union européenne avait refusé de suivre cet avis.

Les autres risques liés à l'administration de Zypadhera® suivis dans le PGR européen sont ceux généralement observés chez les patients exposés à l'olanzapine, dont les troubles métaboliques (prise de poids, troubles de la glycorégulation, anomalies lipidiques) et le risque de décès d'origine cardiaque. Le risque d'erreur médicamenteuse par confusion avec la forme injectable du Zyprexa® (olanzapine) à action immédiate est également suivi. Le PGR européen prévoit des mesures de suivi spécifiques des risques de syndrome post-injection et de troubles métaboliques : deux études observationnelles post-marketing sont en cours.

Dans le prolongement du PGR européen, l'ANSM a mis en place une pharmacovigilance renforcée avec un suivi national de pharmacovigilance. Dans le cadre de ce suivi, un premier bilan a été présenté par le CRPV de Montpellier au Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) du 28 juin 2011. Un deuxième bilan ne mettant pas en évidence de nouveau risque a été adopté de façon silencieuse en juin 2012. Lors du CTPV de juillet 2013, le CRPV de Montpellier a présenté une actualisation des données de pharmacovigilance et plus particulièrement un bilan des cas de syndrome post-injection et de décès suite à la survenue de deux cas de décès avec des concentrations sanguines élevées en olanzapine signalés par la FDA le 18 juin 2013.

2-Méthode

Le CRPV a analysé les cas enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) jusqu'au 20 juin 2013, les données du laboratoire à partir du 1^{er} octobre 2009 et les données de la littérature. Les données du laboratoire comprenaient les données des rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) sur la période de commercialisation du 1^{er} octobre 2009 au 31 mars 2013 ainsi que les observations rapportées aux Laboratoires Lilly et transmises au CRPV depuis le 31 mars 2013. Le rapport d'évaluation réalisé par la Finlande en mai 2013 dans le cadre de la demande de renouvellement de l'AMM de Zypadhera® a également été transmis au CRPV.

La définition du syndrome post-injection proposée par les Laboratoires Lilly a été reprise par le CRPV. Elle nécessite la présence de trois symptômes de la liste A (dont un d'intensité moyenne) et/ou un symptôme de la liste B (ci-dessous) survenus dans les 24h suivant l'injection, sans explication possible par les médicaments concomitants, par une augmentation de la dose de Zypadhera® ou par une nouvelle exposition au Zypadhera®, et sans autre explication médicale notamment l'abus de drogues.

Liste A	Liste B
<ul style="list-style-type: none">- Sédation /somnolence- Délire /confusion /désorientation /désordre cognitif- Dysarthrie /autre trouble du langage- Ataxie /autre trouble moteur- Symptôme extrapyramidal- Agitation /irritabilité /anxiété / ne reste pas en place- Malaise / faiblesse /malaise général- Convulsions	<ul style="list-style-type: none">- non réveillable- inconscience- stupeur- coma

En marge de cette définition, le CRPV a réalisé un second groupe appelé "syndrome post-injection like", défini par deux éléments de la liste A et des troubles végétatifs associés (anomalie tensionnelle ou troubles du rythme cardiaque).

3-Résultats et discussion

Chiffres de vente et données d'exposition

En France, les chiffres de vente sont stables. Une diminution des déclarations d'effets indésirables est observée en 2013. Au niveau international, les chiffres de ventes progressent lentement.

Données générales

31 observations ont été enregistrées dans la BNPV entre le 19/11/2009 et le 20/06/2013 et 160 observations ont été notifiées par les Laboratoires Lilly. Après élimination des doublons, 167 observations ont été rapportées en France chez des patients traités par Zypadhera®.

Parmi ces 167 dossiers, 32 cas ne constituant pas un nouveau signal ont été exclus de l'analyse : 21 cas comprenant entre autres des difficultés d'injection et des erreurs de doses, 10 cas d'expositions accidentelles par le professionnel de santé et un cas de grossesse. Ainsi, 135 dossiers ont été analysés.

Analyse des cas de syndrome post-injection

Sur la période analysée, 29 observations de syndrome post-injection ont été notifiées en France. Ils sont survenus après 1 injection (3 cas), 2 injections (4 cas), 3 injections (6 cas), 4 injections (1 cas), 6 injections (1 cas), 8 injections (1 cas) et de 13 à 38 injections (4 cas). Dans 9 observations, ce délai n'est pas précisé. Chez deux patients, les concentrations plasmatiques d'olanzapine (N: 10-50 ng/ml) étaient supérieures à 200 ng/ml dans 1 cas et de 350 ng/ml dans 1 cas. Le Zypadhera® a été arrêté dans 13 cas et poursuivi sans récurrence dans 12 cas (donnée non renseignée dans 4 cas). Les symptômes ont régressé pour tous les patients (généralement dans la journée ou le lendemain), avec ou sans traitement symptomatique. La posologie de Zypadhera® était supérieure à la posologie maximale de l'AMM dans 2 cas (405 mg toutes les 2 semaines), conforme à celle de l'AMM dans 20 cas et non renseignée dans 7 cas. Dans 23 cas, le syndrome post-injection est survenu dans les 3 heures suivants l'injection dont 14 cas dans les 15 minutes. Seuls 3 patients ont présenté un syndrome post-injection entre la 3^{ème} et la 24^{ème} heure post-injection. Le délai n'a pas été rapporté dans 3 cas.

Au niveau international, 259 cas de syndrome post-injection ont été recensés par le laboratoire au 31 mars 2013. Quatre vingt dix huit pourcent des patients se sont rétablis et 2% ont une évolution inconnue. Aucun patient n'est décédé dans les suites d'un syndrome post-injection. La prévalence n'a pas changé. Elle était de 0,07 % dans les essais cliniques. Elle est actuellement de 0,08 % des injections et 0,9 % des patients (53 208 injections sur 4604 patients) dans la surveillance post-marketing. Les résultats de l'étude observationnelle post-marketing F1D-MC-B034 réalisée afin de mieux caractériser le syndrome post-injection sont prévus pour décembre 2015.

Dans la littérature, une étude a observé des concentrations plasmatiques pouvant atteindre 600 à 700 ng/ml lors de syndromes post-injection. Ces concentrations élevées surviennent rapidement après l'injection (< 2 heures en général) et décroissent en 48 heures pour atteindre une concentration thérapeutique. Quatre vingt dix huit pourcent des patients ont récupéré rapidement en 48 à 72h de leur syndrome post-injection (données manquantes pour les 2% restants)¹.

Analyse des cas de décès

La FDA a émis une alerte suite au décès de deux patients survenus dans les jours suivants l'injection. Les deux patients ont été retrouvés décédés à leur domicile. Ces deux cas ne semblent pas compatibles avec un décès suite à un syndrome post-injection étant donné que les deux patients ont été vus dans les trois jours suivants l'injection de Zypadhera®.

Les laboratoires rapportent 84 cas de décès (20 d'origine cardiovasculaire, 3 par cancer, 17 par suicide, 7 d'origine accidentelle, 7 décès respiratoires, 7 décès d'étiologies autres). Les concentrations plasmatiques post-mortem rapportées dans 4 cas étaient de 116 ng/ml, 600 ng/ml, 1000 ng/ml et 1000 ng/ml. Les fortes concentrations d'olanzapine peuvent être expliquées par un relargage post-mortem des substances lipophiles. Une étude publiée réalisée sur 95 patients a montré une augmentation moyenne de 112 % des concentrations plasmatiques post-mortem d'olanzapine (17 à 234 %)². Il existe un doute sur un possible syndrome post-injection ou surdosage temporaire pour 1 cas. Il s'agit d'un accident de voiture survenu 1h après l'injection chez un patient qui venait de quitter l'établissement, ne respectant pas les modalités de surveillance préconisées.

¹ McDonnell DP, and al. Post-injection delirium/sedation syndrome in patients with schizophrenia treated with olanzapine long-acting injection, II: investigations of mechanism. BMC Psychiatry. 2010;10:45

² Saar E and al. The time-dependant post-mortem redistribution of antipsychotic drugs. Forensic Sci Int. 2012;222(1-3):223-7

En France, 5 décès ont été relevés (3 par suicide, 1 par embolie pulmonaire et 1 décès de cause inconnue).

Analyse des troubles métaboliques

Dans le cadre du suivi national, on compte 16 dossiers dont 7 nouveaux cas rapportés (1 augmentation de la glycémie, 1 coma diabétique, 5 prises de poids allant 23 à 35 kg, 2 prises de poids non chiffrées). Au niveau international, on observe peu de notifications spontanées (4 diabètes, 2 hyperglycémies, 5 dyslipidémies, 35 prises de poids). Dans un essai clinique, un gain de poids était observé chez 21,4 % des patients. Les risques de surpoids et d'augmentation de glycémie avec le pamoate d'olanzapine ne différaient pas du groupe traité par olanzapine per os. Les résultats préliminaires des études observationnelles F1D-MC-B034 et F1D-MC-B041 confirment le risque de prise de poids, d'augmentation de glycémie et de dyslipidémie. Cependant les conclusions définitives sont respectivement attendues pour décembre 2015 et septembre 2016.

4-Conclusions et propositions du rapporteur :

Le CRPV indique une baisse de la notification spontanée et une exposition en lente progression au niveau national et international. Le taux de notification des cas de syndrome post-injection est stable et les cas ne présentent pas d'élément nouveau, aucun facteur de risque n'est retrouvé à ce jour. Le risque métabolique demeure un risque clé pour la surveillance du rapport bénéfice/risque de ce produit. Le CRPV indique la nécessité de poursuivre la surveillance du risque métabolique dans l'attente des résultats des études observationnelles post-marketing. L'analyse des cas de décès met en exergue la nécessité de surveiller les patients durant les 3 heures post-injection. En l'absence de nouveau signal depuis 2 ans, le CRPV propose un retour à un suivi conventionnel de pharmacovigilance.

5-Conclusion et discussion du Comité technique de pharmacovigilance

La discussion a principalement concerné les cas de décès issus de l'alerte de la FDA, le syndrome post-injection et les troubles métaboliques. Suite à la présentation de ces données, le Comité technique a considéré qu'il ne ressortait pas de nouveau signal des données présentées. Le syndrome post-injection semble lié à la technique d'injection avec des symptômes qui s'apparentent à un surdosage en olanzapine. Cette mention est correctement précisée dans le RCP actuel. Des mesures de minimisation additionnelles sont mises en place par le laboratoire dans les centres de soin afin d'assurer la formation des professionnels de santé pratiquant les injections. Concernant le risque de troubles métaboliques, il a été précisé que la notification spontanée pouvait difficilement donner des informations complémentaires à ce stade. Il a donc été décidé d'attendre les résultats des études observationnelles post-marketing prévus en 2015 et 2016.

Ainsi le Comité technique a conclu à la nécessité de maintenir le suivi national de pharmacovigilance avec une nouvelle présentation en Comité Technique dans deux ans (notamment concernant les troubles métaboliques, le syndrome post-injection et les cas de décès) et après l'obtention des résultats finaux de l'étude observationnelle F1D-MC-B034, sous réserve de l'absence de nouveaux éléments issus de la notification spontanée et de l'évaluation des rapports périodiques de sécurité (PSUR).

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

Nom du dossier	Suivi national de pharmacovigilance : ELLAONE® (ulipristal)	
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 Lyon	
Critères de passage		
	Analyse des données de sécurité	
	<i>Retour du réseau de pharmacovigilance</i>	
Références documentaires		
Rapport d'expertise et présentation du CRPV de Lyon		
<u>1-Introduction</u>		
	PRINCEPS	
Nom commercial	EllaOne®	
DCI	Ulipristal acétate (UPA)	
Forme pharmaceutique et dosage	Comprimés de 30 mg	
Classe pharmacologique	Code ATC : G03AD02 Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale, contraceptifs d'urgence	
Indication(s)	Contraception d'urgence dans les 120 heures (5 jours) suivant un rapport sexuel non protégé ou en cas d'échec d'une méthode contraceptive.	
Condition de prescription et de délivrance (France)	Disponible uniquement sous prescription médicale, liste I	
Procédure d'enregistrement	Procédure centralisée (Rapporteur/Co-rapporteur : Pays-Bas/Suède)	
Titulaire d'AMM / Exploitant	Laboratoire HRA Pharma	
Date d'obtention de l'AMM	15 mai 2009	
Mesure de minimisation	Plan de Gestion de Risque (PGR) européen depuis le 15 mai 2009 comportant un registre des grossesses	
Date de commercialisation en France	01 octobre 2009	
Pays commercialisant la spécialité	32 pays (au 14 mai 2012)	
<p>Ellaone® (acétate d'ulipristal ou UPA) est un modulateur synthétique sélectif des récepteurs de la progestérone, actif par voie orale. Le mécanisme d'action primaire consiste en l'inhibition ou le retard d'ovulation, les effets sur l'endomètre dose-dépendants restant controversés. Ellaone® fait l'objet d'un PGR européen qui comporte notamment un registre des grossesses sous forme d'un portail internet dédié. En parallèle de ce PGR, un suivi national de pharmacovigilance a été ouvert en janvier 2010.</p>		

2-Méthode

2.1-Données de pharmacovigilance :

Ce rapport présente les données de pharmacovigilance disponibles au niveau national (du 01/10/2009 au 14/05/2013) et dans le monde (analyse des PSUR disponibles au 14/05/2012).

L'analyse repose sur :

- Les données fournies par le Laboratoire HRA Pharma (6 rapports de suivi national, les fiches CIOMS et les chiffres de vente de UPA en France sur la période mai 2012-mai 2013) ; le dernier PSUR disponible (PSUR 6, période du 15/11/2011 – 14/05/2012) ; les chiffres de vente présentés dans les PSUR 1 à 6 ; les chiffres de vente de UPA dans le monde sur la période mai 2012-mai 2013 ;
- L'interrogation de la base nationale de pharmacovigilance sur ulipristal.
- La recherche bibliographique réalisée dans PubMed® sur le terme "ulipristal" sur la période 01 mai 2012 – 31 mai 2013.

2.2-Classification des cas de grossesses

Pour l'analyse des cas de grossesse survenue sous EllaOne®, la classification retenue par le rapporteur est la suivante :

-Les échecs thérapeutiques potentiels ou avérés avec respect du schéma d'administration, quel que soit le moment du cycle ;

❖ Avérés:

- ET confirmation de l'absence de grossesse au moment de la prise

❖ Potentiels :

- ET absence d'information pour éliminer une grossesse débutée /cycle précédent ou avant la prise d'UPA au cours du cycle
- OU datation a posteriori suggérant une grossesse déjà débutée au cours du cycle concerné

-Les mésusages qui correspondent au non respect du schéma d'administration ou à l'existence d'une grossesse en cours au moment de la prise, facilement vérifiable ;

-Les inclassables, c'est-à-dire les cas pour lesquels l'information était insuffisante pour permettre de les classer dans les cas de mésusage ou d'inefficacité ainsi que le cas de prise d'Ellaone® au cours du cycle suivant des fausses règles.

3-Résultats

3.1-Données de pharmacovigilance en France :

Depuis la commercialisation de EllaOne®, 102 cas de pharmacovigilance dont 37 graves, ont été rapportés. Parmi les 37 cas graves, 36 sont des cas de grossesse constatée après la prise d'Ellaone® et un cas correspond à un accident vasculaire cérébral ischémique.

L'analyse des 36 cas de grossesse sous EllaOne® a permis de les classer en

- ❖ Echecs thérapeutiques potentiels (n=9) ou avérés (n=1)
- ❖ Mésusages : non respect du schéma d'administration (n=2) ou grossesse en cours facilement vérifiable (n=4)
- ❖ Inclassables : information insuffisante (n=19) ou prise d'EllaOne® après fausses règles (n=1)

L'évolution de ces grossesses est la suivante :

Evolution des grossesses enregistrées depuis le 01/10/2009 en France	Nombre de cas
ITG (trisomie)	1
IVG	8
GEU	1
Fausse couche	1
Inconnue	17
En cours	6
Naissance normale	2

3.2 Données de pharmacovigilance au niveau mondial:

Depuis sa commercialisation en mai 2012, 177 cas graves ont été rapportés, dont 172 correspondent à une exposition pendant la grossesse. Ils sont répartis de la façon suivante :

- ❖ 69 cas d'inefficacité avérée du traitement
- ❖ 11 cas de prise accidentelle durant la grossesse
- ❖ 92 cas de grossesses inattendues sans information sur le statut de la grossesse lors de la prise

L'évolution de ces grossesses est la suivante :

Evolution de la grossesse	Nombre de cas
Naissances normales	11
IVG	53
Avortements spontanés	10
En cours	38
Perdus de vue	60

L'analyse des six premiers PSUR permet également de retenir l'absence de cas d'effet indésirable notifié parmi les risques potentiels du plan de gestion de risque et un taux d'inefficacité de la méthode de 0,02% (versus 1,01 à 2,36% dans les essais cliniques)

3.3 Données d'utilisation

Le nombre de boîtes vendues par mois a augmenté régulièrement depuis la mise sur le marché français. Cependant, l'estimation du nombre de traitement d'Ellaone® pris annuellement est très inférieur à la population cible annuelle potentielle de 4 400 000 femmes.

4-Conclusion et proposition du rapporteur

Au total, l'analyse des données de sécurité en France ne met pas en évidence de signal particulier. Néanmoins, les données actuelles sur les grossesses exposées à Ellaone® sont encore très limitées.

Le rapporteur souhaite limiter le suivi national :

- à l'analyse des cas de mésusage définis par une utilisation hors indication ou hors du schéma d'administration préconisé et par une prise alors qu'une grossesse était en cours et facilement identifiable ;
- au suivi des grossesses exposées ;
- aux cas d'effets indésirables graves.

Par ailleurs, et comme demandé par le PRAC, il est fortement souhaité que le laboratoire HRA Pharma renforce les mesures mises en place sur le registre, la qualité de l'information et le suivi des grossesses exposées.

Ce suivi pourra être ajusté en cas de commercialisation en France de la spécialité Esmya® (ulipristal) dans l'indication « traitement préopératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer ».

5-Discussion et conclusion du Comité technique :

Le Comité technique insiste sur la nécessité de l'interrogatoire de la patiente par le prescripteur pour s'assurer de l'absence d'une grossesse existante avant le traitement par EllaOne®. Le médicament étant contre-indiqué en cas de grossesse, il est à noter que les mentions sur les modalités de la recherche d'une grossesse en cours figurent dans le RCP en section 4.4 en tant que Précaution d'emploi. L'obligation d'effectuer un test de grossesse avant la prescription d'Ellaone® ne constitue cependant pas une mesure obligatoire clairement mentionnée dans le RCP.

Le Comité technique approuve l'ensemble des propositions du rapporteur.

Le prochain PSUR est attendu pour le 3^{ème} trimestre 2013. Sous la forme d'un commentaire au rapporteur, la France devrait demander à la firme à cette occasion, un classement des cas de grossesses survenues malgré la prise d'EllaOne® similaire à celui qui a été adopté dans le cadre de ce suivi national (cf 2.2). Ce classement permettra notamment de distinguer au niveau mondial les grossesses survenues en raison d'un réel échec thérapeutique.

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

Nom du dossier	Résultats de la recherche des cas de thrombose sous COCs (contraceptifs oraux combinés) sur la base des données du PMSI (programme de médicalisation des systèmes d'information)
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 Lyon et Nancy
Références documentaires	
Etude COCs/ PMSI, présentation des CRPV de Lyon et Nancy	
L'étude a été réalisée à la demande de l'ANSM, suite à une demande de la Ministre de la Santé, qui souhaitait compléter les données de la Base Nationale de Pharmacovigilance avec les cas de thrombose survenus sous COCs, Diane® et Génériques via les informations disponibles dans le PMSI.	
La requête PMSI a été réalisée par les départements de l'information médicale de chaque CHU de rattachement des CRPV selon les critères suivants :	
<ul style="list-style-type: none"> • pathologie sévère indifféremment en diagnostic principal ou associé (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, embolie pulmonaire) ; • femmes de 15 à 49 ans dont la date de sortie du séjour hospitalier était comprise entre le 01 janvier et le 31 décembre 2012. 	
Tous les dossiers ont été consultés à la recherche d'une exposition (prise par la patient d'une contraception hormonale ou d'un médicament contenant de l'acétate de cyprotérone au moment de l'évènement). Les facteurs de risques artériels et veineux ont également été définis et recherchés.	
Pour chaque cas retenu, une fiche standardisée de recueil ,précisant l'âge, la taille et le poids de la patiente, la nature de l'évènement vasculaire, son évolution, la nature de l'exposition et les facteurs de risques associés, a été complétée et a fait l'objet d'un enregistrement dans la BNPV et dans une base dédiée à l'étude PMSI.	
L'analyse des 792 cas retenus a permis de mettre en évidence qu'une majorité des évènements survenus dans cette période étaient des embolies pulmonaires et des accidents vasculaires cérébraux et impliquaient des COC de 2 ^{ème} génération et 3 ^{ème} génération.	
Cinquante et un cas concernaient les spécialités DIANE et génériques. Les évènements vasculaires correspondaient également majoritairement à des accidents vasculaires cérébraux et des embolies pulmonaires.	
Cette étude collaborative a permis de confirmer les principaux facteurs de risques associés aux évènements thromboemboliques sous contraception hormonale : âge ≥ 40 ans, thrombophilie personnelle pour les accidents veineux et l'association âge ≥ 40 ans et tabac pour les accidents artériels.	
Les résultats feront l'objet d'une prochaine publication par les CRPV.	