

CT012014103  
09/01/2014  
Direction de la Surveillance  
Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance  
Dr. Patrick Maison

## Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012014103

Séance du mardi 9 décembre 2014 de 09h30 à 17h00 en salles 1, 2 & 3

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Michel ANDREJAK	Membre		X
Valérie GRAS-CHAMPEL	Suppléante	X	
Pascale LAINE-CESSAC	Membre	X	
Siamak DAVANI	Membre	X	
Marie-Blanche VALNET-RABIER	Suppléante		X
Françoise HARAMBURU	Membre		X
Ghada MIREMONT-SALAME	Suppléante	X	
Christian RICHE	Membre	X	
Antoine COQUEREL	Membre		X
Sophie FEDRIZZI	Suppléante	X	
Alain ESCHALIER	Membre		X
Chouki CHENAF	Suppléant	X	
Catherine SGRO	Membre/Suppléante du président	X	
Michel MALLARET	Membre	X	
Jacques CARON	Membre	X	
Marie-Laure LAROCHE	Membre	X	
Céline FRANCOIS	Interne	X	
Thierry VIAL	Membre/Président	X	
Marie-Josèphe JEAN-PASTOR	Membre	X	
Dominique HILLAIRE-BUYS	Membre	X	
Pierre GILLET	Membre		X
Lucie JAVOT	Suppléante	X	
Pascale JOLLIET	Membre		X
Gwenaëlle VEYRAC	Suppléante	X	
Milou-Daniel DRICI	Membre		X
Bernadette BALDIN	Suppléante	X	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre	X	
Thierry TRENQUE	Membre	X	
Eric BELLISSANT	Membre		X
Elisabeth POLARD	Suppléante	X	
Nathalie GUILLEMANT-MASSY	Membre	X	
Patrick MISMETTI	Membre		X
Marie-Noëlle BEYENS	Suppléante	X	
Martine TEBACHER-ALT	Membre	X	
Jean-Louis MONTASTRUC	Membre		X
Delphine ABADIE	Suppléante	X	
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	X	
Domitille DARNIS	Expert invité	X	
Hervé LE LOUET	Membre		X
Samy BABAI	Suppléant	X	
Agnès LILLO LE LOUET	Membre	X	
Faustine VIDIL	Expert invité	X	
Pirayeh DUFOUR-LAMARTINIE	Membre		X
Sixtine GINISTY	Suppléante	X	
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Membre		X
Sonia AMZAL	Suppléante	X	
Michel BIOUR	Membre		X
Joëlle MICHOT	Suppléante	X	
Françoise BAVOUX	Membre	X	
Laurence MOACHON	Expert invité	X	
Audrey MAURAND	Interne	X	
Gabrielle JONCHERE	Interne	X	
Roxane GOULAM	Interne	X	
Gabrielle ANSELEM	Interne	X	
Delphine CHAVADE	Expert externe invité pour le dossier Rotarix®/Rotateq® (représentant de la Haute Autorité de Santé)	X	
Emmanuel GRIMPEL	Expert externe invité pour le dossier Rotarix®/Rotateq® (représentant du comité technique des vaccinations)	X (par tél)	
Elisabeth NICAND	Expert externe invité pour le dossier Rotarix®/Rotateq® (représentant du comité technique des vaccinations)	X (par tél)	

Nom des participants		Statut	Présent	Absent /excusé
ANSM				
<b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>				
Patrick MAISON	Directeur		X	
Corinne FECHANT	Directeur adjoint		X	
Arnaud BATZ	Chargé de mission au PRAC		X	
Marie-Laure VEYRIES	Référent Information scientifique		X	
<b>Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance</b>				
Florence CARDONA-GIORDANO	Chef de Pôle		X	
Christelle DESITTER	Coordonnateur des réseaux de vigilance		X	
Dorothée DURAND	Evaluateur		X	
Nathalie GRENE-LEROUGE	Evaluateur		X	
Bich-Hang PHAM	Evaluateur		X	
Emilie VITTAZ	Coordonnateur des réseaux de vigilance		X	
Rym YODARENE	Evaluateur		X	
Morgane HERVE-BAZIN	Interne		X	
<b>Pôle Plateforme de réception et d'orientation des signaux</b>				
Mehdi BENKEBIL	Chef de Pôle		X	
Irène BIDAULT	Evaluateur		X	
Annabelle LECOMPTE-PAGE	Evaluateur		X	
Sylvie LEREBOURS	Evaluateur		X	
Dan BEZIZ	Interne		X	
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, NEPHROLOGIE</b>				
<b>Produits en Hématologie, Immunologie, Néphrologie</b>				
Emilie BRETON	Evaluateur		X	
Céline CHARTIER	Evaluateur		X	
<b>Produits en Oncologie, Radiopharmaceutique</b>				
Samantha AKAKPO	Evaluateur		X	
Liora BRUNEL	Evaluateur		X	
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE</b>				
<b>Produits Cardiovasculaire, Thrombose, Métabolisme</b>				
Lofti BOUDALI	Chef d'équipe Produits		X	
Solène VILLANOVA	Evaluateur		X	
Doreya KANDI	Evaluateur		X	
<b>Produits en Endocrinologie, Gynécologie, Urologie</b>				
Isabelle YOLDJIAN	Chef d'équipe Produits		X	

Nom des participants		Statut	Présent	Absent /excusé
ANSM				
Muriel ECHEMANN	Evaluateur		X	
Elise TOURNIEUX	Evaluateur		X	
Martin TRIBOUT	Evaluateur		X	
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS</b>				
<b>Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie</b>				
Laura ANDREOLI	Evaluateur		X	
Carine CONDY	Evaluateur		X	
Marie PAREL	Evaluateur		X	
<b>Produits Antalgie, Rhumatologie, Pneumologie, ORL, Stomatologie et Ophtalmologie</b>				
Souad FAIDI	Evaluateur		X	
Angélique GANI	Evaluateur		X	
Marie-Caroline PESQUIDOUS	Evaluateur		X	
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES</b>				
Caroline SEMAILLE	Directeur		X	
<b>Produits en Maladies Infectieuses</b>				
Ingrid CHAU	Evaluateur		X	
Sophie CHOULIKA	Evaluateur		X	
Aurélié VITORES	Evaluateur		X	
<b>Produits en Dermatologie, hépato-gastroentérologie et Maladies métaboliques rares</b>				
Nathalie DUMARCET	Chef d'équipe Produits		X	
Dina SANCTUSSY	Evaluateur		X	
Elodie SOLE	Evaluateur		X	
Violaine VERMILLARD	Evaluateur		X	
<b>DIRECTION DES THERAPIES INNOVANTES, DES PRODUITS ISSUS DU CORPS HUMAIN ET DES VACCINS</b>				
<b>Vaccins, Médicaments dérivés du sang</b>				
Alexis JACQUET	Evaluateur		X	
<b>DIRECTION DE LA STRATEGIE ET DES AFFAIRES INTERNATIONALES</b>				
Mahmoud ZUREIK	Directeur		X	
<b>Pôle épidémiologie des produits de santé</b>				
Aurore TRICOTEL	Evaluateur		X	
Kim BOUILLON	Evaluateur		X	
Marion BERTRAND	Evaluateur		X	
Magalie LEMAITRE	Evaluateur		X	

## Gestion des conflits d'intérêt

Madame LILLO LE LOUET n'a pas participé à la présentation ni aux délibérations relatives au suivi national de pharmacovigilance des vaccins ROTARIX® et ROTATEQ® en raison de l'existence d'un lien de type 2.

Madame JEAN PASTOR n'a pas participé à la présentation ni aux délibérations relatives au Suivi de pharmacovigilance des anticoagulants oraux directs en raison de l'existence d'un lien de type 2.

Aucune autre situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée au cours de la séance du Comité technique de Pharmacovigilance du 09 décembre 2014.

Sujets abordés	Avis EU nécessaire avant publication
<p><b><u>1. Introduction</u></b></p> <p>Adoption du compte-rendu du 21 octobre 2014 - CT01204093</p>	
<p><b><u>2. Dossiers Produits – Substances (National)</u></b></p> <p>2.1 Révision du B/R des spécialités à base d'isotrétinoïne (voie systémique)</p> <p>2.2 Suivi de pharmacovigilance des anticoagulants oraux directs - <u>point semestriel</u> : PRADAXA® (Dabigatran) XARELTO® (Rivaroxaban) - <u>Bilan cumulatif depuis la commercialisation</u> : ELIQUIS® (Apixaban)</p> <p>2.3 Suivi national de pharmacovigilance des vaccins ROTARIX® et ROTATEQ®</p>	<p>Pour adoption</p> <p>Pour avis</p> <p>Pour avis</p> <p>Pour avis</p> <p>Non</p>
<p><b><u>3. Tour de Table</u></b></p> <p>3.2 Retour d'information sur l'étude concernant l'impact de la modification des méthodes de contraception en France sur la survenue d'embolie pulmonaire chez les femmes de 15 à 49 ans</p> <p>3.3 <u>Questions diverses</u> :</p> <p>REMICADE® : présentation de la RTU</p>	<p>Pour information</p> <p>Pour information</p>

## Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier</b>	<b>Révision du B/R des spécialités à base d'isotrétinoïne (voie systémique)</b>
Dossiers Produits – Substances (National)	
Direction en charge du dossier	Direction INFHEP
<b>Références documentaires</b>	
Rapport et présentation de l'ANSM	

	Médicaments avec AMM et commercialisés	
<b>Nom commercial</b>	Curacné®	Procuta® Contraacné® Anétrait®
<b>DCI</b>	Isotrétinoïne	
<b>Forme pharmaceutique</b>	Capsule molle 5, 10, 20, 40 mg (selon les spécialités)	
<b>Classe pharmacologique</b>	Préparations anti-acnéiques à usage systémique	
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Reconnaissance Mutuelle	Procédure Nationale
<b>Titulaire de l'AMM</b>	Pierre Fabre	Expanscience Bailleul-Biorga Arrow Génériques
<b>SMR</b>	Important	

### **1. Introduction**

L'isotrétinoïne est indiquée dans «*les acnés sévères (telles que acné nodulaire, acné conglobata ou acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives) résistantes à des cures appropriées de traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique*». La posologie actuellement recommandée dans le RCP est de 0.5 à 1 mg/kg/j.

Roaccutane®, première spécialité à base d'isotrétinoïne, a été commercialisé en France par le laboratoire ROCHE en 1984 ; L'autorisation de mise sur le marché (AMM) de ce produit a été abrogée en août 2010 pour raisons commerciales. il ne reste donc plus sur le marché que des spécialités génériques.

Cette substance active a fait l'objet d'une révision de son rapport bénéfice/risque dans le cadre du programme systématique de révision/réévaluation des anciennes AMM.

### **2. Méthodologie**

L'évaluation du bénéfice/risque s'est basée sur :

- les données de l'AMM et une revue de la littérature (données d'efficacité)
- les données issues de la BNPV, des PSURs et de la littérature (données de sécurité)
- les études réalisées par l'ANSM ou à la demande de l'ANSM.

### **3. Résultats**

#### **Données d'utilisation de l'isotrétinoïne en France entre 2007 et 2012 :**

Une étude menée sur l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires de l'Assurance maladie (EGB) concernant le respect de l'indication en seconde ligne (prescription après échec à 3 mois d'antibiothérapie orale bien conduite), montre qu'en 2013, seulement 46% des médecins prescrivent l'isotrétinoïne conformément à l'indication de l'AMM et aux recommandations de l'ANSM.

#### **Données d'efficacité :**

A ce jour, aucune nouvelle donnée d'efficacité ne remet en cause le bénéfice des spécialités à base d'isotrétinoïne dans l'indication actuelle.

Cependant la pratique clinique des dermatologues fait état de l'utilisation de faibles doses notamment

à l'initiation et au cours du traitement avec une même efficacité, et une tolérance qui semble meilleure.

Toutefois, la littérature ne retrouve pas de démonstration formelle et robuste de cette pratique, permettant de modifier le schéma posologique de l'AMM. Une information dans le RCP existe déjà sur la possibilité de réduire la dose d'isotrétinoïne en cas de poussées aiguës d'acné en cours de traitement, cette réduction de doses pourrait également se faire en début de traitement.

#### **Données de sécurité d'emploi :**

Concernant le profil de sécurité, deux problématiques majeures persistent : le risque tératogène et le risque de troubles psychiatriques.

Les données issues de la notification spontanée entre 1987 et 2011, rapportent 741 grossesses exposées pendant la période à risque tératogène (c'est-à-dire celles dont la conception avait eu lieu avant le début du traitement par isotrétinoïne, pendant le traitement par isotrétinoïne ou moins de 30 jours après son arrêt), avec 11 cas de naissances avec malformations et 11 interruptions médicales de grossesse pour malformations. Malgré les mesures successives mises en place, les données de pharmacovigilance montrent que la survenue de grossesses est toujours une problématique actuelle. De plus, une étude pharmaco-épidémiologie menée en France sur les données de l'EGB entre 2007 et 2013 met en évidence que les tests de grossesse ne sont pas réalisés de façon conforme avec les exigences du Plan de Prévention des Grossesses (PPG), en termes de délais par rapport à la prescription et la délivrance de l'isotrétinoïne. Ainsi à l'instauration du traitement, 37% des femmes en âge de procréer n'ont pas eu de test de grossesse plasmatique (63% si le traitement est initié par un médecin généraliste versus 32% si le traitement est initié par un dermatologue).

Depuis 1989, les effets indésirables psychiatriques (dépression, tentative de suicide, suicide) font également l'objet d'une surveillance.

En France, depuis le début de la commercialisation de l'isotrétinoïne, des cas de suicides et de tentatives de suicide sont rapportés. A ce jour, les données disponibles dans la littérature restent discordantes sur le lien entre l'exposition à l'isotrétinoïne et la survenue de troubles psychiatriques.

#### **4. Conclusions**

A ce jour, au vu de ces données disponibles, le bénéfice de l'isotrétinoïne dans l'indication autorisée demeure établi à condition de renforcer les mesures de minimisation du risque. Les mesures suivantes sont proposées :

- Restriction des conditions de prescription et de délivrance : prescription initiale par les dermatologues
- Campagne de communication avec pour messages clés le traitement de 2<sup>nde</sup> ligne, risque tératogène, PPG, suivi du profil de risque (en particulier auprès des pharmaciens d'officine)
- Mise en place d'un Plan de Gestion des Risques pour une surveillance du profil de sécurité de l'isotrétinoïne (PPG intégré dans le PGR)
  - o Courrier de liaison dermatologue et professionnels de santé (gynécologue, médecin généraliste) sur les risques et le suivi biologique
  - o Ajout d'un feuillet dans le carnet-patient pour le suivi à l'arrêt du traitement (tests de grossesse)
  - o Ajout dans le guide prescripteur de l'échelle ADRS comme outil d'aide au dialogue entre le prescripteur et le patient.
- Modification de la taille de police de la DCI (même taille entre la DCI et le nom de spécialité) : sur le conditionnement et les documents de minimisation du risque
- Etude d'impact des nouvelles mesures de minimisation du risque

Le Comité technique est favorable aux mesures proposées. Néanmoins, l'absence de visite médicale auprès des médecins, par les laboratoires génériqueurs a été soulignée ainsi que l'importance de la communication auprès des pharmaciens d'officine.

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



<b>Nom du dossier</b>	<b>Suivi de pharmacovigilance des anticoagulants oraux directs</b> - <b>point semestriel :</b> PRADAXA® (Dabigatran) XARELTO® (Rivaroxaban) - <b>Bilan cumulatif depuis la commercialisation :</b> ELIQUIS® (Apixaban)
-----------------------	---

Dossiers Produits – Substances (National)

Direction en charge du dossier Direction CARDIO

CRPV en charge du dossier CRPV d'Angers et Paris HEGP

### Références documentaires

Rapport et présentation du CRPV d'Angers et Paris HEGP

### Suivi national de la spécialité PRADAXA® (dabigatran)

<b>Nom commercial</b>	PRADAXA®
<b>DCI</b>	Dabigatran inhibiteur direct, sélectif et réversible du facteur IIa actif par voie orale
<b>Indications :</b>	- prévention de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) après chirurgie orthopédique (CO) - Extension d'AMM en aout 2011 : prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale (FA) non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque - Extension d'AMM en juin 2014 : traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récives de TVP et d'EP chez l'adulte
<b>Forme pharmaceutique</b>	gélules
<b>Classe pharmacologique</b>	Agent antithrombotique
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Centralisée (Danemark rapporteur)
<b>Date d'AMM</b>	Mars 2008
<b>Date de commercialisation</b>	15/12/2008
<b>Titulaire de l'AMM</b>	Boehringer Ingelheim
<b>SMR</b>	Important

#### 1. Introduction

Conformément à l'avis du comité technique de pharmacovigilance du 12 novembre 2013, un suivi sous un format semestriel et centré sur l'analyse des cas graves et d'indicateurs prédéfinis est présenté.

Il s'agit de la 5<sup>ème</sup> présentation du suivi national du Pradaxa®, portant sur la période du 01/03/2014 au 31/08/2014.

#### 2. Matériel et Méthode

- Prise en compte de tous les cas français graves (excluant les cas médicalement significatifs) issus de la notification spontanée rapportés aux laboratoires Boehringer-Ingelheim et aux CRPV, avec recherche des doublons,
- Période du suivi : 01/03/2014 au 31/08/2014
- Définitions des effets hémorragiques et des événements thromboemboliques (ETE) majeurs comparables à celles utilisées dans les essais cliniques et lors des précédents suivis,
- Indication médicale (FA), chirurgicale, inconnue.
- Estimation de la fonction rénale selon les données disponibles MDRD (créatininémie, Cockcroft ou MDRD) ;
- Evaluation du mésusage en trois catégories : avéré, absent, inévaluable.
- Estimation des taux de notification spontanée en fonction de l'indication.

### 3. Résultats et Discussion

Au cours de cette période de suivi, un total de 224 cas graves a été retenu et analysé, dont 196 cas notifiés aux CRPV et 28 au laboratoire. Ces cas concernent 111 femmes et 112 hommes, d'âge moyen 79 ans +/- 9,6 ans. Un mésusage avéré a été retrouvé dans 27 cas (11,6%) (concernant 18 fois la posologie, 4 fois l'indication, 3 fois la fonction rénale, une fois la durée, et un surdosage volontaire). L'évaluation du mésusage reste difficile en raison de données manquantes (indication inconnue dans 27 cas, posologie inconnue dans 20 cas et fonction rénale inconnue dans 94 cas).

Le rapporteur souligne que ces patients traités par dabigatran dans la vie réelle et qui présentent un effet indésirable ont en moyenne 10 ans de plus que les patients de l'étude de phase III (RELY).

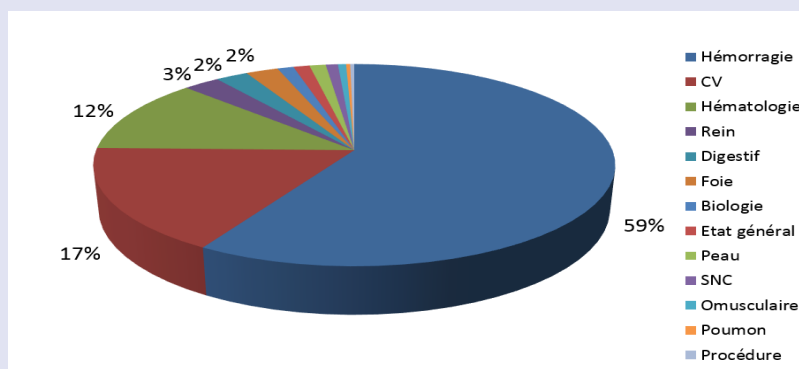
Les indications sont médicales en très grande majorité (191/224) (85,3%) : 168 fibrillation atriale (FA), 16 autre « trouble du rythme/arythmie », 5 cas hors AMM.

Dans 6 cas, on retrouve des indications chirurgicales (2,7%). Enfin on retrouve 27 cas dont l'indication est inconnue (12%).

#### Décès

Au total, 32 cas de décès ont été rapportés sur la période considérée (12% du total), dont 29 dus à un accident hémorragique, 1 décès par accident ischémique, 1 décès inexpliqué, un par atteinte hépatique, 9 avec un autre médicament suspect.

La répartition des effets indésirables par classe organe est la suivante : majorité d'effets hémorragiques (59%) puis viennent les effets thromboemboliques (17% avec diminution du nombre de cas rapportés), puis les effets hématologiques 12% ; les effets hépatiques représentent 2% des effets de ce suivi.



#### Effets hémorragiques :

Au total 161 cas d'accidents hémorragiques ont été identifiés (72%), parmi lesquels 99 hémorragies majeures.

Parmi les accidents hémorragiques, 140 surviennent dans des indications médicales (86%) et 5 dans des indications chirurgicales, 14 cas avaient une indication inconnue.

L'âge moyen des patients était de 79,8 ans +/- 9 ans.

Parmi ces cas, on retrouve 38 cas avec 46 autres médicaments listés : antiagrégant (19), inhibiteur de recapture de la sérotonine (IRSS) (5), héparine/anticoagulant (6), amiodarone (8), autres (8).

Il y a peu de mésusage, 2 cas avec une indication hors AMM, 15 cas avec une posologie conforme mais posologie non adaptée (posologie abaissée à 220 ou 150 mg/jour), 2 cas avec une indication conforme mais patients ayant une insuffisance rénale (clairance inférieure à 30 ml/min).

Les hémorragies digestives restent majoritaires (36%) mais les localisations cérébrales des hémorragies augmentent (28%) ; il s'agit probablement d'un biais de notification en raison de leur caractère de gravité.

#### Effets thromboemboliques :

Au total, 37 cas d'accidents thromboemboliques ont été notifiés sur cette période, dont 33 majeurs.

Parmi ces cas, 20 accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques dont 4 avec une transformation hémorragique et 4 accidents ischémiques transitoires (AIT).

Parmi ces cas, 27 (73%) sont rapportés dans des indications médicales et 1 cas dans des indications

chirurgicales, 8 cas ont été rapportés sans indication connue. L'âge moyen des patients était de 74,5 ans +/- 12 ans. 7 cas ont été rapportés avec la prise concomitante d'un autre médicament. Une possible interaction pharmacodynamique a été rapportée pour 3 cas.

Un mésusage avéré est identifié dans deux cas (1 cas hors AMM et un cas de posologie non adaptée).

#### Autres effets graves d'intérêt

- Effets hépatiques: 6 cas

L'indication est connue dans la moitié des cas. Parmi ces 6 cas, il y a deux atteintes biologiques documentées dans un contexte de décompensation cardiaque et une atteinte fulminante non documentée. Le rapporteur a par ailleurs fait une revue de l'ensemble des atteintes hépatiques sous dabigatran depuis sa commercialisation, en raison de la notification d'un décès dans un contexte de défaillance hépatique, et parce que ce point fait partie du PGR. Un total de 94 dossiers graves d'atteinte hépatique est recensé depuis le début de la commercialisation de Pradaxa® en France, se répartissant en : 46 atteintes cytolytiques, l'évolution est inconnue dans 16 cas ; 18 atteintes mixtes, puis 15 anomalies biologiques non caractérisées et 9 atteintes cholestatiques. Deux décès ont été enregistrés, pour lesquels le lien de causalité avec le Pradaxa® est difficile à établir.

- Atteintes rénales : 4 cas dont 3 régressifs à l'arrêt.
- 4 anémies isolées, 3 effets cutanés, 3 effets digestifs.

#### ➤ **Taux de notification :**

Le calcul des taux de notification est fait, comme pour chaque suivi, à partir des données de vente fournies par le laboratoire (nombre de boîtes). Etant donné que la posologie de 220 mg/jour peut correspondre à une posologie de chirurgie orthopédique ou de fibrillation atriale, le calcul de la part respective de ces deux indications est difficile, le laboratoire ne disposant pas d'un échantillon représentatif de ventes en France. Le rapporteur a considéré que la part de chirurgie orthopédique restait fixe au cours du temps et que donc les ventes restantes concernaient l'indication FA. Le rapporteur précise que cette méthode de calcul n'est pas satisfaisante car les ventes diminuant légèrement, il semble plus probable que la baisse ou la stagnation concerne plus la part de chirurgie orthopédique que celle de la fibrillation auriculaire (FA).

Avec ces réserves, le rapporteur observe que le taux de notification pour tous les types d'effets (effets graves, hémorragies, hémorragies majeures et événements thrombo-emboliques majeurs) baisse par rapport aux deux derniers suivis, quelle que soit l'indication, puisque les notifications ont diminué.

#### ➤ **Bibliographie :**

- Développement d'un anticorps pour la neutralisation rapide du dabigatran étéxilate : idaricizumab.

la phase III est lancée dans 500 centres dans 35 pays qui vont recruter 200 à 300 patients d'ici 2017, l'anticorps provoque une réversion immédiate, totale et durable avec une bonne tolérance.

- Méta-analyse des effets hépatiques rapportés au cours des essais cliniques : pas d'élévation du risque d'atteinte hépatique avec tous les anticoagulants oraux directs.

Cette méta-analyse des essais cliniques, publiée dans Heart, 2014 n'a pas montré d'élévation du risque hépatique avec tous les anticoagulants oraux.

- Etude dans la base Medicare comparant warfarine et dabigatran en termes d'AVC, d'hémorragie cérébrale, digestive et d'infarctus.

Les résultats relatifs aux risques à type d'AVC, d'infarctus et d'hémorragie digestives sont compatibles à ceux des deux études NACORA et NACORA-switch.

#### Place des registres dans le suivi national :

Le rapporteur a souhaité présenter 4 programmes de recherche autour de l'utilisation des anticoagulants oraux directs (3 PHRC et un registre national) :

- PRESAGE-ACO a pour but d'évaluer le risque des anticoagulants en vie réelle chez les patients de plus de 80 ans, les CRPV sont partenaires à part entière, l'e-CRF a été développé pour que les effets indésirables soient directement envoyés aux CRPV.

- SACHA, PHRC 2012, étude observationnelle des hémorragies graves sous anti-thrombotiques incluant les ACO, dont les AOD : il est clairement mentionné que la notification est obligatoire aux CRPV. En

pratique, la transmission aux CRPV ne semble pas être systématique. En effet, ni le CROV de Tours et de Nantes, centres inclus dans ce projet, ne reçoivent d'observations

- PEAGE, PHRC 2012, vient d'être mis en place. C'est une étude pharmaco-épidémiologique du traitement de l'embolie pulmonaire chez les patients de plus de 75 ans. Les événements ne sont pas à déclarer, mais le promoteur souhaite tout de même notifier les accidents hémorragiques.
- GIHP-NACO ; registre national coordonné par le professeur Albaladejo et visant à suivre les accidents hémorragiques mais aussi les modalités de prise en charge des gestes invasifs, (chirurgie). Il semblerait prévu d'adresser un bilan annuel des déclarations à SACHA et PEAGE.

Le rapporteur souhaite souligner que, alors qu'il est demandé aux CRPV d'augmenter le recueil des effets indésirables médicamenteux, dans une période de restriction budgétaire, le financement de projets par les autorités de santé sans que la déclaration des effets indésirables recueillis par ces mêmes projets soit obligatoire et systématique constitue une aberration pour le système national. Dans le cas des anticoagulants oraux, il existe ainsi des centaines de cas d'effets indésirables non déclarés au système national de Pharmacovigilance sous couvert de projets financés par des fonds publics. Le Comité technique déplore également cette situation.

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

Les conclusions du rapporteur sont :

- un taux de notification en baisse car il y a une stabilisation des ventes et nette baisse des notifications,
- peu de mésusage avéré,
- pas de nouveau signal en termes d'effet indésirable mais une augmentation relative du nombre d'hémorragies cérébrale et d'AVC ischémique

Les registres de suivi de pharmacovigilance ont été discutés et l'attention de l'ANSM a été attirée sur le fait qu'il est nécessaire de prendre des mesures pour coordonner le flux des effets indésirables vers les CRPV. L'objectif est de déclarer au système national de Pharmacovigilance tous les effets indésirables issus de ces études.

#### **Suivi national de la spécialité Xarelto® (Rivaroxaban)**

<b>Nom commercial</b>	XARELTO®
<b>DCI</b>	Rivaroxaban inhibiteur direct du facteur Xa, hautement sélectif, compétitif, réversible, actif par voie orale
<b>Indications</b>	- prévention des accidents thromboemboliques dans les suites d'une chirurgie pour pose de prothèse totale de hanche ou de genou - Extension d'AMM en 2012 : -prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs de risque - traitement de la thrombose veineuse, de l'embolie pulmonaire et de leur récurrence
<b>Forme pharmaceutique</b>	Comprimé pelliculé
<b>Classe pharmacologique</b>	Agent antithrombotique
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Centralisée (Suède rapporteur)
<b>Date d'AMM</b>	2008
<b>Date de commercialisation</b>	06/05/2009
<b>Titulaire de l'AMM</b>	Bayer Healthcare
<b>SMR</b>	Important

#### **1. Introduction**

Conformément à l'avis du comité technique de pharmacovigilance du 12 novembre 2013, un suivi sous

un format semestriel et centré sur l'analyse des cas graves et d'indicateurs prédéfinis est présenté.

Il s'agit du cinquième bilan du suivi national du Xarelto®, portant sur la période du 01/03/2014 au 31/08/2014

## 2. Matériel et méthode

- Prise en compte de tous les cas français graves (excluant les cas médicalement significatifs) issus de la notification spontanée et rapportés au laboratoire BAYER et aux CRPV ;
- Recherche des doublons ;
- Période de suivi : 01/03/2014 au 31/08/2014 ;
- Définitions des effets hémorragiques et des ETE majeurs comparables à celles utilisées dans les essais cliniques ;
- 3 grands groupes d'indication : chirurgicale, médicale et inconnue ;
- Évaluation de la non-conformité d'utilisation (mésusage et erreur) en 3 grandes classes : avérée, absente, inévaluable
- Estimation des taux de notification spontanée en fonction de l'indication.

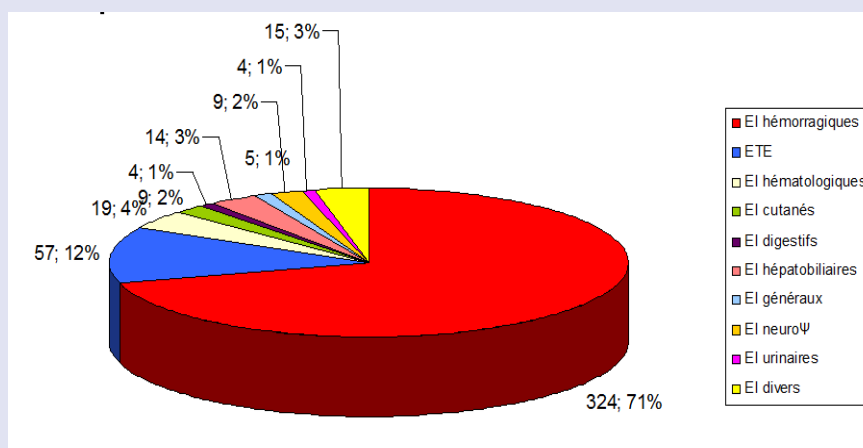
## 3. Résultats

Sur cette période de suivi, 442 cas graves ont été rapportés, dont 369 notifiés aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et 73 notifiés au laboratoire (BAYER). Le nombre de cas notifiés a diminué par rapport au dernier suivi où le nombre total de cas déclarés était de 558 cas. Ces cas concernent 230 femmes et 212 hommes, avec un âge moyen de 74 +/- 14 ans. La non-conformité a pu être évaluée chez 143 patients. Elle est avérée chez 57 patients, absente chez 86. Chez 19 patients, la non-conformité n'expliquait pas la survenue de l'effet indésirable. Pour 409 cas (93%), l'indication du rivaroxaban était médicale : 269 cas dans la fibrillation atriale (FA), 89 dans la thrombose veineuse profonde (TVP) ou embolie pulmonaire (EP), 12 indications hors AMM et 43 indications inconnues. Pour 22 cas (5%), l'indication était chirurgicale dont 4 indications hors AMM et 5 inconnues. Enfin, l'indication est totalement inconnue dans 11 cas (2%).

### Décès

Au total, 70 cas de décès ont été rapportés sur la période considérée (16% du total) dont 60 dus à l'effet indésirable. Ces décès sont survenus à l'occasion d'un AVC ischémique (3), d'un accident hémorragique (64) ou étaient inattendus et inexplicables chez 5 patients.

La figure ci-dessous schématise la répartition des effets indésirables par SOC. Les accidents hémorragiques (71% du total) sont les plus nombreux. Les accidents thrombo-emboliques ne représentent que 12% (diminution du nombre de cas rapportés), les effets hématologiques 4% et les effets hépatiques 3%.



### Effets hémorragiques :

Au total 324 accidents hémorragiques ont été identifiés, parmi lesquels 232 majeurs. Parmi ces cas, 306 sont survenus dans des indications médicales (95%) et 11 dans des indications chirurgicales (3%). L'âge moyen des patients était de 75 ans +/- 13 ans et le sex ratio de 1.

Parmi ces cas, on retrouve 24% d'interaction médicamenteuse pharmacodynamique avérée et 30%

d'interaction pharmacocinétique possible.

Une non-conformité d'utilisation avérée en lien avec la survenue de l'effet indésirable a été retrouvée dans 38 cas (24%), dont 11 indications hors AMM, 6 cas où la posologie est à 20mg/j alors que la clairance est entre 15-49 ml/min (insuffisance rénale modérée), 4 cas de switch non conforme, 1 cas de posologie à 30 mg/j pendant une durée supérieure à 21 jours, 1 cas de posologie excessive à 110 mg par erreur de prescription, 2 cas où la durée du traitement est supérieure à 35 jours pour une prothèse totale de hanche. A noter que quelques patients cumulent plusieurs critères de mésusage.

La localisation des hémorragies est majoritairement le SNC (30%) et la sphère digestive (21%). La prédominance des localisations neurologiques sur les localisations digestives est probablement due à un biais de notification.

#### Effets thrombo-emboliques

Au total, 57 accidents thrombo-emboliques ont été notifiés sur cette période, dont 49 majeurs. Parmi ces cas, 51 (90%) sont rapportés dans des indications médicales et 5 cas dans des indications chirurgicales (12%). L'âge moyen des patients était de 68 ans +/- 17 ans et le sex ratio de 0,8.

Une possible interaction pharmacodynamique en lien avec un traitement concomitant par contraceptif oral combiné et 2 interactions pharmacocinétiques (inducteurs) ont été observées.

La prescription d'une posologie insuffisante au regard de la fonction rénale et pouvant expliquer la survenue de l'effet thrombo-embolique a été mise en évidence dans un cas

#### ➤ **EI graves d'intérêt:**

##### -Effets hépatiques

Sur la période considérée, 14 cas d'évolution favorable ont été rapportés et 50 cas depuis la commercialisation. Outre les effets biologiques, ont été notamment rapportés, en cumulé, 9 cytolyses, 6 cholestases, 3 hépatites mixtes, 1 hépatite subfulminante. Le délai de survenue est inférieur à 3 mois chez 30 patients et l'imputabilité a été jugée au moins plausible dans 6 cas.

Trois des cas sont publiés dans la littérature.

- Thrombopénie : 3 cas dont un seul avec une imputabilité plausible avec kétoprofène co-suspect, et un cas publié avec rechallenge positif.

Le risque de thrombopénie va être ajouté au RCP.

- Effets rénaux : 2 insuffisances rénales (IR) aiguës, une IR aggravée, un cas de néphropathie interstitielle aiguë sur IR chronique ont été rapportés dans la période

- Effets cutanés sévères : un nouveau cas de DRESS (3 au total depuis le début de la commercialisation), 2 vascularites, un purpura vasculaire.

49 cas cumulés de vascularites ont été analysés dans le periodic benefit risk evaluation report (PBRER) 11 et 19 nouveaux cas dans le PBRER 12.

- Pneumopathie interstitielle : pas de cas sur la période, l'alerte japonaise ne se confirme pas.

#### ➤ **EI observés au cours de la grossesse et de l'allaitement :**

Dans ce suivi, 2 nouvelles fausses couches, deux naissances vivantes sans malformation ont été enregistrés. Le cas d'un enfant né vivant sans malformation, ni pathologie néonatale après une exposition in utero jusqu'à 19 semaines d'aménorrhée a été publié.

#### Taux de notification

Les taux de notification sont globalement en baisse dans les indications chirurgicales comme dans les indications médicales.

### **4. Conclusion du rapporteur**

- Les effets graves rapportés dans cette période du suivi national de rivaroxaban sont superposables à ceux recueillis dans la période précédente.
- Les effets hémorragiques sont les plus nombreux. Ils sont majeurs dans 72% des cas. Les accidents hémorragiques du SNC sont plus fréquemment notifiés que les hémorragies digestives vraisemblablement du fait d'un biais de notification (déclaration préférentielle des effets les plus graves). Chez 24% des patients évaluables, il a été possible de mettre en évidence une non-conformité avérée susceptible d'expliquer la survenue de l'EI hémorragique et chez 24% une association à un autre médicament susceptible d'agir sur l'hémostase.
- Les effets hépatiques et les thrombopénies vont faire l'objet d'une modification du RCP
- Les effets rénaux et les vascularites ne sont pas considérés au niveau européen comme des EI validés et continuent d'être étroitement surveillés.
- Les taux de notification sont globalement en baisse.

## Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité Eliquis® (apixaban)

<b>Nom commercial</b>	<b>ELIQUIS®</b>
<b>DCI</b>	Apixaban
<b>Forme pharmaceutique et dosage</b>	Comprimés pelliculés à 2,5 mg et 5 mg
<b>Classe pharmacologique</b>	Inhibiteur direct et spécifique du facteur Xa
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Centralisée (Pays-Bas rapporteur, Royaume-Unis co-rapporteur)
<b>Date d'AMM</b>	18/05/2011 pour la forme à 2,5 mg 19/11/2012 pour la forme à 5 mg
<b>Date de commercialisation</b>	06/07/2012 pour la forme 2,5 mg 14/01/2014 pour la forme 5 mg
<b>Titulaire de l'AMM</b>	Bristol-Myers Squibb/ Pfizer
<b>ASMR</b>	-Amélioration du service médical mineure (ASMR IV) par rapport à l'énoxaparine dans la prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) en chirurgie orthopédique (avis de la CT de la HAS du 18 janvier 2012).  -Amélioration du service médical rendu inexistante (ASMR V) par rapport aux anti-vitamines K dans la prise en charge de la fibrillation atriale (FA) non valvulaire (avis de la CT de la HAS du 12 juin 2013).
<b>Indications et posologies</b>	-Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique : deux prises orales quotidiennes de 2,5 mg pendant 32 à 38 jours après une prothèse totale de hanche (PTH), ou 10 à 14 jours après une prothèse totale de genou (PTG).  -Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et embolies systémiques (ES) chez les patients atteints de FA non valvulaire présentant un ou plusieurs facteurs de risque : deux prises orales quotidiennes de 5 mg. -Traitement des TVP et EP et la prévention de leurs récurrences, cette nouvelle indication n'est pas encore remboursée -Deux prises orales de 10 mg pendant 7 jours suivies de deux doses de 5 mg pour le traitement des TVP aiguës et le traitement de l'EP. - Deux prises orales de 2,5 mg à l'issue de 6 mois de traitement d'Eliquis à deux doses de 5mg ou par un autre anticoagulant dans la prévention de la récurrence. -avis de transparence : en cours

### **1. Introduction**

Un premier bilan de suivi de pharmacovigilance a été présenté en février 2014 pour une période de suivi de 18 mois, depuis la commercialisation d'Eliquis®. Ce second rapport de pharmacovigilance présente tous les effets indésirables graves et non graves notifiés spontanément aux CRPV et au laboratoire depuis le début de la commercialisation d'Eliquis® en juillet 2012 jusqu'au 31/08/2014 (soit une période de 26 mois). Il a été décidé de faire une présentation et une analyse de tous les effets rapportés depuis le début de la commercialisation jusqu'au 31/08/2014 et de la présenter en parallèle avec le suivi semestriel de Pradaxa® et Xarelto® afin que dorénavant, les suivis soient présentés en même temps et selon les mêmes modalités sous la forme d'un bilan semestriel.

### **2. Matériel et méthode**

- Prise en compte de tous les cas français graves (excluant les cas médicalement significatifs) issus de la notification spontanée et rapportés à Bristol-Myers Squibb (BMS) et aux CRPV ;
- Recherche des doublons ;
- Période de suivi : 01/08/2012 au 31/08/2014 ;

- Définitions des effets hémorragiques et des effets thromboemboliques majeurs comparables à celles utilisées dans les essais cliniques ;
- 3 grands groupes d'indication : chirurgicale, médicale et inconnue ;
- Évaluation de la non-conformité d'utilisation (mésusage et erreur) en 3 grandes classes : avérée, absente, inévaluable
- Estimation des taux de notification spontanée en fonction de l'indication.

### 3. Résultats

Au total, 156 cas ont été retenus.

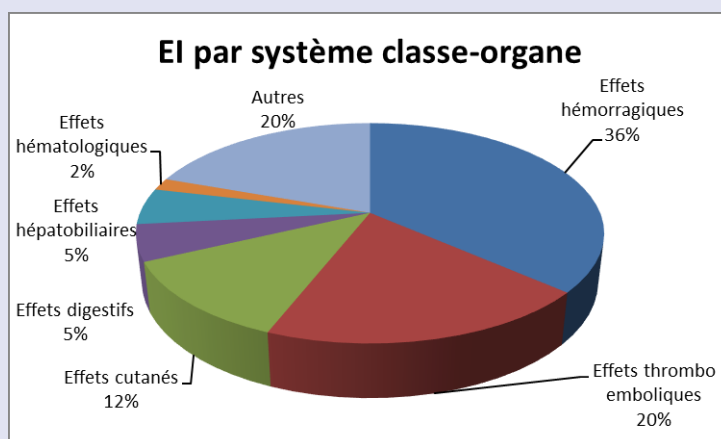
La population concernée est majoritairement féminine (47%), et âgée en moyenne de 72,2 ans +/- 11,9 ans. L'indication principale est la chirurgie orthopédique (42.3% des cas). La fonction rénale est très rarement renseignée (21/156 cas).

#### ➤ Cas graves

Au total, 100 cas graves (64,1%), dont 6 décès, ont été rapportés. 4 de ces décès étaient considérés comme liés à l'effet (2 embolies pulmonaires et 2 AVC) et deux autres cas (1 mort subite et 1 cas de suicide).

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

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



#### ➤ Effets hémorragiques

Les effets hémorragiques sont les plus fréquemment rapportés : 63 cas soit 40,4% du total. Ils concernent 35% de femmes, avec un âge moyen à 72,2 +/- 13,6 ans

L'indication principale est la chirurgie orthopédique dans 42,8% des cas, FA dans 31,7% des cas, 2 cas « hors AMM », 14 cas inconnus.

Les hémorragies sont majeures dans 19 cas (30%).

Ces 63 cas hémorragiques se répartissent en hémorragie digestive dans 54% des cas (34 cas), du site opératoire/cicatrice dans 11,1% des cas (7 cas), ou de localisation non précisée dans 11,1% des cas (7/63). Sur les 63 effets hémorragiques, 12 (17,1%) sont associées à une anémie (soit 16,6% des hémorragies).

Des médicaments associés susceptibles de majorer le risque hémorragique sont retrouvés dans 8 cas (soit 12,7% des hémorragies).

A noter que très peu d'informations sur la fonction rénale et le poids des patients au moment de l'initiation du traitement sont renseignées dans ces observations (9/63 cas, soit 14,3%).

#### ➤ Effets thromboemboliques/effets cardiovasculaires

Au total, 32 cas (soit 20,5% du total), rapportant 44 événements thromboemboliques veineux ont été rapportés. Parmi ces événements, on retrouve :

- 16 embolies pulmonaires (dont 11 isolées et 5 associées à une thrombose veineuse profonde) ;
- 9 thromboses veineuses profondes ;



- 2 phlébites (dont une bilatérale).

Le délai de survenue moyen est de 11,1 +/- 13 jours. L'indication était principalement la chirurgie orthopédique.

Par ailleurs, 6 événements thromboemboliques artériels ont été rapportés :

- 5 AVC ischémiques
- 1 AVC non précisé

Le délai de survenue moyen est de 45.6 +/- 38.9 jours. L'indication était principalement la fibrillation auriculaire dans 50% des cas

➤ Autres effets d'intérêt

Les autres effets rapportés sont :

- les effets cutanés (23 cas soit 14,7% du total), rapportant 27 EI : prurits (11), urticaires (4), éruptions (6), ecchymose, PEAG, purpura vasculaire, eczéma, flush, érythème (1) ; (actuellement dans le RCP, seules des "éruptions cutanées" sont mentionnées (Peu fréquent), les autres effets rapportés sont considérés comme inattendus).
- les effets digestifs (10 cas soit 6,4% du total), rapportant 12 EI: nausées (2), vomissements (3) ; constipations (2), douleur abdominale (1), dyspepsie (1) ; pancréatite aiguë (1) ; angiodyplasie (1).
- les effets hépatiques : 2 cas d'atteinte cytolitique (3,2% des cas);
- les effets hématologiques : 4 cas rapportés : pancytopenie (1), thrombocytopenie (2), leucopénie (1)
- autres effets dont 5 cas d'effets rénaux, 4 effets du Système nerveux centrale (SNC), 23 effets « généraux » et 12 erreurs de procédures

Données d'exposition et taux de notification :

Les taux de notifications ont été calculés à partir des données de vente du dernier suivi et des données du laboratoire sur la période du 01/01/2014 au 31/08/2014.

Ces taux de notification sont en légère baisse par rapport au dernier suivi.

Il a été demandé au laboratoire de préciser la posologie utilisée dans la FA dans la vie réelle; des données similaires sont en attente au niveau européen.

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

Il s'agit du second bilan de suivi national de pharmacovigilance d'Eliquis®, portant sur tous les effets indésirables graves et non graves depuis le début de sa commercialisation jusqu'au 31/08/2014 dans l'indication de la chirurgie orthopédique et de la FA.

Ce bilan ne met en évidence aucun signal particulier: les effets indésirables rapportés sont principalement attendus et conformes à ce qui est décrit dans l'information produit:

- Les effets hémorragiques sont les effets les plus fréquents avec des hémorragiques digestives dans 54% des cas
- Les effets thromboemboliques reflètent bien l'utilisation de l'apixaban avec des événements thromboemboliques veineux en post-chirurgie (86.4% dans l'indication de la chirurgie orthopédique, délai survenue moyen de 11.1 jours) et des événements thromboemboliques artériels dans la FA (délai survenue de 45.6 jours).
- Un effet digestif inattendu (cas d'une pancréatite aiguë) à surveiller

Le rapporteur suggère une surveillance attentive des effets cutanés, hépatiques et rénaux.

Peu de mésusage a été mis en évidence, avec des indications majoritairement conformes à l'AMM.

Le rapporteur propose la poursuite du suivi de pharmacovigilance d'Eliquis®, en raison de l'extension d'indication dans traitement curatif des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires et la prévention de leurs récives.

Il paraît indispensable de définir une posologie journalière dans la FA de façon à obtenir une estimation la plus fiable de l'exposition par indication.

### **Discussions et conclusions du comité technique de pharmacovigilance**

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

Pour les prochains suivis nationaux des AOD, l'ANSM en collaboration avec la CNAM transmettra aux rapporteurs les données d'utilisations avant le CTPV. Ces données seront à comparer à celles des laboratoires pour avoir une meilleure visibilité sur le nombre de patients traités en France, et dans la

mesure du possible par indication.

Dans ce bilan de suivi, l'évaluation du mésusage repose essentiellement sur l'indication, la posologie et la fonction rénale. Celle-ci a été évaluée selon le MDRD de préférence, lorsque les données étaient disponible, mais aussi par la formule de Cockcroft quand le poids n'était pas notifié.

**Conclusions du Comité Technique de Pharmacovigilance**

En conclusion, le Comité Technique recommande la poursuite du suivi national de Pradaxa<sup>®</sup>, Xarelto<sup>®</sup> et Eliquis<sup>®</sup>

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

<b>Nom du dossier</b>	<b>Suivi national de pharmacovigilance des vaccins ROTARIX® et ROTATEQ®</b>
-----------------------	---

Dossiers Produits – Substances (National)

Direction en charge du dossier Direction BIOVAC

CRPV en charge du dossier CRPV de Tours

### Références documentaires

Rapport et présentation du CRPV de Tours

### Suivi national de pharmacovigilance relative aux vaccins contre les infections à rotavirus

*En présence de Madame Delphine Chavade, direction de l'évaluation des médicaments à la Haute Autorité de Santé, Madame Elisabeth Nicand (par téléphone) et Monsieur Emmanuel Grimpel (par téléphone), représentants du comité technique des vaccinations*

Nom commercial	Rotarix®	Rotateq®
DCI	Rotavirus, virus vivant atténué	Rotavirus, virus pentavalent vivant atténué
Forme pharmaceutique	suspension buvable en applicateur prérempli pour administration orale	solution buvable
Classe pharmacologique	vaccins	vaccins
Procédure d'enregistrement	Procédure centralisée	Procédure centralisée
Titulaire de l'AMM	Laboratoires GlaxoSmithKline	Laboratoires Sanofi Pasteur MSD

## 1. Introduction

En France, deux vaccins vivants sont indiqués dans la prévention des infections à rotavirus : Rotarix® et Rotateq®, disponibles respectivement depuis 2006 et 2007. Dans son avis du 29 novembre 2013, le Haut Conseil de Santé publique (HCSP) recommande la vaccination contre les rotavirus, des nourrissons âgés de moins de 6 mois.

Le Comité Technique de Pharmacovigilance a pris connaissance du bilan des données de pharmacovigilance recueillies par le réseau national des CRPV et par les laboratoires GlaxoSmithKline et Sanofi Pasteur MSD depuis la mise sur le marché national jusqu'au 31 octobre 2014 dans le cadre du suivi national des effets indésirables (EI) initié par l'ANSM en janvier 2012 et confié au CRPV de Tours.

## 2. Bilan national des données de pharmacovigilance rapportées depuis la mise sur le marché des vaccins contre les infections à rotavirus jusqu'au 31 octobre 2014.

### 2.1-Rotarix®

Un total de 138 cas d'EI, dont 78 graves (56%), a été rapporté pour Rotarix® sur le marché national depuis mai 2006. Les EI recueillis sont principalement digestifs (79,7%) avec 26 cas d'invaginations intestinales aiguës (IIA) survenus moins d'un mois après la vaccination. Treize de ces 26 cas sont survenus dans les 7 jours suivant la vaccination, dont trois particulièrement graves : 2 hospitalisations en réanimation (7,6%) et 1 décès (3,8%).

	El Graves	El non graves	Total
El digestifs	58 (74%)	52 (87%)	110
El hématologiques	5 (6%)	0	5
El Cutanés	1 (1%)	4 (7%)	5
Malaises/fausse route	2 (1%)	1(2%)	3
Autres El	7 (9%)	2 (3%)	9
Inefficacité	5 (6%)	0	5
Erreurs médicamenteuses	0	1 (2%)	1
	78	60	138

Répartition des EI de Rotarix® en fonction du type et de la gravité

	Nombre EI
Ensemble des EI	138
El graves	78
El non graves	60
Invaginations intestinales post vaccinales (délai inférieur à 1 mois)	26
Invaginations intestinales post vaccinales (délai : J0 à J7)	13
Rectorragies (graves)	12
Gastroentérites et diarrhées (graves)	12
Malaises/fausses routes (graves)	2
Inefficacité	5

Parmi les 22 EI non digestifs ont été rapportés 4 urticaires et 3 cas de malaises, apnées correspondant à des fausses routes probablement favorisées par les modalités d'administration (seringue pour administration orale).

### **2.2-Rotateq®**

Un total de 86 cas, dont 40 graves (47%), a été rapporté pour Rotateq® sur le marché national depuis janvier 2007. Les EI recueillis sont principalement digestifs (74,4%) avec 12 cas d'invaginations intestinales aiguës (IIA) survenus moins d'un mois après la vaccination. Six de ces 12 cas sont survenus dans les 7 jours suivant la vaccination, dont 1 après la 3ème dose et ayant évolué vers le décès (8,3%).

	El graves	El non graves	Total
Digestifs	31 (77.5%)	33 (72%)	64
Autres EI	3 (7.5%)	7 (15%)	10
Inefficacité	3 (7.5%)	4 (9%)	7
El Cutanés	1 (2.5%)	2 (4%)	3
Malaises/fausse route	2 (5%)	0	2
	40	46	86

Répartition des EI de Rotateq® en fonction du type et de la gravité

	Nombre de cas
Ensemble des EI	86
El graves	40
El non graves	46
Invaginations intestinales post vaccinales (délai inférieur à 1 mois)	12
Invaginations intestinales post vaccinales (délai : J0 à J7)	6
Gastroentérites et diarrhées (graves)	3
Rectorragies (graves)	2
Malaises/fausses routes (graves)	2
Inefficacité	7

Parmi les 15 EI non digestifs ont été rapportés 1 urticaire et 2 cas graves de malaises, apnées correspondant à des fausses routes probablement favorisées par les modalités d'administration (tube unidose souple pour administration orale).

### **3. Bilan international des données disponibles de pharmacovigilance rapportées depuis la mise sur le marché des vaccins contre les infections à rotavirus**

#### **3.1-Rotarix®**

Un total de 23 450 EI, dont 10 361 EI graves (44%), a été rapporté pour Rotarix® dans le monde de juillet 2004 au 31 mai 2013. Parmi les EI d'intérêt particulier ont été dénombrés : 650 cas d'IIA (toutes graves), 48 cas de cyanose et 30 cas d'apnée, 64 cas d'hypersensibilité et 13 cas de maladie de Kawasaki (dont 12 graves).

#### **3.2-Rotateq®**

Un total de 21 174 EI, dont 7 582 EI graves (36%), a été rapporté pour Rotateq® dans le monde depuis novembre 2005 jusqu'au 27 novembre 2013. Parmi les EI d'intérêt particulier ont été dénombrés : 944 cas d'IIA (dont 905 graves), 88 cas d'apnée et 62 cas de maladie de Kawasaki (dont 61 graves).

*Sortie de Madame Delphine Chavade, direction de l'évaluation des médicaments à la Haute Autorité de Santé, Madame Elisabeth Nicand et Monsieur Emmanuel Grimpel, représentants du comité technique des vaccinations*

### **4. Discussion**

L'analyse des données nationales de pharmacovigilance rapportées au 31 octobre 2014 par le CRPV de Tours permet d'estimer que le taux de notification des IIA survenant dans les 7 jours de l'administration du vaccin est proche du risque attribuable estimé par une étude épidémiologique publiée, soit de l'ordre de 6 cas supplémentaires d'IIA pour 100 000 nourrissons vaccinés. En terme de gravité, les IIA post vaccinales identifiées durant ce suivi national semblent plus sévères que les IIA spontanées avec un taux de complications létales ou mettant en jeu le pronostic vital de 11% (4/38 IIA post vaccinales). Ce taux élevé de complications graves post vaccinales pourrait s'expliquer par un âge plus jeunes des nourrissons vaccinés (âge médian 3 mois), les IIA spontanées survenant plutôt vers 6 mois, ou par un retard de prise en charge (banalisation des symptômes post vaccination ?).

Le risque de malaise au moment de l'administration pourrait nécessiter une information des professionnels sur les modalités d'administration permettant de minimiser ce risque. L'ajout du risque d'urticaire (pour la spécialité Rotarix®) et de gastroentérite, même en l'absence de déficit immunocombiné sévère (pour les deux spécialités), est à envisager.

Par ailleurs, parmi les EI d'intérêt particulier figure la maladie de Kawasaki. Aucun cas n'a été rapporté au système national de pharmacovigilance. Néanmoins, il faut rappeler qu'un signal avait été identifié durant le développement clinique de Rotateq® et que pour ce même vaccin, 62 cas ont été rapportés en période post-commercialisation au niveau international.

### **5. Conclusion et perspectives**

Compte-tenu des données disponibles issues du suivi national de pharmacovigilance associées aux données internationales analysées dans les rapports de synthèse périodiques de pharmacovigilance, les membres du Comité Technique de Pharmacovigilance ont adopté à l'unanimité les conclusions suivantes :

- Ce suivi national de pharmacovigilance confirme la survenue d'effets indésirables graves au décours de la vaccination anti-rotavirus en France. Il souligne en particulier la gravité des invaginations intestinales aiguës attribuables à la vaccination.
- Les membres du CTPV s'interrogent sur le bien-fondé de recommander la généralisation de cette vaccination en France et demandent que ce rapport soit transmis rapidement à la Haute Autorité de Santé et à la Direction Générale de la Santé.

- Le CTPV préconise que des informations soient transmises aux professionnels de santé et aux familles sur la gravité de ces effets indésirables. Il insiste sur la nécessité absolue de rappeler les signes cliniques d'appel de l'invagination intestinale aiguë afin de permettre un diagnostic et une prise en charge précoces, ce qui en améliore le pronostic.

Les conclusions de ce rapport seront adressées aux pays rapporteurs européens pour ces 2 vaccins afin que des modifications de l'information soient envisagées.

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

#### **NOTE POST-CT**

Des données actualisées concernant les 284 cas de pharmacovigilance rapportés entre mai 2006 et janvier 2012 avec le vaccin Rotarix® (non pris en compte dans le rapport) seront présentées lors du comité technique de pharmacovigilance du 10 février 2015.

<b>Nom du dossier</b>	<b>Retour d'information sur l'étude concernant l'impact de la modification des méthodes de contraception en France sur la survenue d'embolie pulmonaire chez les femmes de 15 à 49 ans</b>
Direction en charge du dossier	Direction de la Stratégie
<b>Références documentaires</b>	
Rapport et présentation de l'ANSM	
<p><b>Introduction</b></p> <p>La médiatisation des risques liés aux contraceptifs oraux combinés (COC) en décembre 2012 et le plan d'actions des autorités sanitaires qui a suivi, avec notamment les recommandations « de privilégier l'utilisation des COC de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>nde</sup> génération au risque thromboembolique plus faible », ont conduit à une refonte de la contraception en France<sup>1</sup>. Si les ventes globales de contraceptifs (hors préservatifs) n'ont que peu baissé sur l'année 2013 (-1% par rapport à 2012), une modification des méthodes contraceptives utilisées s'est opérée, avec une diminution de la contraception orale oestroprogestative (-5%) au profit des stérilets, imprégnés ou non, et des implants (+28%). Au sein des COC, une redistribution des ventes a eu lieu : les ventes de pilules de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>nde</sup> génération, qui représentaient environ 50% des ventes depuis 2009, ont progressé (+30% par rapport à 2012) au détriment de celles des pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération (-45%)<sup>2</sup>. En 2013, près de trois quarts des ventes de COC concernaient des pilules de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>nde</sup> génération.</p> <p>Selon toute vraisemblance, ce changement de comportement vis-à-vis de la contraception devrait avoir des conséquences immédiates en termes de santé publique, avec notamment une diminution attendue de la morbidité thromboembolique veineuse.</p> <p>La présente étude vise à évaluer l'impact des modifications récentes des méthodes de contraception sur le nombre de femmes en âge de procréer hospitalisées pour embolie pulmonaire en France. Elle s'intègre dans la continuité du plan d'actions sur les COC mis en place par l'ANSM début 2013.</p> <p><b>Méthode</b></p> <p>Les hospitalisations pour embolie pulmonaire survenues chez la femme de 15 à 49 ans ont été recherchées dans les données du programme de médicalisation des systèmes d'information de Médecine-Chirurgie-Obstétrique (PMSI-MCO) pour les années 2010 à 2013 en France. Seuls les diagnostics principaux et reliés d'embolie pulmonaire ont été considérés. Toute embolie survenue au décours d'une grossesse a été exclue.</p> <p>Le nombre de femmes hospitalisées pour embolie pulmonaire recensé en 2013 a été comparé à celui de l'année 2012 (calcul de ratios) ainsi qu'à la moyenne des hospitalisations pour embolie pulmonaire survenues entre 2010 et 2012.</p> <p>Afin d'étudier le rôle de la modification de l'utilisation des COC en France (i.e. recours privilégié aux COC de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération) sur l'évolution du nombre de femmes en âge de procréer hospitalisées pour embolie pulmonaire, des analyses complémentaires ont été effectuées.</p> <p><b>1. <u>Calcul par modélisation de la réduction théorique attendue du nombre d'embolies pulmonaires chez les femmes en âge de procréer suite à la modification de l'utilisation des COC</u></b></p> <p>La réduction théorique du nombre d'embolies pulmonaires a été estimée par le ratio du nombre d'embolies pulmonaires attendues en 2013 versus 2012 (et 2013 vs. la moyenne 2010-2012).</p> <p>Pour chaque année, le nombre d'embolies pulmonaires attendues dans la population des femmes de 15 à 49 ans est la somme des cas attendus au sein des trois catégories suivantes : non utilisatrices de COC, utilisatrices de COC de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération et utilisatrices de COC 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération. Il est estimé comme suit pour chaque catégorie :</p> <p style="text-align: center;"><math>Nb\ EP_{catégorie} = Nb\ femmes_{catégorie} * risque\ de\ base\ d'EP * RR_{EP\_catégorie/non\ exposition}</math></p> <p>Avec :</p>	

<sup>1</sup> [http://www.ined.fr/fichier/s\\_rubrique/19893/population.societes.2014.511.crise.pilule.fr.pdf](http://www.ined.fr/fichier/s_rubrique/19893/population.societes.2014.511.crise.pilule.fr.pdf)

<sup>2</sup> [http://ansm.sante.fr/content/download/58591/751465/version/1/file/Contraceptifs-oraux-Evolution-consommationfevrier2014\\_3.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/58591/751465/version/1/file/Contraceptifs-oraux-Evolution-consommationfevrier2014_3.pdf)

- Risque de base d'EP : risque de base d'embolie pulmonaire supposé constant chaque année.
- $RR_{EP\_catégorie/non\ exposition} = 1$  chez les non utilisatrices, 2 chez les utilisatrices de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération et 4 chez les utilisatrices de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération.

Les études épidémiologiques ont en effet suggéré que le risque thromboembolique veineux, comparé aux femmes non utilisatrices de COC, était doublé chez les utilisatrices de COC de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération et quadruplé chez les utilisatrices de COC 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération<sup>3</sup>.

- Nb femmes<sub>catégorie</sub> (effectifs de femmes au sein de chaque catégorie)

→ *Population de femmes exposées à un COC*

Pour chaque année étudiée, les taux d'utilisation de COC (par classe d'âge quinquennale et par génération) issus de l'étude Inserm/Ined Fecond (2010)<sup>4</sup> ont été appliqués aux données de recensement de l'Insee. Pour l'année 2013, les estimations d'effectifs ont été corrigées par les taux d'évolution des ventes, par classe d'âge décennale et par génération, issus du travail effectué par l'ANSM sur l'évolution de l'utilisation des COC en France<sup>5</sup>. Pour chaque année, les effectifs estimés ont été redressés à partir des données de ventes de médicaments auprès de l'ANSM, sous l'hypothèse d'une distribution uniforme du coefficient de redressement au sein de chaque classe d'âge étudiée.

→ *Population de femmes non enceintes non exposées à un COC*

Pour chaque année étudiée et pour chaque tranche d'âge, la population de femmes non exposées est obtenue en retranchant le nombre de femmes exposées à un COC au nombre de femmes issu de la population Insee.

La population de femmes non exposées non enceintes est obtenue en soustrayant le nombre de femmes enceintes-années calculé à partir des données de l'Insee (enfants nés vivant selon l'âge de la mère) à la population non exposée. Sous l'hypothèse d'une distribution normale du temps de grossesse par année, le nombre de femmes enceintes-années a été estimé comme suit :

$$\text{Nb femmes enceintes-années} = \text{Nb naissances Insee} * 0,5$$

## **2. Comparaison du nombre de sujets hospitalisés pour embolie pulmonaire (2013 vs. 2012 et 2013 vs. moyenne 2010-2012) dans deux populations non utilisatrices de COC «populations témoin»: hommes de 15 à 49 ans et femmes de 50 à 69 ans.**

### Résultats

#### *Femmes de 15 à 49 ans*

En 2013, 2 704 femmes de 15 à 49 ans ont été hospitalisées pour embolie pulmonaire (vs. 3 045 en 2012, soit une différence de 341 cas). Le nombre d'hospitalisations pour embolie pulmonaire observé en 2013 a baissé de 11,2% (Intervalle de confiance à 95%, IC95 = [-12,3 ; -10,1%]) par rapport à l'année 2012 et de 9,2% (IC95 = [-10,3 ; -8,2%]) par rapport au nombre moyen d'embolies observé de 2010 à 2012. La réduction théorique attendue en 2013 par rapport à 2012 a été estimée à -9,8% (-10,3% par rapport à la moyenne 2010-2012).

L'évolution du nombre de femmes hospitalisées pour embolie pulmonaire a été étudiée par tranche d'âge. Dans toutes les classes d'âge, une diminution du nombre d'hospitalisations a été observée en 2013, comparativement à 2012 : -19,1% (IC95 = [-25,8 ; -12,4%]) chez les 15-19 ans, -12,0% (IC95 = [-14,5 ; -9,5%]) chez les 20-29 ans, -9,4% (IC95 = [-11,3 ; -7,5%]) chez les 30-39 ans et -11,2% (IC95 = [-12,9 ; -9,6%]) chez les 40-49 ans. La diminution attendue, pour chaque classe d'âge, était la suivante : -13,7%, -11,7%, -10,4% et -4,8%.

En 2013, comparativement à la moyenne 2010-2012, la diminution observée était de 27,9% [IC95 = [-35,1 ; -20,6%]) chez les 15-19 ans, -11,9% (IC95 = [-14,4 ; -9,5%]) chez les 20-29 ans, -8,7% (IC95 = -10,6 ; -6,9%]) chez les 30-39 ans et -6,0% (IC95 = [-7,3 ; -4,7%]) chez les 40-49 ans. La diminution attendue était respectivement de -14,4%, -12,4%, -10,9% et -4,6%.

#### *« Populations témoin »*

Chez les femmes âgées de 50 à 69 ans, une faible diminution du nombre d'hospitalisations pour

<sup>3</sup> Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ*. 2011;343:d6423. doi: 10.1136/bmj.d6423.

<sup>4</sup> Bajos Nathalie, communication personnelle

<sup>5</sup> Tricotel A, Raguideau F, Collin C, Zureik M. Estimate of venous thromboembolism and related-deaths attributable to the use of combined oral contraceptives in France. *PLoS One*. 2014;9:e93792.



embolie pulmonaire a été observée en 2013 par rapport à 2012 (-3,5% [-4,1 ; -3,0%]). Cette diminution n'est pas retrouvée avec un historique plus important (+2,4% [+1,9 ; +2,9%] en 2013 vs. moyenne 2010-2012).

Chez les hommes de 15 à 49 ans, une augmentation de 4,0% [3,2 ; 4,8%] du nombre d'hospitalisations pour embolie pulmonaire a été observée en 2013 par rapport à 2012 (+8,1% [+7,0 ; +9,2%] vs. 2010-2012).

### **Discussion**

Cette étude, menée en continuité de celle de l'évolution de l'utilisation des COC en France, a montré qu'en 2013, le nombre de femmes âge de procréer hospitalisées pour embolie pulmonaire avait diminué d'environ 11%, comparativement à l'année 2012.

Dans la mesure où les hospitalisations ne peuvent être reliées aux expositions aux COC dans le PMSIMCO, la diminution observée est obtenue à partir du nombre total d'hospitalisations pour embolie pulmonaire et non du nombre d'hospitalisations pour embolie pulmonaire survenue sous contraception. Ce résultat seul ne suffit donc pas à appréhender le rôle des modifications du mode de contraception en France sur la morbidité thromboembolique veineuse.

Les analyses complémentaires effectuées ont permis d'étayer l'hypothèse du rôle central de la modification d'utilisation des COC dans le phénomène de réduction de la morbidité par embolie pulmonaire.

La réduction observée est compatible avec la réduction théorique attendue de 10% prenant en compte le risque lié à l'exposition. Par ailleurs, le phénomène n'a été retrouvé ni chez les hommes du même âge, ni chez les femmes de 50 à 69 ans, deux populations non utilisatrices de contraception orale.

Dans cette étude, les données d'hospitalisation ont pu être analysées sur une période de quatre années. La durée retenue a permis de disposer du recul nécessaire pour étudier l'évolution des cas d'embolies pulmonaires sans laisser craindre un éventuel changement important de pratique vis-à-vis du diagnostic d'embolie pulmonaire ou/et du codage au décours des séjours.

Il convient de noter que dans l'hypothèse où la crise médiatique des pilules a pu entraîner une éventuelle augmentation du codage du nombre d'embolies pulmonaires chez les femmes de 15 à 49 ans, la baisse observée pourrait être plus importante.

La médiatisation des risques liés aux pilules et le plan d'actions des agences sanitaires, qui a suivi ont amené les femmes à modifier leurs méthodes contraceptives au détriment des COC de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération. Les résultats de cette étude suggèrent que l'impact de ces modifications a été bénéfique et immédiat. Ce sont ainsi environ 341 hospitalisations pour embolies pulmonaires qui auraient été évitées en France en 2013.

### **Discussions du comité technique de pharmacovigilance :**

A la suite de cette présentation, des questions ont été posées par les membres du CTPV. Les précisions apportées par l'ANSM sont les suivantes :

- L'augmentation du risque de maladie thromboembolique veineuse liée à l'utilisation des pilules de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>nde</sup> génération d'une part, et à l'utilisation des pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération d'autre part, a été estimée à partir des données disponibles dans la littérature, dont celles de l'étude danoise. Concernant cette dernière (Lidegaard et al., BMJ 2011), il convient de souligner qu'il s'agit de l'étude la plus puissante publiée à ce jour. Dans leur discussion, les auteurs évoquent non pas une possibilité de sous-estimation, mais de surestimation du risque avec les pilules de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>nde</sup> génération du fait d'une éventuelle prescription préférentielle de ces pilules aux femmes considérées les plus à risque (recommandations danoises 2007),
- L'information concernant une thrombophilie n'est pas recueillie dans les bases de données exploitées.

<b>Nom du dossier</b>	<b>REMICADE® : présentation de la RTU</b>
Direction en charge du dossier	Direction CARDIO
<b>Point d'information : Recommandation temporaire d'utilisation de REMICADE® 100mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (infliximab)</b>	
<p>La spécialité REMICADE bénéficie d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) depuis le 27 octobre 2014 dans l'indication « traitement de la maladie de Takayasu réfractaire aux traitements conventionnels ». La maladie de Takayasu est une maladie rare qui touche prioritairement les femmes jeunes (15-40 ans). C'est une artérite inflammatoire des vaisseaux de gros calibre qui atteint avec prédilection l'aorte et ses principales branches.</p> <p>L'efficacité de l'infliximab dans la maladie de Takayasu repose sur quelques études rétrospectives ou séries de cas cliniques. Dans une série ouverte (Hoffman, 2004<sup>6</sup>) chez 15 patients dont 8 traités par l'infliximab, il a été observé une rémission clinique chez 67% des patients et une rémission partielle chez 27% des patients. Une étude rétrospective (Comarmond, 2012<sup>7</sup>) réalisée chez 84 patients ayant une maladie de Takayasu réfractaire à un traitement par corticoïdes et immunosuppresseurs, 37% des patients ont présenté une rémission complète et 53.5% des patients ont eu une réponse partielle. Compte tenu de ces données, de la rareté de la maladie, de la population atteinte (sujets jeunes) et du taux élevé de corticorésistance, il a été jugé temporairement acceptable d'utiliser l'infliximab en 3ème ligne dans le traitement de la maladie de Takayasu.</p> <p>Dans le cadre de cette RTU, les modalités d'utilisation de REMICADE® sont identiques à celles de l'AMM, notamment les contre-indications, les modalités de surveillance du patient, l'adaptation posologique, les modalités d'administration. Les effets indésirables attendus sont également comparables. REMICADE® est réservé à un usage hospitalier et sa prescription est réservée aux spécialistes en cardiologie et maladie vasculaires, en médecine interne ou en rhumatologie.</p> <p>Afin d'assurer le suivi des patients, une fiche de suivi spécifique à chacune des visites devra être remplie par le médecin (protocole de suivi publié sur le site internet de l'ANSM). En cas d'effet indésirable, le médecin devra déclarer l'effet indésirable au CRPV dont il dépend géographiquement à l'aide du formulaire spécifique de déclaration des effets indésirables. Il a par ailleurs été rappelé qu'il était important, lors du codage dans la BNPV des cas survenus au décours de RTU, de cocher la case RTU présente dans la BNPV.</p>	

#### **NOTE POST-CT :**

Le CRPV de Nice, responsable du suivi national de pharmacovigilance du REMICADE® depuis 2002, assurera également le suivi des cas de pharmacovigilance de la spécialité REMICADE® dans le cadre de son utilisation dans la RTU.

<sup>6</sup> **Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis.**  
Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD, Lenschow DJ, Liang P. Arthritis Rheum. 2004 Jul;50(7):2296-304.

<sup>7</sup> **Anti TNF- $\alpha$  in refractory Takayasu's arteritis: Cases series and review of the literature.**  
Comarmond C, Plaisier E, Dahan K, Mirault T, Emmerich J, Amoura Z, Cacoub P, Saadoun D. Autoimmun Rev. 2011 Dec 4.