

CT012017013
 24/01/2017
 Direction de la Surveillance
 Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance
 Dr. Patrick Maison

Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012017013

Séance du mardi 24 Janvier de 09h30 à 17h30 en salles 1 & 2

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Kamel MASMOUDI	Membre	X	
Valérie Gras Champel	Suppléante		X
Pascale LAINE-CESSAC	Membre	X	
Siamak DAVANI	Membre		X
M-Blanche VALNET -RABIER	Suppléante	X	
Antoine PARIENTE	Membre	X	
Dominique KOWALSKI	Membre		X
Antoine COQUEREL	Membre	X	
Marie ZENUT	Membre	X/TC	
Anne DAUTRICHE	Membre	X	
Aurélié GRANDVUILLEMIN	Membre/Suppléante de la présidente	X	
Michel MALLARET	Membre		X
Charles KHOURI	Suppléant	X	
Régis BORDET	Membre		X
Sophie GAUTIER	Suppléante	X	
Marie-Laure LAROCHE	Membre	X	
Louis MERLE	Suppléant	X	
Thierry VIAL	Membre		X
Aurore GOURAUD	Suppléante	X	
Nathalie BERNARD	Suppléante	X	
Joëlle MICALLEF	Membre		X
Anne DEFAUT	Suppléante	X	
Frank ROUBY	Suppléante		X
Dominique HILLAIRE-BUYS	Membre		X
Jean-Luc FAILLIE	Suppléant	X	
Véronique PINZANI	Suppléante		
Pierre GILLET	Membre		X
Nadine PETITPAIN	Suppléante	X	
Pascale JOLLIET	Membre		X
Gwenaëlle VEYRAC	Suppléante	X	
Anne-Lise RUELLAN	Suppléante		X
Milou-Daniel DRICI	Membre		X
Fanny ROCHER	Suppléante	X	
Caroline VIGIER	Suppléante	X	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Anne SPREUX	Suppléante		X
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre/Présidente du CTPV	X	
Sylvie FAVRELIERE	Suppléante		X
Thierry TRENQUE	Membre		X
Brahim AZZOUC	Suppléant	X	
Éric BELLISSANT	Membre		X
Elisabeth POLARD	Suppléante	X	
Nathalie GUILLEMANT-MASSY	Membre	X	
Marie Noëlle BEYENS	Membre	X	
Florelle BELLET	Suppléante		X
Elisabeth POLARD	Suppléante	X	
Martine TEBACHER-ALT	Membre	X	
Jean-Louis MONTASTRUC	Membre		X
François MONTASTRUC	Suppléant		X
Haleh BAGHERI	Suppléant	X	
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	X	
Hervé LE LOUET	Membre		X
Laure THOMAS	Suppléant	X	
Samy BABAI	Suppléant		X
Virgine FULDA	Membre	X	
Christine LE BELLER	Suppléante		X
Pirayeh DUFOUR-LAMARTINIE	Membre		X
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Membre	X	
Michel BIOUR	Membre		X
Joëlle MICHOT	Suppléante	X	
Jean -Marc TRELUYER	Membre	X	
Laurent CHOUCANA	Suppléant	X	
Sixtine GINISTY	Suppléante	X	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
Patrick MAISON	Directeur	X	
Céline MOUNIER	Directeur adjoint	X	
Claire FERARD	Représentant PRAC	X	
Marie-Laure VEYRIES	Référent Information scientifique	X	
Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance			
Christelle DESITTER	Coordonnateur des réseaux de vigilance	X	
Blandine MIKITA	Evaluateur	X	
Dorothée DURAND	Evaluateur	X	
Béatrice POROKHOV	Evaluateur	X	
Laure DAVAL	Interne	X	
Pôle Plateforme de réception et d'orientation des signaux			
Mehdi BENKEBIL	Chef de Pôle	X	
Irène BIDAULT	Evaluateur	X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, TRANSPLANTATION, NEPHROLOGIE, Des PRODUITS DE THERAPIE CELLULAIRE, TISSUS ET PRODUITS SANGUINS LABILES			
Alexandre MOREAU	Directeur	X	
Lotfi BOUDALI	Directeur adjoint	X	
Produits en Hématologie, Transplantation, Néphrologie, MDS			
Marie GADEYNE	Evaluateur	X	
Produits en Oncologie Solide			
Vincent GAZIN	Chef d'équipe Produits	X	
Liora BRUNEL	Evaluateur	X	
Emilie BRETON	Evaluateur	X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE			
Jean-Michel RACE	Directeur	X	
Produits Cardiovasculaire, Thrombose, Métabolisme, Rhumatologie, Stomatologie			
Gwennaëlle EVEN	Evaluateur	X	
Mouna ABANE	Evaluateur	X	
Produits en Endocrinologie, Gynécologie, Urologie, CRL, Pneumologie, Allergologie			
Pauline DAYANI	Evaluateur	X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS			
Nathalie RICHARD	Directeur adjoint	X	
Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie			
Carine CONDY	Evaluateur	X	
Mélanie LEPLAY	Evaluateur	X	
Sylvain PERRIOT	Evaluateur	X	
Eliane MOUGANG-NGONGANG	Stagiaire	X	
Produits en Dermatologie, hépato-gastroentérologie et Maladies métaboliques rares			
Nathalie DUMARCET	Chef d'équipe Produits	X	
Alexandre STOEHR	Evaluateur	X	
Produits Vaccins, Antifongiques et Antiparasitaire			
Alexis JACQUET	Evaluateur	X	
Ophélie BROCA	Evaluateur	X	

Monsieur Antoine Coquerel n'a pas participé à la présentation ni aux délibérations relatives au suivi national de pharmacovigilance de la spécialité FAMPYRA®, en raison de l'existence d'un conflit d'intérêt.

Aucune autre situation de conflit d'intérêt majeur n'a été déclarée ni retenue au cours de la séance du Comité technique de pharmacovigilance du 24 janvier 2017.

1. Introduction

Adoption du CR du CTPV du 06 décembre 2016 Pour
adoption

2. Dossiers Produits – Substances (National)

2.1 Anti TNF alpha (CIMZIA®, SIMPONI®,
HUMIRA®, REMICADE®, ENBREL®) Pour avis

2.2 Dérivés ergotés (bromocriptine, lisuride,
cabergoline) Pour avis non

2.3 Fampridine FAMPYRA® Pour avis

3. Tour de Table & pharmacovigilance européenne

Nom du dossier	Suivis nationaux des Anti TNF alpha (CIMZIA®, SIMPONI®, HUMIRA®, REMICADE®, ENBREL®)
Direction en charge du dossier	Direction CARDIO et INFHEP
CRPV en charge du dossier	CRPV de Nancy, Nice, Toulouse
Suivis nationaux des Anti TNF alpha (CIMZIA®, SIMPONI®, HUMIRA®, REMICADE®, ENBREL®)	

1. Introduction

	PRINCEPS
Nom commercial	REMICADE®
DCI	Infliximab
Forme pharmaceutique et dosage	Poudre (granulé blanc lyophilisé) pour solution à diluer pour perfusion IV à 100 mg : Flacon à usage unique, boîte unitaire
Classe pharmacologique	Inhibiteurs du facteur nécrosant des tumeurs alpha (TNF-α) : anti TNF-α
Indication(s)	Polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte Maladie de Crohn chez l'adulte Maladie de Crohn chez l'enfant Rectocolite hémorragique chez l'adulte Rectocolite hémorragique chez l'enfant Spondylarthrite ankylosante chez l'adulte Rhumatisme psoriasique chez l'adulte Psoriasis chez l'adulte
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste I Réservé à l'usage hospitalier
Procédure d'enregistrement	AMM européenne Procédure centralisée
Titulaire d'AMM / Exploitant	Laboratoire Janssen / Laboratoire MSD
Date d'obtention de l'AMM	24/08/1998
Date de commercialisation en France	03/01/2000

	PRINCEPS
Nom commercial	ENBREL®
DCI	etanercept
Forme pharmaceutique et dosage	ENBREL 10 mg, poudre et solvant pour solution injectable pour usage pédiatrique ENBREL 25 mg, poudre et solvant pour solution injectable ENBREL 25 mg, solution injectable en seringue pré-remplie ENBREL 50 mg, solution injectable en seringue pré-remplie ENBREL 50 mg, solution injectable en stylo pré-rempli
Classe pharmacologique	Inhibiteurs du facteur nécrosant des tumeurs alpha (TNF-α) : anti TNF-α protéine de fusion soluble et dimérique Inhibition compétitive de la liaison du TNF-α aux récepteurs solubles du TNF (affinité beaucoup plus grande)

Indication(s)	Polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte Spondylarthrite ankylosante chez l'adulte Spondyloarthrite axiale non radiographique chez l'adulte Rhumatisme psoriasique chez l'adulte Psoriasis chez l'adulte Psoriasis chez l'enfant Arthrite juvénile idiopathique
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en pédiatrie ou en dermatologie
Procédure d'enregistrement	AMM européenne Procédure centralisée
Titulaire d'AMM / Exploitant	Pfizer
Date d'obtention de l'AMM	03/02/2000

PRINCEPS (pas de générique)	
Nom commercial	HUMIRA®
DCI	adalimumab
Formes pharmaceutiques et dosages	HUMIRA 40 mg, solution injectable en seringue préremplie HUMIRA 40 mg, solution injectable en stylo prérempli HUMIRA 40 mg/0,8 ml, solution injectable pour usage pédiatrique
Classe pharmacologique	Inhibiteurs du facteur nécrosant des tumeurs alpha (TNF- α) : anti TNF- α
Indications	Polyarthrite rhumatoïde Arthrite juvénile idiopathique Rhumatisme psoriasique Arthrite liée à l'enthésite Spondyloarthrite axiale Psoriasis Hidrosadénite suppurée Maladie de Crohn Rectocolite hémorragique Uvéite
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie, hépato/gastro-entérologie, chirurgie digestive, dermatologie, pédiatrie et médecine interne.
Procédure d'enregistrement	AMM européenne Procédure centralisée
Titulaire d'AMM / Exploitant	ABBVIE LTD
Date d'obtention de l'AMM	AMM EUROPEENNE du 08/09/2003
Date de commercialisation en France	Seringue préremplie depuis le 15/09/2003 Stylo depuis le 19/06/2008 Solution injectable pour usage pédiatrique depuis le 21/02/2012

PRINCEPS (pas de générique)	
Nom commercial	CIMZIA 200 mg solution pour injection®
DCI	Certolizumab pegol

Forme pharmaceutique et dosage	Solution pour injection en seringue préremplie contenant 200 mg de certolizumab pegol. Boîte de 2 seringues.
Classe pharmacologique	Inhibiteurs du facteur nécrosant des tumeurs alpha (TNF- α) : anti TNF- α
Indication(s)	Polyarthrite rhumatoïde Spondylarthrite Rhumatisme psoriasique
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie et médecine interne. Médicament d'exception.
Procédure d'enregistrement	AMM européenne Procédure centralisée
Titulaire d'AMM / Exploitant	UCB PHARMA SA
Date d'obtention de l'AMM	01/10/2009
Date de commercialisation en France	01/04/2010 Agrément collectivités depuis le 31/08/2010

PRINCEPS (pas de générique)	
Nom commercial	SIMPONI®
DCI	Golimumab - anticorps monoclonal humanisé anti-TNF
Forme pharmaceutique et dosage	Solution injectable en seringue préremplie SIMPONI 100 mg, SIMPONI 50 mg Solution injectable en stylo prérempli SIMPONI 100 mg, SIMPONI 50 mg,
Classe pharmacologique	Immunosuppresseurs, inhibiteurs du Facteur Nécrosant des Tumeurs alpha (TNF- α), code ATC : L04AB06
Indication(s)	Polyarthrite rhumatoïde (PR) Arthrite juvénile idiopathique (AJI) Rhumatisme psoriasique (RHPSO) Spondylarthrite ankylosante (SA) Rectocolite hémorragique (RCH)
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription réservée aux spécialistes en hépato-gastro-entérologie, rhumatologie et médecine interne.
Procédure d'enregistrement	Procédure européenne Centralisée
Titulaire d'AMM / Exploitant	AMM européenne : Janssen Biologics Bv MSD : représentant local en France. J&J est titulaire de la base globale de pharmacovigilance
Date d'obtention de l'AMM	01/10/2009
Date de commercialisation en France	05/10/2012

Dans le cadre de cette présentation, les effets d'intérêt analysés pour 5 médicaments anti-TNF, REMICADE®, ENBREL®, HUMIRA®, CIMZIA® et SIMPONI® ont été définis en concertation avec des membres de l'Agence Nationale du Médicament et des produits de santé (ANSM) faisant partie de la Direction de la surveillance ainsi que les Directions produits en charge de ces 5 spécialités en fonction des profils de sécurité de ces spécialités et des cas marquants discutés lors de Comités Techniques de Pharmacovigilance (CTPV).

Les 9 items qui ont été analysés sont les suivants :

- Infections tuberculeuses (HLGT troubles infectieux à mycobactéries)
- Infections (hors mycobactéries) avec mise en jeu du pronostic vital ou fatales

- Lymphomes (SMQ lymphomes malins)
- Tumeurs solides (SMQ Tumeurs malignes)
- Atteintes neurologiques [SMQ neuropathie périphérique, démyélinisation, sclérose latérale amyotrophique (PT)]
- Diarrhées graves (SMQ diarrhées non infectieuses)
- Hypersensibilité graves (SMQ hypersensibilité)
- Décès : toute cause confondue

Les données de pharmacovigilance évaluées sont issues d'une analyse de la littérature, de l'évaluation du dernier Rapport périodique de sécurité (PSUR) et du Plan de Gestion des Risques (PGR), des notifications enregistrées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), des notifications transmises par les laboratoires ainsi que des cas marquants.

2. Méthode

L'analyse porte sur la période du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2015.

Les données analysées dans ces rapports sont :

- Analyse des observations
 - o Graves et non graves extraites de la BNPV (listings + fiches CIOMS)
 - o Graves extraites des données des laboratoires concernés (listings + fiches CIOMS)
 - o Prise en compte des cas marquants
- Analyse des données de la littérature
- Synthèse des données européennes en cours si pertinentes

3. Résultats et discussion

a. Données d'exposition

Pour SIMPONI®, HUMIRA® et CIMZIA®, une augmentation de l'exposition au cours de la période de suivi est constatée.

b. Infections tuberculeuses

Une synthèse des cas de tuberculose rapportés au cours de ces suivis est présentée dans le tableau ci-dessous :

	REMICADE	ENBREL	HUMIRA	CIMZIA	SIMPONI
Nombre de cas	94	28	68	16	6
Décès	11	0	4	0	0
Formes extra-pulmonaires	64% (68/94)	14% (4/28)	36% (24/68)	50%	20%
% cas malgré les recommandations suivies	2	1 mésusage	9	0	0
Commentaires	- 30 localisations NP - 66 Recos NP	RAS	- 46 reco NP - 7 non respect reco - 1 forme oculaire	2 cas avec prophylaxie incomplète	RAS

- **REMICADE®** : 94 cas de tuberculoses graves (11 fatals), certains cas décrivent une tuberculose méningée ou une tuberculose disséminée. L'incidence semble stable avec une tendance à la baisse pour les cas graves sur les dernières années. Cela constitue probablement le reflet d'une bonne sensibilisation et prise en charge par les prescripteurs.
- **ENBREL®** : les cas regroupent : 12 cas de tuberculoses pulmonaires, une tuberculose latente, 2 cas d'infection à mycobactérie atypique, un granulome péri hépatique, 1 cas de tuberculose gastro intestinale et du genou, une méningite tuberculeuse, un cas de tuberculose de la moelle osseuse et

tuberculose sans précision pour les autres cas. Dans 8 cas, on retrouve un antécédent d'exposition à un autre anti-TNF. Pour 10 cas, le test à la tuberculine était négatif.

- **HUMIRA®** : 68 cas sont rapportés dont 36% de formes extra-pulmonaires. Une évolution fatale est observée dans 4 cas (2 formes disséminées, 1 méningite et 1 forme pulmonaire). Le respect des recommandations n'a pu être évalué que dans 16 cas, dont 7 qui montrent un défaut de bilan pré-thérapeutique ou de prophylaxie de la tuberculose latente.
- **CIMZIA®** : 16 cas dont 37,5% de formes extra-pulmonaires et 2 cas de tuberculose latente sont décrits. Aucun décès n'est rapporté. On note 2 cas de prophylaxie incomplète. L'indication la plus fréquente était la polyarthrite rhumatoïde (PR).
- **SIMPONI®** : 5 cas dont 4 tuberculoses pulmonaires et 1 tuberculose disséminée sont rapportés. Pas de cas d'évolution fatale. On note un manque d'information sur le bilan pré-thérapeutique.

En conclusion, les incidences de tuberculoses observées sont inférieures à celles décrites dans la littérature pour les patients traités par anti-TNF- α .

Cependant, des cas fatals sont rapportés et ce malgré des tests de dépistage négatifs avant traitement.

Par ailleurs, compte tenu des écarts observés par rapport aux recommandations, il est nécessaire de communiquer sur l'importance du dépistage et d'une prophylaxie correctement suivie le cas échéant afin de maintenir le faible taux de tuberculose observé.

c. Infections (hors infections à mycobactéries) avec mise en jeu du pronostic vital ou fatales

Une synthèse des cas d'infections (hors infections à mycobactéries) avec mise en jeu du pronostic vital ou fatales rapportés au cours de ces suivis est présentée dans le tableau ci-dessous :

	REMICADE	ENBREL	HUMIRA	CIMZIA	SIMPONI
Nombre de cas	71	42	38	10	2
Décès	32 (45%)	10 (24%)	7 (18%)	2 (20%)	0
% bactériennes	46%		68%	90%	50%
% virales	7%	12%	13%	10%	50%
% fongiques	17%	4%	10%	0%	0%
Cas particuliers	- 1 cryptococcose - 2 LEMP	- 1 Légionellose - 1 VZV fatal - 1 LEMP	- 1 varicelle fatale - 1 coccidio- Idomyccose - 1 nocardiose	- 1 légionellose - 1 grippe Uniquement PR	RAS

LEMP : Leuco-encéphalopathie multifocale progressive ; VZV : Varicelle

- **REMICADE®** : 71 cas d'infections (dont 32 d'évolution fatale) sont rapportés, il s'agit pour la plupart de septicémies. Il faut également noter 2 cas de LEMP, 1 cas de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB), 5 aspergilloses et 1 cryptococcose. Le type d'infections et leur nombre sont attendus par rapport à ce qui est décrit. Dans de nombreux cas, on note une préexposition à d'autres anti-TNF- α avec une forte rotation entre les traitements.
- **ENBREL®** : 42 cas d'infections (dont 10 d'évolution fatale) sont rapportés
- **HUMIRA®** : Parmi les 7 cas d'issue fatale : 4 chocs septiques, 1 infection généralisée, 1 infection suivie d'un suicide et 1 cas de varicelle généralisée. On note également des infections plus rares: 1 légionellose, 1 nocardiose et 1 coccidioïdomycose.
- **CIMZIA®** : 9 infections bactériennes dont 2 d'évolution fatale et une grippe, toutes chez des patients traités pour une PR. Le délai médian de survenue est de 5 mois, les patients ayant été le plus souvent été exposés antérieurement à un autre anti-TNF. Le risque infectieux supérieur à celui des autres biothérapies est également mis en évidence dans la méta-analyse de Tarp. *et al 2016*.
- **SIMPONI®** : 1 cas de grippe A et une arthrite septique avec bactériémie à Streptocoque A ont été rapportés.

En cas de modification des conditions de prescriptions et délivrance, il sera nécessaire de renforcer l'information sur le risque infectieux en général, les infections rares et la mortalité associée.

d. Lymphomes

Une synthèse des cas de lymphomes rapportés au cours de ces suivis est présentée dans le tableau ci-dessous :

	REMICADE	ENBREL	HUMIRA	CIMZIA	SIMPONI
Nombre de cas	44	39	62	3	6
Décès	1	3	2	0	0
% Lymphomes non Hodgkiniens	43%	-	71%	50%	100%
Cas particuliers	- 3 avec un EBV - 22 cas Crohn	1 MALT	1/3 AGRESSIFS	RAS	1 MALT

EBV : Epstein-Barr Virus

- **REMICADE®** : Plusieurs cas de lymphomes T hépatosplénique sont rapportés chez des patients atteints de Maladie de Crohn. Cette information est présente dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Les autres types de lymphomes sont divers, avec notamment des infections à EBV et 2 lymphomes du manteau.
- **ENBREL®** : Parmi les cas rapportés, on retrouve 8 cas d'hémopathies T (dont 6 cas de lymphome hodgkinien) ; 1 lymphome du Malt (non hodgkinien) ; 9 lymphome B (dont 1 lymphome du manteau), 4 lymphome sans précisions et 2 cas de leucémie lymphoïde chronique.
- **HUMIRA®** : Parmi les 62 cas de lymphome malin, on retrouve 71% de lymphome non hodgkinien (la moitié étant de forme agressive). Le délai médian de survenue est de 52 mois, avec dans 32% des cas, une exposition antérieure à un autre anti-TNF- α . Les hommes sont plus touchés (70%) contrairement aux autres catégories d'effets indésirables.
- **CIMZIA®** : On retrouve 1 cas de lymphome malin non hodgkinien agressif et 1 lymphome de Hodgkin chez 2 hommes ayant été exposés antérieurement à un autre anti-TNF- α . Dans le 3^{ème} cas, CIMZIA® était arrêté depuis 3 ans (infiximab en cours)
- **SIMPONI®** : 6 cas de lymphome malin non hodgkinien ont été rapportés, dont 3 agressifs et 3 indolents. L'âge moyen des patients est de 43,6 ans (+/-10,0). Le délai de survenue médian est de 11,5 mois mais avec une exposition antérieure à un autre anti-TNF- α dans tous les cas. On note un tabagisme dans 2/3 des cas.

L'observatoire RATIO met en évidence un risque de lymphome supérieur à celui retrouvé en population générale mais la polyarthrite rhumatoïde, l'âge élevé et la corticothérapie supérieure à 10 mg/j constituent des facteurs de risques confondants. Ce risque est bien décrit dans tous les RCP et il n'apparaît pas de nouveau signal au cours de la période étudiée.

e. Tumeurs solides

Une synthèse des cas de tumeurs solides rapportés au cours de ces suivis est présentée dans le tableau ci-dessous :

	REMICADE	ENBREL	HUMIRA	CIMZIA	SIMPONI
Nombre de cas	268	317	393	33	18
Décès	13	9	13	2	1
Cas particuliers	- 36 mélanomes - 9 cancers du colon - 5 cancers du col - 4 tumeurs neuroendocrines - 1 glioblastome - 5 cancers du pancréas	- 27 mélanomes - 5 cancers du col - 2 neuro-endocrines - 4 pancréas - 16 rein	- 46 mélanomes - 9 col utérus - 4 glioblastomes - 4 neuro-endocrines (2 Merkel) - ATCD ds 10 %	1 glioblastome	1 sarcome d'Ewing

- **REMICADE®** : 268 cas de tumeurs solides dont 13 fatales ont été rapportés. L'analyse ne retrouve pas de tropisme particulier pour un type de cancer, mis à part ceux déjà été identifiés tels que les mélanomes ou les tumeurs neuroendocrines à cellules de Merkel. A noter toutefois, plusieurs cas de cancer du pancréas et de néphroblastome après exposition *in utero*.
- **ENBREL®** : Les informations sont déjà précisées dans le RCP. La préexposition à d'autres immunosuppresseurs et/ou d'autres anti-TNF reste un facteur de risque
- **HUMIRA®** : 29% des cas évalués sont des cancers de la peau (avec notamment 46 mélanomes). On relève des tumeurs rares (1 leiomyosarcome, 1 myxofibrosarcome) ainsi que 4 glioblastomes et 9 cas de cancers du col de l'utérus. L'âge moyen des patients est de 55,3 ans (+/-14,1). Le délai de survenue médian est de 30 mois, avec une exposition antérieure à un autre anti-TNF dans un tiers des cas. On note un tabagisme dans 20% des cas.
- **CIMZIA®** : Parmi les 33 cas évalués, un quart sont des cancers de la peau. L'âge moyen des patients est de 60,7 ans (+/-11,6). Le délai de survenue médian est de 15 mois mais avec une exposition antérieure à un autre anti-TNF dans un tiers des cas. On note un tabagisme dans 20% des cas. L'indication la plus fréquente est la PR (82%).
- **SIMPONI®** : 18 cas ont été évalués. L'âge moyen des patients est de 55,1 ans (+/-10,5). Le délai de survenue médian est de 10,5 mois mais avec une exposition antérieure à un autre anti-TNF dans 22% des cas. On note un tabagisme dans 22% des cas. L'indication la plus fréquente est la Spondylarthrite Ankylosante (SA) (55%). Un cas a évolué vers le décès (cancer multimétastatique).

L'incidence de notification est similaire entre les produits. Il n'y a pas de données suggérant une augmentation du risque de cancers cutanées à l'exception des cancers meso et baso spinaux en cas d'association avec le méthotrexate.

Il est difficile d'analyser le risque de cancérogenèse via la notification spontanée en raison de plusieurs facteurs confondants :

- les facteurs de risque ne s'avèrent pas toujours informés dans la notification
- la pathologie du patient
- le délai de survenue parfois très court de la survenue du cancer
- l'exposition à plusieurs anti-TNF successifs

f. Atteintes neurologiques

Une synthèse des cas d'atteintes neurologiques rapportés au cours de ces suivis est présentée dans le tableau ci-dessous :

	REMICADE	ENBREL	HUMIRA	CIMZIA	SIMPONI
Nombre de cas	220	90	157	34	25
Décès	1	0	0	1	0
Cas particuliers	- 44 PRN aiguës ou chroniques - 16 névrites optiques	- 3 SLA - 1 myélite - 1 GB - 2 Sclérose en plaques dont 1 rechute	- 2 SLA - 3 Myélites	- 2 SLA - 1 myélite optique fatale	RAS

PRN : Polyradiculonévrite ; SLA : Sclérose Latérale Amyotrophique ; GB : Glioblastome

- **REMICADE®** : Les cas décrivent pour la plupart des paresthésies, neuropathies périphériques, démyélinisations et polyneuropathies. Toutefois, 16 cas de neuropathies optiques relevés mériteraient d'être discutés dans le PSUR en cours.
- **ENBREL®** : les effets sont bien décrits dans le RCP. Deux cas de SLA à signaler.
- **HUMIRA®** : 157 cas graves ont été évalués, comprenant 49 affections démyélinisantes (31%), 18 neuropathies optiques, 2 scléroses latérales amyotrophiques et 3 myélites. L'âge moyen des patients est de 45,2 ans (+/-13,0). Le délai de survenue médian est globalement de 16 mois, avec une exposition antérieure à un autre anti-TNF dans 22% des cas.
- **CIMZIA®** : 17 cas graves ont été évalués dont 3 affections démyélinisantes, 2 scléroses latérales amyotrophiques et 1 myélite optique fatale. L'âge moyen des patients est de 56,0 ans (+/-13,1) et 71% sont des femmes. Le délai de survenue médian est globalement de 1 mois, avec une exposition antérieure à un autre anti-TNF dans 41% des cas.
- **SIMPONI®** : 11 cas graves ont été évalués dont 5 affections démyélinisantes. L'âge moyen des patients est de 48,1 ans (+/-16,4). Le délai de survenue médian est de 7 mois mais avec une exposition antérieure à un autre anti-TNF dans 18% des cas.

g. Diarrhées graves

Une synthèse des cas de diarrhées graves rapportés au cours de ces suivis est présentée dans le tableau ci-dessous :

	REMICADE	ENBREL	HUMIRA	CIMZIA	SIMPONI
Nombre de cas	56	16	9	13	2
Décès	1	0	0	0	0
Cas particuliers	/	Facteurs de risque associés		4 sigmoïdites	

- **REMICADE®** : 56 cas de diarrhées sont rapportés (poussées de Maladies Inflammatoires Chronique de l'Intestin, inefficacité, manifestation nouvelle de pathologie sous-jacente).
- **ENBREL®** : La diarrhée fait le plus souvent partie d'un tableau général. Cet effet indésirable est décrit dans le RCP.
- **HUMIRA®** : 9 cas ont été évalués (après élimination des cas d'inefficacités dans le traitement des MICI), dont 3 pourraient être compatibles avec la survenue d'une maladie de Crohn.
- **CIMZIA®** : 13 cas ont été évalués, dont 4 sigmoïdites. Le délai médian de survenue est de 2 mois. L'indication la plus fréquente est la PR (60%). Pas de cas évoquant la survenue d'une MICI.

- **SIMPONI®** : 2 cas ont été évalués, dont une sigmoïdite diverticulaire. Le délai de survenue était de 42 et 65 mois, avec exposition antérieure à un autre anti-TNF- α . A noter que la survenue de diarrhée figure dans la notice mais pas dans le RCP. Pas de cas évoquant la survenue d'une MICI.

Peu de données en faveur de MICI induite par l'anti-TNF chez des patients à indication rhumatologique.

h. Surdité

Une synthèse des cas de surdité rapportés au cours de ces suivis est présentée dans le tableau ci-dessous :

	REMICADE	ENBREL	HUMIRA	CIMZIA	SIMPONI
Nombre de cas	27	4	24	4	3
Cas particuliers	/	1 bilat 2 unilat 1 Brutale	8 bilat 8 unilat 8 AINS	ras	ras

- **REMICADE®** : la plupart des cas sont des acouphènes (réaction à la perfusion), et 9 diminutions de l'audition dont l'imputabilité du REMICADE® ne semble pas être mise en cause.
- **ENBREL®** : 1 patient était pré-exposé à l'infliximab.
- **HUMIRA®** : 19 cas de surdité et 5 cas d'acouphène ont été évalués. L'âge moyen des patients est de 45,6 ans (+/-17,8). Dans 9 cas, le patient a une exposition concomitante à un anti-inflammatoire non stéroïdien.
- **CIMZIA®** : 3 cas de surdité et 1 cas d'acouphène évalués ont été évalués. L'âge moyen des patients est de 66,3 ans (+/-4,5). Dans 1 cas, le patient a une exposition concomitante à un anti-inflammatoire non stéroïdien.
- **SIMPONI®** : 2 cas de surdité et 1 cas d'acouphène ont été évalués. Dans 2 cas, le patient avait une exposition concomitante à un anti-inflammatoire non stéroïdien.

De façon générale, il l' st difficile de faire la part entre le rôle de la pathologie inflammatoire, du terrain ( ge, co-exposition aux Antiinflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)) et du traitement. Il pourrait néanmoins s'agir d'un effet paradoxal (dans la littérature, plusieurs cas d'améliorations de la surdité sous anti-TNF- α).

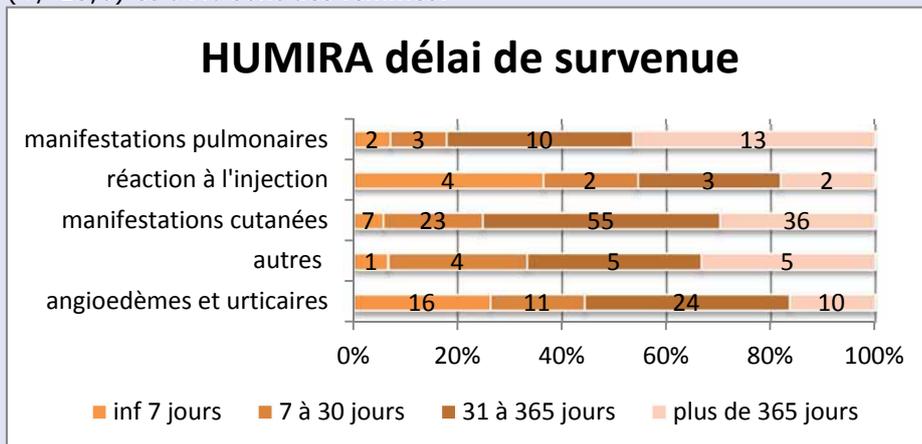
i. Hypersensibilité avec critère de gravité

Une synthèse des cas d'hypersensibilité avec critère de gravité rapportés au cours de ces suivis est présentée dans le tableau ci-dessous :

	REMICADE	ENBREL	HUMIRA	CIMZIA	SIMPONI
Nombre de cas	920	186	393	69	35
Décès	1	0	1	0	0
Cas particuliers	- 1 DRESS possible - 10% de cas choc anaphylactique	RAS	- 1 pneumopathie fatale - 2 pemphigoides bulleuses	RAS	RAS
Délai de survenue	Majoritairement perf 2 à 3 ou lors de réintroduction	- 6 dermatites bulleuses	Réactions croisées	50% pdt 1 ^{er} mois	Toute la durée du traitement

Sont rapportés à la fois des réactions à la perfusion et des hypersensibilités retardées (HSR).

- **REMICADE®** : 920 cas d'hypersensibilité retardée ont été rapportés ; l'effet le plus rapporté dans cette évaluation. Plusieurs cas de réactions sévères dont des chocs anaphylactiques mais il ne ressort aucun cas fatal, suggérant une bonne prise en charge du risque de HSR en structure de soins.
- **ENBREL®** : Les réactions d'hypersensibilité les plus pertinentes sont réparties comme suit : 2 réactions anaphylactiques dont 1 choc anaphylactique, 4 réactions anaphylactoïdes , 17 notifications d'angioœdème, 3 cas de bronchospasme, 7 vascularites, 6 dermatites bulleuses, érythème, eczémas (n=13) suivis des réactions d'hypersensibilité sans précision, œdème (langue, face, cornée, laryngé ou pharyngé), urticaire, rash et réaction au point d'injection avec dans 1 cas un test cutané positif ainsi que des pneumopathie interstitielle diffuse (n=2) et capillarite (n=1).
- **HUMIRA®** : 333 cas ont été évalués dont 59% sont des manifestations cutanées parmi lesquelles on note 2 cas de pemphigoïde bulleuse (effet non listé). Les manifestations d'hypersensibilité retardée sont les plus rapportées, parfois après 1 an de traitement. L'âge moyen des patients est de 44,8 ans (+/-15,6) et 64% sont des femmes.



- **CIMZIA®** : 69 cas ont été évalués dont 42% sont des manifestations cutanées. L'âge moyen des patients est de 53,9 ans (+/-13,1) et 87% sont des femmes. La moitié des réactions d'hypersensibilité est observée au cours du 1^{er} mois de traitement.
- **SIMPONI®** : 35 cas ont été évalués dont 60% étaient des manifestations cutanées. La moitié des réactions d'hypersensibilité a été observée au cours du 1^{er} mois de traitement. L'âge moyen des patients est de 45,9 ans (+/-12,5). L'indication la plus fréquente est la SA (60%).

Pour l'ensemble des traitements, il est important d'informer sur la survenue possible de réactions d'hypersensibilité à tout moment du traitement et la possibilité de réaction croisée entre les traitements.

j. Décès

Une synthèse des cas de décès rapporté au cours de ces suivis est présentée dans le tableau ci-dessous :

	REMICADE	ENBREL	HUMIRA	CIMZIA	SIMPONI
Nombre de cas	82	48	42	8	4
Causes principales	Infections Cancers Exposition in utero	Infections cancers	Cancers CV Infections	Cancers Infections	RAS
Cas particuliers	6 cas d'IDM		4 expo in utero	Myélite optique	RAS

IDM : Infarctus du myocarde

- **REMICADE®** : 82 cas de décès ont été rapportés essentiellement de cause infectieuse ou tumorale, sans signal majeur relevé à ce jour.
- **ENBREL®** : il n'y a pas de nouveau signal identifié.

- **HUMIRA®** : 42 décès ont été rapportés dont 31% sont liés à un cancer, 26% à une cause cardiovasculaire et 24% à une infection. L'âge moyen des patients est de 65,0 ans (+/-16,3).
- **CIMZIA®** : 3 ont été rapportés liés à un cancer, 2 à une infection, 1 à une atteinte neurologique sévère, 1 de cause cardiovasculaire et 1 inexpliqué. L'âge moyen des patients est de 63,4 ans (+/-4,0).
- **SIMPONI®** : 4 décès ont été rapportés sur cette période (1 cancer, 1 suicide, 1 probable infarctus du myocarde et 1 mort inexpliquée). L'âge moyen des patients est de 52,8 ans (+/-5,8) et tous étaient fumeurs.

Il n'a pas été identifié de signal parmi les causes de décès.

4. Conclusion et propositions du rapporteur

REMICADE® :

Le profil de tolérance est bien connu et les risques majeurs sont inclus dans le RCP. L'analyse des sujets d'intérêts est rassurante sur la période étudiée ; aucun signal majeur de nouveau risque particulier ou en inadéquation aux informations connues ne sont relevés. Seize cas de neuropathies optiques sont identifiés, possiblement en relation avec le traitement.

Des cas de cancer du pancréas et de néphroblastomes sont également relevés ; il est proposé de vérifier les données mondiales du dernier PSUR en cours d'évaluation et éventuellement de proposer l'ajout d'une information dans le RCP. Enfin, des utilisations hors AMM sont retrouvées. Cette spécialité continue d'être suivie et surveillée au niveau européen.

Le rapporteur suggère la fermeture du suivi national de pharmacovigilance de REMICADE®. Une ouverture de suivi national de pharmacovigilance est déjà assurée pour les biosimilaires de REMICADE®.

ENBREL® :

Les effets indésirables retenus pour cette analyse sont tous décrits dans le RCP, à l'exception de la surdité pour laquelle la mention ne semble pas pertinente.

Les points de discussion méritant une réflexion en interaction avec d'autres groupes de travail sont :

- le risque de tuberculose malgré les investigations négatives avant la mise en route du traitement et la négativité des tests appropriés. Certains suggèrent l'arrêt de l'anti-TNF en cas d'apparition des symptômes type fièvre et toux malgré un test négatif
- l'introduction d'un anti-TNF après un cancer guéri et le délai à respecter. Il n'existe pas de consensus à ce sujet et ce thème reste encore débattu dans la littérature.

Au vue d'absence de signal particulier, le rapporteur propose l'arrêt du suivi national d'ENBREL®.

HUMIRA® :

Le profil de tolérance est bien connu et les risques majeurs sont inclus dans le RCP cependant les modifications suivantes sont proposées :

- Mentionner les risques de varicelle et de nocardiose dans le RCP en 4.4 et 4.8.
- Pour le cancer du col de l'utérus, proposer une mention en rubrique 4.4 du RCP en faveur de la réalisation d'un frottis systématique avant l'instauration du traitement, puis en cours de traitement.
- Atteintes neurologiques : mentionner le risque de myélite en 4.8.
- Diarrhées : ajouter le terme diarrhée dans la rubrique 4.8.
- Hypersensibilité : mentionner la pemphigoïde bulleuse en 4.8.

Le rapporteur est globalement défavorable à la levée de la Prescription Initiale Hospitalière (PIH).

Le rapporteur suggère l'arrêt du suivi national dans sa forme actuelle mais une reprise serait possible en cas de levée de la PIH.

CIMZIA® :

Le profil de tolérance est bien connu et les risques majeurs sont inclus dans le RCP cependant les taux de notification élevés des infections graves et des tuberculoses interpellent. Par ailleurs, les modifications suivantes sont proposées :

- Malgré l'absence de cas de cancer du col de l'utérus, inclure CIMZIA® dans la proposition de mention en rubrique 4.4 du RCP de la réalisation d'un frottis systématique avant l'instauration du traitement, puis en cours de traitement, de façon harmonisée aux autres anti-TNF.
- Atteintes neurologiques : discuter la mention de SLA dans le RCP et s'aligner sur le libellé du Company Core Data Sheet (CCDS) pour faire apparaître plus clairement les atteintes démyélinisantes et la possibilité de myélite.
- Diarrhées : remplacer le terme « hypermotilité » par le terme « diarrhée » dans la rubrique 4.8.

- Le rapporteur est globalement défavorable à la levée de la PIH.

Le rapporteur suggère l'arrêt du suivi national dans sa forme actuelle mais une reprise serait possible en cas de levée de la PIH.

SIMPONI® :

Le profil de tolérance est bien connu et les risques majeurs sont inclus dans le RCP cependant les modifications suivantes sont proposées :

- Pour le risque de cancer du col de l'utérus : malgré l'absence de cas, inclure SIMPONI® dans la proposition de mention en rubrique 4.4 du RCP de la réalisation d'un frottis systématique avant l'instauration du traitement, puis en cours de traitement, de façon harmonisée à ce qui serait ajouté pour les autres anti-TNF.
- Inclure le terme de diarrhée dans la rubrique 4.8 en harmonie avec la notice patient.
- Le rapporteur est globalement défavorable à la levée de la PIH.

Le rapporteur suggère l'arrêt du suivi national dans sa forme actuelle mais une reprise serait possible en cas de levée de la PIH.

5. Discussion et conclusion du Comité Technique de Pharmacovigilance

Les profils de tolérance des anti-TFN α sont globalement conformes aux profils connus et à l'information des RCP.

CIMZIA® semble avoir un profil de tolérance un peu différent des 4 autres anti-TNF α . Il est à noter qu'il est utilisé hors-AMM en gastro-entérologie et au cours de la grossesse car selon certaines publications, le certolizumab ne passerait pas la barrière placentaire.

Les membres du CTPV se sont interrogés sur l'apport des registres (comme RATIO ou Psobioteq) sur les remontées des cas de pharmacovigilance. Les rapporteurs ont souligné que pour certaines déclarations les cas étaient peu documentés ainsi il a été proposé une réunion tripartite ANSM-CRPV Rapporteurs-Registre Psobioteq pour discuter des difficultés rencontrées.

Les cas de tuberculoses déclarés font apparaître que, pour certains patients, le dépistage ou la prophylaxie n'ont pas été menés selon les recommandations. Ainsi une communication paraît nécessaire pour rappeler ces recommandations ainsi que les limites de certains tests (sensibilité et de la spécificité) et l'existence de formes atypiques.

Lors de la discussion, il a été mis en évidence que les cas de sclérose latérale amyotrophique rapportés lors de ce suivi (1 avec REMICADE®, 3 avec ENBREL®, 2 avec HUMIRA®, 2 avec CIMZIA®) nécessitaient une analyse approfondie avec notamment un avis neurologique avant toute prise de décision sur l'imputabilité des cas. En effet, il s'agit d'une maladie rare et le profil génétique est important dans sa survenue, l'imputabilité de ces cas est donc complexe à définir.

De plus, concernant les recommandations de traitement par anti-TNF α chez les patients présentant des antécédents des pathologies tumorales d'une part et le risque de cancer de col de l'utérus d'autre part, l'ANSM prendra contact avec la Haute Autorité de Santé (HAS) et l'Institut National du Cancer (INCA) sur les points soulevés lors de la discussion :

- Concernant les pathologies tumorales :
 - o recommandations sur le délai minimal après la survenue d'une pathologie tumorale (actuellement 5 ans) avant de pouvoir traiter un patient avec un anti-TNF- α .
- Concernant le risque de cancer du col de l'utérus : avoir des précisions sur le changement des recommandations portant sur la fréquence des frottis cervico-utérins. Si ce délai était diminué, la demande d'ajout d'une mention en rubrique 4.4 du RCP en faveur de la réalisation d'un frottis systématique avant l'instauration du traitement, puis en cours de traitement ne serait plus nécessaire.

Des cas de maladie de Verneuil ont été décrits principalement avec HUMIRA®. Il s'agit d'un effet paradoxal de l'adalimumab qui a l'indication dans cette pathologie. Comme convenu lors de la présentation d'un cas marquant en octobre 2016, une revue des cas sera demandée lors du prochain PSUR.

Un travail a été réalisé par les CRPV de Lille, Nancy et Bordeaux concernant les effets neuropsychiques de types manie ou psychose survenant lors de traitement par anti-TNF. L'évolution est généralement favorable à l'arrêt du traitement.

Des spécialités biosimilaires de REMICADE® et d'ENBREL® ont obtenus des autorisations de mise sur le marché. Un suivi de pharmacovigilance est en cours pour les biosimilaires de REMICADE® et sera mis en place pour ceux d'ENBREL® et des autres anti-TNF- α lorsque des AMM seront octroyées.

6. Conclusion

Les conclusions suivantes ont été émises par le Comité Technique de Pharmacovigilance concernant les 5 spécialités :

REMICADE® : aucune modification du RCP n'est proposée. Lors de la discussion européenne du prochain PSUR en 2017, les données suivantes seront transmises au rapporteur européen : la surveillance de l'incidence des cas de LEMP (2 en France), les cancers du pancréas (5 en France), les néphroblastomes après exposition in utero (2 en France) et une demande d'une synthèse des cas de névrites optiques avec prise en considération d'un ajout dans le RCP sera faite. Ces propositions ont été acceptées à l'unanimité du Comité Technique de Pharmacovigilance.

ENBREL® : Aucune de modification du RCP n'est demandée. Cette proposition est acceptée à l'unanimité du Comité Technique de Pharmacovigilance. Les 2 cas de SLA vont être transmis aux experts pour évaluation globale avec les autres anti-TNF.

HUMIRA® : Lors de la discussion européenne du prochain PSUR en 2017, les modifications suivantes de l'information produit seront proposées sur la base des données du suivi ainsi que des données européennes :

- Ajout de varicelle et de nocardiose en 4.4 et 4.8 : 2 avis défavorables et une abstention
- Risque de cancer du col de l'utérus en 4.4 et mention d'un frottis systématique avant et en cours de traitement : Avis favorable à l'unanimité (sous réserve de recommandations à venir émanant de la HAS/INCa sur la prévention et le dépistage du cancer du col de l'utérus dans la population générale)
- Ajout de myélite (atteinte neurologique) en 4.8 : Avis favorable à l'unanimité
- Ajout de diarrhée en 4.8 : Avis favorable à l'unanimité

CIMZIA® : Lors de la discussion européenne du prochain PSUR en 2017, les modifications suivantes de l'information produit seront proposées sur la base des données du suivi ainsi que des données européennes :

- Risque de cancer du col de l'utérus en 4.4 et mention d'un frottis systématique avant et en cours de traitement : Avis favorable à l'unanimité (sous réserve de recommandations à venir émanant de la HAS/INCa sur la prévention et le dépistage du cancer du col de l'utérus dans la population générale)
- Ajout de SLA en 4.4 et 4.8 : Avis défavorable 16 voix, dans l'attente de la validation de ces événements après une revue de l'ensemble des cas par des neurologues (revue concernant également les autres cas rapportés avec les autres anti-TNF).
- Mention de myélite au 4.4 (alignement sur CCDS) : Avis favorable à l'unanimité
- Remplacement « hypermotilité » par « diarrhée » : Avis favorable à l'unanimité

SIMPONI® : Lors de la discussion européenne du prochain PSUR en 2017, les modifications suivantes de l'information produit seront proposées sur la base des données du suivi ainsi que des données européennes :

- Risque de cancer du col de l'utérus en 4.4 et mention d'un frottis systématique avant et en cours de traitement : Avis favorable à l'unanimité (sous réserve de recommandations à venir émanant de la HAS/INCa sur la prévention et le dépistage du cancer du col de l'utérus dans la population générale)
- Ajout de diarrhée en 4.8 (déjà présent dans la notice patient) : Avis favorable à l'unanimité

Le Comité Technique de Pharmacovigilance a voté à l'unanimité en faveur de l'arrêt du suivi national de pharmacovigilance pour REMICADE®, ENBREL®, HUMIRA® et SIMPONI® et à un retour à un suivi de pharmacovigilance classique. La clôture de ces suivis nationaux de pharmacovigilance n'empêche pas la poursuite de la surveillance de ce médicament dans le cadre de la pharmacovigilance classique basée sur la notification spontanée.

Concernant CIMZIA®, le suivi national est poursuivi (21 voix contre l'arrêt, 1 abstention et 9 voix pour) De plus, le Comité Technique de Pharmacovigilance n'est pas en faveur d'une modification des conditions de prescriptions et de délivrance des spécialités ENBREL®, HUMIRA®, CIMZIA® et SIMPONI® et souhaite que la prescription initiale hospitalière soit maintenue, mais tout en acceptant la proposition de lever l'obligation de renouvellement annuel hospitalier.

Nom du dossier	Suivi national de pharmacovigilance des dérivés ergotés (bromocriptine, lisuride, cabergoline) utilisés dans l'inhibition de la lactation
Dossier Produit – Substance (National)	
Direction en charge du dossier	Direction CARDIO
CRPV en charge du dossier	CRPV de Lyon
Référence documentaire	
Rapports du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Lyon	
Suivi national de pharmacovigilance des dérivés ergotés (bromocriptine, lisuride, cabergoline) utilisés dans l'inhibition de la lactation	

1. Introduction

a. Bromocriptine

Nom commercial	PARLODEL® 2,5 mg inhibition de la lactation, comprimé sécable	BROMOCRIPTINE ZENTIVA® 2,5
DCI	bromocriptine	bromocriptine
Forme pharmaceutique	Comprimé à 2,5 mg	Comprimé à 2,5 mg
Classe pharmacologique	Inhibiteurs de la prolactine Code ATC : G02CB01	Inhibiteurs de la prolactine Code ATC : G02CB01
Indication(s)	Prévention ou inhibition de la lactation physiologique en postpartum pour raison médicale	Prévention ou inhibition de la lactation physiologique en postpartum pour raison médicale
Procédure d'enregistrement	Procédure nationale	Procédure nationale
Titulaire de l'AMM	Meda Pharma	Sanofi Aventis France
Date d'obtention de l'AMM	11/06/1992	13/12/1993
Date de commercialisation en France	19/11/1992	Arrêt de commercialisation : 30/04/2015

b. Cabergoline

Nom commercial	CABERGOLINE SANDOZ 0,5 mg, comprimé sécable®	DOSTINEX 0,5 mg, comprimé®	CABERGOLINE TEVA 0,5 mg, comprimé®
DCI	cabergoline	cabergoline	cabergoline
Forme pharmaceutique	Comprimé à 0,5 mg	Comprimé à 0,5 mg	Comprimé à 0,5 mg
Classe pharmacologique	Inhibiteurs de la prolactine Code ATC : G02CB03	Inhibiteurs de la prolactine Code ATC : G02CB03	Inhibiteurs de la prolactine Code ATC : G02CB03
Indication(s)	Inhibition de la lactation due à des causes médicales Troubles hyperprolactinémique	Hyperprolactinémie idiopathique	Troubles hyperprolactinémiques:

	s Adénome hypophysaire sécrétant de la prolactine Hyperprolactinémie idiopathique Le traitement doit être instauré par un spécialiste ou après consultation d'un spécialiste	Hyperprolactinémie liée à la présence d'un microadénome ou d'un macroadénome hypophysaire, et leurs manifestations cliniques: -chez la femme: galactorrhée, oligo- ou aménorrhée, infertilité; -chez l'homme: gynécomastie, impuissance	Hyperprolactinémie liée à un adénome hypophysaire; Hyperprolactinémie idiopathique. Le traitement doit être instauré par un spécialiste ou après consultation d'un spécialiste.
Procédure d'enregistrement	Procédure décentralisée (Repeat use)	Procédure nationale	Procédure décentralisée
Titulaire de l'AMM	Sandoz	Pfizer Holding France	Teva Sante
Date d'obtention de l'AMM	20/02/2013	13/03/1996	05/06/2008
Date de commercialisation en France	10/12/2013 : flacon de 8 comprimés 27/06/2014 : flacon de 2 comprimés	01/12/1998	06/03/2009

c. Lisuride

Nom commercial	AROLAC® 0,2 mg, comprimé sécable
DCI	lisuride
Forme pharmaceutique	Comprimé à 0,2 mg
Classe pharmacologique	Inhibiteurs de la prolactine, agoniste dopaminergique Code ATC : G02CB02
Indication(s)	<ul style="list-style-type: none"> · Période de lactation : inhibition de la montée laiteuse, arrêt de la lactation, engorgement mammaire, symptomatologie mammaire inflammatoire. · Conséquences cliniques de l'hyperprolactinémie confirmée biologiquement. Chez la femme : <ul style="list-style-type: none"> - troubles sévères du cycle menstruel (avec ou sans galactorrhée), - stérilité, - galactorrhée; Chez l'homme: <ul style="list-style-type: none"> - gynécomastie et impuissance.
Procédure d'enregistrement	Procédure nationale
Titulaire de l'AMM	Laboratoire de l'Arolac
Date d'obtention de l'AMM	25/07/1990
Date de commercialisation en France	19/09/1994

Deux enquêtes de pharmacovigilance (PV) sur la bromocriptine utilisée dans l'inhibition de la lactation réalisées en 1994 et 2011 ont montré la survenue d'effets indésirables (EI) graves, dont les plus fréquents étaient cardiovasculaires et neuropsychiatriques. La dernière enquête a également identifié

des utilisations non conformes au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) dans environ 2/3 des cas graves (présence de facteurs de risque ou mésusage).

Suite à ces enquêtes, une réévaluation du bénéfice risque a été menée, en France et en Europe en 2013, et a conduit à rappeler, en juillet 2013, que les inhibiteurs de la lactation ne doivent être utilisés dans cette indication que pour des raisons médicales. Le recours au lisuride et à la cabergoline était à l'époque privilégié car les données de PV et de la littérature ne montraient pas d'EI graves cardiovasculaires ou neuropsychiatriques.

Néanmoins, un cas marquant de syndrome de vasoconstriction cérébrale chez une patiente ayant pris du lisuride pour inhiber la montée de lait a été présenté au Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) de février 2015.

Dans ce contexte, un suivi national de PV des dérivés ergotés utilisés dans l'inhibition de la lactation (bromocriptine, cabergoline et lisuride) a débuté le 18/05/2015, avec pour objectif d'évaluer l'impact des possibles reports de prescription vers la cabergoline et le lisuride, suite aux informations parues sur la bromocriptine.

2. Méthode

Les données de vente et les EI graves et non graves de la bromocriptine, de la cabergoline et du lisuride utilisés dans l'inhibition de la lactation, notifiés aux CRPV et aux laboratoires, et survenus entre le 18/05/2015 et le 30/11/2016, ont été analysés. Pour la cabergoline et le lisuride, compte tenu de la courte durée du suivi, une analyse complémentaire des cas recueillis entre le 01/01/2011 et le 17/05/2015 a été effectuée. Cette analyse antérieure à 2011 n'a pas été effectuée pour la bromocriptine car depuis la réévaluation du BR de 2013, son profil de sécurité est bien décrit.

En complément des chiffres de vente fournis par les laboratoires, une requête a été effectuée par l'Agence Nationale du Médicament et des produits de santé (ANSM) à partir des données nationales de ventes issues de la base GERS.

Le CRPV de Lyon a réalisé une enquête complémentaire auprès des maternités françaises afin de faire un état des lieux actualisé des pratiques de prescription dans l'inhibition de la lactation, et de comparer les données recueillies avec les résultats d'une enquête similaire menée en 2009.

3. Résultats et discussion

Les données de ventes montrent une nette diminution des ventes de bromocriptine dès juillet 2013, date de publication du point d'information de l'ANSM, qui a été accompagnée d'une légère augmentation des ventes de lisuride (sans compenser la baisse des ventes de la bromocriptine) avec diminution par la suite, alors que les ventes de cabergoline et de quinagolide (inhibiteur de la prolactine non ergoté, sans indication dans l'inhibition de la lactation) sont restées globalement stables. Ces données sont confirmées par l'enquête auprès des maternités qui montre que la bromocriptine n'est plus utilisée en 1^{ère} intention que par 2% des maternités vs 89% en 2009, la méthode la plus utilisée (53% des maternités) étant désormais l'homéopathie.

Pour la bromocriptine, aucun EI grave n'a été notifié. Pour chacun des 5 cas non graves (2 cas de vertiges, 1 malaise vagal, 1 cas de palpitations et 1 cas d'anxiété), un mésusage est noté (dosage trop important, automédication, sevrage tardif notamment).

Pour la cabergoline, 9 cas d'EI ont été enregistrés pendant la période du suivi. Il s'agit de 7 cas d'EI vasculaires dont 6 graves (au moins 3 de mécanisme ischémique : 1 PRES, 1 HTA et 2 hypotensions) et 2 EI neurologiques non graves. Ce profil d'EI est similaire à celui qui est observé avec la bromocriptine dans l'inhibition de la lactation. Une notion de mésusage (mauvaise dose administrée et/ou durée d'administration) et/ou de facteurs de risque vasculaires (en particulier tabagisme et obésité) est constatée dans 7 des 9 dossiers. Certains facteurs de risque vasculaires ne sont pas mentionnés dans le RCP de CABERGOLINE SANDOZ®, alors que l'obésité et le tabagisme figurent dans ceux de PARLODEL 0,5mg inhibition de la lactation® et d'AROLAC®. Par ailleurs, dans 8 cas sur 9, les EI sont rapportés dans un contexte d'usage hors AMM de DOSTINEX®, qui n'a pas l'indication dans l'inhibition de la lactation (seule CABERGOLINE SANDOZ® possède cette indication). On note également, avant la période de suivi, 2 cas graves d'origine vasculaire (infarctus pulmonaire et dissection coronarienne) avec présence d'un mésusage pour l'un d'entre eux.

Pendant ce suivi, 9 EI ont été notifiés avec le lisuride : 1 cas d'HTA et 1 cas de vertiges, ainsi que 3 EI dermatologiques dont le seul cas grave (éruption maculopapuleuse fébrile) et 4 affections gastro-intestinales non graves. Un mésusage est présent dans 2 dossiers (erreur de prise) et une patiente présente un facteur de risque vasculaire. Il faut néanmoins noter, avant le début du suivi de pharmacovigilance, le signalement de 5 cas graves d'EI vasculaires (2 cas de syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible, 2 d'hypotension, 1 de tachycardie) avec notion de mésusage et/ou

facteur de risque vasculaire dans chaque cas. Ces données indiquent que l'utilisation du lisuride en postpartum peut exposer au même risque d'EI vasculaires que la bromocriptine.

4-Conclusions et propositions des rapporteurs

Au total, les données de ce suivi montrent :

- Une nette diminution des ventes de bromocriptine qui n'est pas compensée par les ventes de cabergoline et lisuride.
- Une nette diminution des cas notifiés avec la bromocriptine dans l'inhibition de la lactation
- L'émergence de cas d'EI vasculaires graves notamment ischémiques avec la cabergoline et le lisuride,
- Aucun cas d'EI neuropsychiatrique grave avec la cabergoline et le lisuride,
- La présence fréquente de facteurs de risque vasculaires et de mésusages,
- L'utilisation hors AMM de DOSTINEX® qui n'a pas d'indication dans l'inhibition de la lactation
- Sur la base de ces données, les rapporteurs proposent : Une information des prescripteurs sur le profil de tolérance de la cabergoline et du lisuride,
- La poursuite du suivi de PV de ces deux molécules et l'arrêt du suivi de la bromocriptine,
- Une harmonisation des rubriques « indications », « mises en garde et précautions d'emploi » et « effets indésirables » des RCP des spécialités indiquées dans l'inhibition de la lactation.

5-Discussions et conclusion du Comité technique de pharmacovigilance

En 2013, lors du point d'information sur la réévaluation du bénéfice/risque de la bromocriptine dans l'inhibition de la lactation, les données de pharmacovigilance et de la littérature pour cabergoline et lisuride ne montraient pas de cas graves similaires à la bromocriptine (effets neuropsychiatriques et cardiovasculaires). Depuis, des cas ont été rapportés pour chacune de ces substances.

Concernant la bromocriptine, depuis la réévaluation du Bénéfice/Risque, la diminution des ventes est importante (jusqu'à divisée par 10 selon l'année). Bien que les données de ventes concernent toutes les indications, cette diminution n'est a priori pas biaisée par des mesures concernant les spécialités indiquées dans la maladie de Parkinson (pas d'arrêt de commercialisation et pas d'abrogation d'AMM depuis 2013 dans les indications neurologiques).

Les données du RCP ont récemment été mises à jour et harmonisées en Europe suite à l'arbitrage sur la bromocriptine (finalisé le 30/10/2014). De plus, ce suivi ne révèle pas de nouvelles données de sécurité. Une modification des RCP n'est pas jugée nécessaire.

Concernant la cabergoline, les modifications du RCP demandées vont nécessiter une discussion européenne car une partie des spécialités sont enregistrées en procédure européenne (MRP/DCP). Un signal sera envoyé au rapporteur auprès du PRAC afin que la problématique des effets cardiovasculaires sous cabergoline soit revue. La mise à jour des RCP des spécialités à base de cabergoline, proposée par le CRPV, y sera également discutée. Un cas grave de vasoconstriction cérébrale sous cabergoline a également été rapporté dans d'autres indications que l'inhibition de la lactation (adénomes à prolactine). Cependant, il est important de rappeler que la période du post-partum est une période plus à risque d'EI vasculaires. Le signal se focalisera sur les données disponibles, à savoir, dans l'inhibition de la lactation. Cependant, toutes les spécialités contenant de la cabergoline seront revues car les indications varient selon les pays (DOSTINEX® possède l'indication inhibition de la lactation dans d'autres pays européens).

AROLAC® (lisuride) étant enregistré en procédure nationale, le laboratoire sera contacté pour que les indications et autres informations du RCP soient mises à jour.

Une communication sera discutée dès les premiers retours sur le signal « cabergoline » au niveau européen. L'ANSM tiendra informée le CTPV de l'avancement des discussions.

6-Conclusion du Comité Technique de Pharmacovigilance

Le CTPV a voté à l'unanimité pour :

- la mise à jour du RCP d'AROLAC® (lisuride) y compris la revue de l'indication pour restreindre l'usage à l'inhibition de la lactation pour raisons médicales.
- L'ouverture d'un signal européen concernant les effets cardiovasculaires observés avec la cabergoline lorsqu'elle est utilisée dans l'inhibition de la lactation. Les modifications de RCP des spécialités à base de cabergoline, proposées par le CRPV, seront discutées lors de cette procédure. L'ANSM devra tenir informé le CTPV des suites des discussions européennes (retour vers juillet 2017).

L'arrêt du suivi national de pharmacovigilance de la bromocriptine a été approuvé (2 abstentions). La clôture de ce suivi national de pharmacovigilance n'empêche pas la poursuite de la surveillance de ce médicament dans le cadre de la pharmacovigilance classique basée sur la notification spontanée.

Une communication sera discutée dès les premiers retours sur le signal « cabergoline » au niveau européen. L'ANSM tiendra informée le CTPV de l'avancement des discussions.

Nom du dossier	Fampridine FAMPYRA®
Dossier Produit – Substance (Centralisée)	
Direction en charge du dossier	Direction NEURO
CRPV en charge du dossier	CRPV Limoges

Référence documentaire

Rapport du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Limoges

Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité FAMPYRA® (fampridine)

Nom commercial	FAMPYRA®
DCI	Fampridine
Forme pharmaceutique	Comprimé à libération prolongée
Classe pharmacologique	autres médicaments du système nerveux, classe ATC: N07XX07
Procédure d'enregistrement	Procédure centralisée
Date d'AMM	20 juillet 2011
Date de commercialisation	02/04/2013
Titulaire de l'AMM	Laboratoires BIOGEN
Indication	FAMPYRA® est indiqué pour améliorer la capacité de marche des patients adultes atteints de sclérose en plaques (SEP) et présentant un handicap à la marche (EDSS 4-7).

1. Introduction

Ce 2^{ème} rapport fait le point sur le suivi national de la fampridine (FAMPYRA®), commercialisée en France en avril 2013. Il porte sur la période de juillet 2014 à juin 2016. Les données analysées ont été fournies par le laboratoire Biogen et par l'Agence Nationale du Médicament et des produits de santé (ANSM).

2. Méthode

Le CRPV de Limoges a analysé :

- les données de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) interrogée sur les critères suivants :
- date de saisie initiale : 01/07/2014 au 30/06/2016
- substance : %4-AMINOPYRIDINE% ou %FAMPRIDINE%
- Imputabilité OMS = Suspect ou Interaction

- les données des laboratoires :

- Line-listing avec cas d'effets indésirables notifiés au laboratoire avec transmission de fiches CIOMS ;
- Periodic Safety Update Report (PSUR 7 et 8) international (22/07/2014 au 21/01/2016) ;
- Liste des publications/abstracts marquants issus de la veille bibliographique du laboratoire
- Données de vente et d'exposition en France sur la période du 01/07/2014 au 30/06/2016

- Les données de la littérature : La recherche bibliographique a été effectuée dans PubMed et s'est principalement axée sur le médicament fampridine. Elle a été réalisée à partir des mots-clés suivants: fampridine and multiple sclerosis, fampridine treatment, fampridine use, fampridine pharmacokinetics and pharmacodynamics. Elle est venue compléter les ressources bibliographiques fournies par le laboratoire.

- Détection automatisée de signaux dans la BNPV

Extraction de l'analyse automatisée de signaux dans la BNPV portant sur les molécules suivantes : fampridine et amifampridine fournie par l'ANSM en aout 2016. L'analyse de disproportionnalité a été évaluée uniquement pour fampridine.

3. Résultats et discussion

1) Présentation générale des cas déclarés en France du 01/07/2014 au 30/06/2016

Au total, 150 cas français ont été rapportés : 103 par le laboratoire et 47 par les CRPV. Parmi eux, on dénombre 20 doublons (cas rapportés à la fois par le laboratoire et par les CRPV) et 16 cas exclus de l'analyse (hors période de suivi (1), manque d'information sur la chronologie (6), chronologie incompatible (3), autre cause que médicamenteuse (1) et littérature avec cas non individualisés (5)).

Au final, ce sont 114 cas qui ont été analysés dont 34 graves et 80 non graves pendant la période du 01/07/2014 au 30/06/2016.

Deux tiers sont des femmes et l'âge moyen est de 52 ± 12 ans.

Comparativement à la première période de suivi (01/04/2013-30/06/2014), les caractéristiques des cas restent comparables avec une baisse du taux de notification.

2) Caractéristiques des 34 cas graves :

Parmi les 34 cas graves, 1 décès, 2 mises en jeu du pronostic vital, 22 hospitalisations, 1 prolongation d'hospitalisation et 8 cas médicalement significatifs ont été rapportés. 15 cas ont guéri sans séquelle (44,1 %), 1 a guéri avec séquelle (2,9 %), 10 n'étaient pas rétablis (29,4 %), 1 a eu une issue fatale (2,9 %) et 7 ont eu une issue inconnue (20,6 %).

Pour ces 114 cas, on décompte 240 effets indésirables (dont 67 effets graves, 27,5%). Les principaux effets indésirables sont des troubles du système nerveux central (SNC) (55 (17 graves et 38 non graves), 23%), des troubles généraux (31 (29 non graves et 2 graves), 12,7%), gastro-intestinaux (25 dont 3 graves et 22 non graves, 10,2%) et des complications (21(16 non graves et 5 graves), 9,4%).

Les domaines suivants ont retenu l'attention du fait des risques potentiels de FAMPYRA® connus et/ou pour des raisons de critère de gravité : cœur, SNC, foie, Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP) et décès.

2.1) Affections cardiaques

Lors de la première période de suivi, 3 troubles du rythme et 3 infarctus du myocarde avaient été relevés. Pendant la deuxième période de suivi, 2 cas d'atteintes cardiaques ont été signalés, considérés comme non graves, dont 1 est lié à une erreur médicamenteuse (non-respect des délais d'administration).

Il n'y a pas de signal majeur sur les risques cardiaques à l'issue de ce nouveau suivi. Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) fait mention du risque potentiel cardiaque dans la rubrique surdosage. Il semble qu'aux doses thérapeutiques ou suprathérapeutiques mais en dehors d'une intoxication, la 4-AP n'a pas d'effet cardiaque notable sur un cœur sain. En revanche, sur un cœur pathologique, il n'est pas impossible d'observer un retentissement même lors d'un traitement à dose normale. A noter également que le RCP précise dans la section 4.4 que FAMPYRA® doit être administré avec prudence chez les patients ayant des troubles du rythme cardiovasculaire ainsi que chez les patients ayant des troubles de la conduction cardiaque sino-auriculaire ou auriculo-ventriculaire (ces effets sont survenus en cas de surdosage). Les informations concernant la sécurité chez ces patients sont limitées à ce jour.

2.2) Affections du système nerveux

L'évaluation de ce suivi a permis de mettre en évidence les points suivants :

- Névralgie du trijumeau, douleur au niveau du visage : 7 observations peu informatives. Les névralgies du trijumeau sont signalées dans le RCP dans la section 4.8 « Effets Indésirables ». Elles semblent s'améliorer avec la prise d'un antiépileptique.

- Troubles convulsifs : Dans le premier suivi, 10 cas de crises convulsives, partielles ou tonico-cloniques, avait été observés. Dans cette nouvelle période de suivi, on observe 10 autres cas. Aucun sujet n'avait d'antécédent convulsif. La dose du FAMPYRA® était dans les recommandations de l'AMM. Quatre sujets présentaient des facteurs favorisants : médicaments pro-convulsivants et infections. Trois dossiers comportaient une information sur la fonction rénale, dont un avec une clairance de la créatinine < 80mL/min. Les crises convulsives sont un risque attendu, bien identifié maintenant et signalé dans le RCP dans la section 4.8 « Effets Indésirables » ainsi qu'une mise en garde sur le risque de crise d'épilepsie (section 4.4).

- Trouble de l'équilibre : Il a été signalé 6 observations dans lesquelles il est difficile de déterminer de ce qui relève de l'aggravation de la maladie ou d'un effet indésirable du médicament. En conclusion, ces effets sont difficiles à interpréter comme étant un effet nocif du médicament ou une évolution de la maladie pour son propre compte. Les troubles de l'équilibre sont listés dans le RCP.

2.3) Affections hépato-biliaires

Dans le premier suivi, 4 hépatites aiguës avaient été déclarées : 3 cytolyses hépatiques avec un co-traitement suspect (simvastatine, éthinyloestradiol/lévonorgestrel, compléments alimentaires), 1 hépatite auto-immune. Durant la deuxième période de suivi, 2 cas d'atteintes hépatobiliaires sont dénombrés avec des cofacteurs hépatotoxiques (traitement par baclofène, interféron, fingolimod).

L'atteinte hépatique n'est pas rapportée dans le RCP. L'ensemble des cas, depuis le début de suivi, et la littérature, n'apporte pas suffisamment d'éléments probants pour attribuer une toxicité hépatique particulière au FAMPYRA®.

2.4) Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

Un cas est survenu hors de la période de ce deuxième suivi. Il s'agit d'un cas marquant qui a été présenté au Comité technique de pharmacovigilance en octobre 2016 par le CRPV de Nancy. Il s'agit d'une femme, ayant comme antécédents une SEP progressive, une exogénose sevrée depuis 6 ans, une cirrhose, une Hypertension artérielle (non traitée) et un glaucome bilatéral. Elle est hospitalisée pour une dyspnée stade 3 avec douleurs dorsales paroxystiques. L'interrogatoire ne relève pas de prise antérieure de traitement de type « isoméride ». L'examen polysomnographique montre une altération de l'architecture du sommeil avec déficit sévère en stade N3 et REM, a priori central. Le cathétérisme artériel droit met en évidence une HTAP pré-capillaire à 80 mmHg. Une recherche de mutation génétique est en attente. A noter que cette patiente présente également une cirrhose alcoolique pouvant être à l'origine d'une hypertension portale, autre étiologie possible d'HTAP.

En conclusion, il s'agit du premier cas d'HTAP survenu après 2 ans de traitement par FAMPYRA®. Des éléments complémentaires sur les traitements antérieurs, la raison de la prise du LEVOTHYROX®, les résultats de tests génétiques sont encore nécessaires pour mieux documenter ce cas. Il existe une plausibilité pharmacologique mais les concentrations toxiques engendrant une HTAP dans les conditions expérimentales sont très nettement supérieures à celles retrouvées en thérapeutique. Ce cas pourra être discuté dans un prochain PSUR (avril 2017) pour faire le point sur le risque d'HTAP sous FAMPYRA® sous réserve d'avoir obtenu les compléments d'informations cités ci-dessus notamment.

2.5) Décès

Dans le précédent suivi, 3 décès avaient été déclarés (2 par embolie pulmonaire suspectée, 1 mort subite sans cause déterminée). Durant la deuxième période de suivi, 1 décès par suicide a été relevé sur un terrain dépressif.

Enfin, l'analyse de disproportionnalité dans la BNPV n'a pas permis d'identifier de nouveau signal de pharmacovigilance par rapport à l'analyse des cas laboratoire et CRPV présentée dans ce rapport. L'analyse de la bibliographie n'apporte rien de nouveau sur la sécurité du produit.

4-Conclusions et propositions des rapporteurs

Ce suivi n'apporte pas de signal nouveau et ne demande pas de modifications de l'information dans le RCP. Concernant le cas d'HTAP, compte tenu des données expérimentales sur le rôle des canaux potassiques au niveau des vaisseaux artériels pulmonaires, les rapporteurs proposent que ce cas soit discuté au niveau de l'European Medicines Agency (prochain PSUR en avril 2017). Enfin, les rapporteurs proposent d'arrêter le suivi national et de poursuivre une surveillance de pharmacovigilance classique. Les propositions du CRPV rapporteur sont :

- 1 - arrêt du suivi
- 2 - transmission à l'EMA (avril 2017) du cas d'HTAP une fois que celui sera mieux documenté.

5-Discussions et conclusion du Comité technique de pharmacovigilance

Les 2 propositions du CRPV rapporteur ont été approuvées à l'unanimité du CTPV. La clôture de ce suivi national de pharmacovigilance n'empêche pas la poursuite de la surveillance de ce médicament dans le cadre de la pharmacovigilance classique basée sur la notification spontanée. Le CTPV est d'accord pour transmettre à l'Europe dans le cadre de l'évaluation du prochain PSUR (avril 2017) le cas d'HTAP lorsque celui sera mieux documenté.

Questions organisationnelles	Pharmacovigilance européenne
Direction en charge du dossier	DSSE – Pôle stratégie européenne et internationale
Présentation	
<p>http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-pour-l-evaluation-des-risques-en-matiere-de-pharmacovigilance-PRAC/Retinoïdes-facteurs-VIII-paracetamol-retour-d-information-sur-le-PRAC-de-janvier-2017-Point-d-information</p>	

Nom du dossier	Tour de table des cas marquants
Direction en charge du dossier	Direction de la surveillance
Synthèse des avis émis par le comité technique de pharmacovigilance	
A l'issue du tour de table, les principaux avis rendus par le CTPV sont les suivants :	
<p><u>-Survenue d'un lupus cutané érythémateux au bout de 5 ans de traitement par CRESTOR®</u> (rosuvastatine calcique). Le CTPV a souhaité qu'une remontée du signal du risque de lupus induit avec les statines soit faite à l'Europe par l'intermédiaire d'EPITT.</p>	
<p><u>-Retour d'information Gadolinium et grossesse.</u> Suite à la discussion concernant l'enquête JAMA « Association between MRI exposure during pregnancy and fetal and childhood outcomes" faisant état d'une augmentation du risque de mort in utero, mort néonatale, d'atteintes rhumatologiques, inflammatoires et cutanées chez les enfants de mères exposées aux gadolinium pendant la grossesse, il a été convenu que la direction produit ONCOH se rapproche de l'état membre rapporteur afin de solliciter l'avis du PRAC (PRAC advice).</p>	