

CT01201707
31/07/2017
Direction de la Surveillance
Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance
Dr. Patrick Maison

Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT0120170703

Séance du mardi 4 Juillet 2017 de 09h30 à 18h00 en salles 1&2

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Kamel MASMOUDI	Membre	X	
Valérie GRAS	Suppléante		X
Pascale LAINE-CESSAC	Membre		X
Laurence LAGARCE	Suppléante	X	
Siamak DAVANI	Membre	X	
Marie-Blanche VALNET RABIER	Suppléante		X
Antoine PARIENTE	Membre		X
Ghada MIREMONT	Suppléante	X	
Dominique KOWALSKI	Membre	X	
Layal EL ARIDI	Suppléante		X
Antoine COQUEREL	Membre		X
Sophie FEDRIZZI	Suppléante	X	
Marie ZENUT	Membre	X	
Chouki CHENAF	Suppléant		X
Anne DAUTRICHE	Membre		X
Aurélie GRANDVUILLEMIN	Membre/Suppléante de la présidente	X	
Michel MALLARET	Membre		X
Marion LEPELLEY	Suppléante	X	
Régis BORDET	Membre		X
Johana BENE	Suppléante	X	
Louise GABORIAU	Suppléante	X	
Marie-Laure LAROCHE	Membre	X	
Hélène GENIAUX	Suppléante		X
Thierry VIAL	Membre		X
Nathalie PARET	Suppléante	X	
Joëlle MICALLEF	Membre		X
Anne DEFAULT	Suppléante	X	
Dominique HILLAIRES-BUYS	Membre		X
Véronique PINZANI	Suppléante	X	
Pierre GILLET	Membre		X
Nadine PETITPAIN	Suppléante	X	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Pascale JOLLIET	Membre		X
Gwenaëlle VEYRAC	Suppléante	X	
Milou-Daniel DRICI	Membre	X	
Fanny ROCHER	Suppléante		X
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre/Présidente du CTPV	X	
Marion ALLOUCHERY	Suppléante		X
Thierry TRENQUE	Membre		X
Aurore MOREL	Suppléante	X	
Éric BELLISSANT	Membre		X
Elisabeth POLARD	Suppléante	X	
Nathalie GUILLEMANT-MASSY	Membre		X
Charlène BOULAY	Suppléante	X	
Marie Noëlle BEYENS	Membre		X
Florelle BELLET	Suppléante	X	
Martine TEBACHER-ALT	Membre	X	
Jean-Louis MONTASTRUC	Membre		X
Emmanuelle BONDON	Suppléante	X	
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	X	
Hervé LE LOUET	Membre		X
Samy BABAI	Suppléant	X	
Agnès LILLO LE LOUET	Membre		X
Christine LEBELLER	Suppléante	X	
Pirayeh DUFOUR-LAMARTINIE	Membre		X
Sixtine GINISTY	Suppléante	X	
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Membre	X	
Michel BIOUR	Membre		X
Joëlle MICHOT	Suppléante		X
Jean-Marc TRELUYER	Membre		X
Laurent CHOUCHANA	Suppléant	X	
EXPERTS INVITES– ENQUETE DE PHARMACOVIGILANCE DOCETAXEL ET PACLITAXEL			
Institut de Cancérologie Daniel Hollard			
Nicolas ALBIN	Expert	X	
Institut Curie			
Paul COTTU	Expert	X	
Institut National du Cancer			
Norbert IFRAH	Expert	X	
Muriel DAHAN	Expert	X	
Ghislain GROSJEAN	Expert	X	

Nom des participants	Statut	Présent
DIRECTION GENERALE		
Christelle RATIGNIER	Directeur général adjoint	X
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE		
Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance		
Claire FERARD	Chef de pôle	X
Christelle DESITTER	Coordonnateur des réseaux de vigilance	X
Emilie VITTAZ	Coordonnateur des réseaux de vigilance	X
Béatrice POROKHOV	Evaluateur	X
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, TRANSPLANTATION, NEPHROLOGIE, Des PRODUITS DE THERAPIE CELLULAIRE, TISSUS ET PRODUITS SANGUINS LABILES		
Lotfi BOUDALI	Directeur	X
Produits en Oncologie Solide		
Vincent GAZIN	Chef d'équipe Produits	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
Alice ARIBAUD	Evaluateur	X
Produits en Endocrinologie, Gynécologie, Urologie, CRL, Pneumologie, Allergologie		
Isabelle YOLDJIAN	Chef d'équipe Produits	X
Aude LE MONNIER	Evaluateur	X
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS		
Philippe VELLA	Directeur	X
Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie		
Laura ANDREOLI	Evaluateur	X
Marie PAREL	Evaluateur	X
Produits Antalgie, Anti –Inflammatoire non stéroïdiens, Ophtalmologie et médicaments de l'addiction au tabac		
Sylvain GUEHO	Chef d'équipe Produits	X
Sylvain PERRIOT	Evaluateur	X
Marie-Caroline PESQUIDOUS	Evaluateur	X
Hichem TOUIL	Stagiaire	X
Thérèse BARJON	Interne	X
DIRECTION DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES		
Produits en Dermatologie, hépato-gastroentérologie et Maladies métaboliques rares		
Nathalie DUMARCET	Chef d'équipe Produits	X
Violaine VERMILLARD	Evaluateur	X

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été déclarée, ni retenue au cours de la séance du Comité technique de pharmacovigilance du 04 juillet 2017.

Sujets abordés	AvisEU nécessaire avant publication
<p><u>1. Introduction</u></p> <p>Adoption du CR du 6 juin 2017 - CT01201706 / adoption finale du CTPV du 9 mai 2017 – CT01201705</p>	Pour adoption
<p><u>2. Dossiers Produits – Substances (National)</u></p> <p>2.1 Suivi de pharmacovigilance de la spécialité ENTYVIO (vedolizumab)</p> <p>2.2 Enquête de pharmacovigilance sur les COXIB</p> <p>2.3 Suivi de pharmacovigilance de la spécialité ORENCIA (abatacept)</p> <p>2.4 Enquête de pharmacovigilance sur docétaxel et paclitaxel – Présentation du profil général de sécurité des deux substances</p>	<p>Pour avis</p> <p>Pour avis</p> <p>Pour avis</p> <p>Pour avis</p> <p>non</p>
<p><u>3. Tour de Table & questions diverses</u></p>	

Déroulement de la séance

Adoption du CR du 6 juin 2017 - CT01201706 / adoption finale du CTPV du 9 mai 2017 – CT01201705

Direction en charge du dossier Direction de la Surveillance

Les comptes rendus des comités techniques de pharmacovigilance du 5 mai 2017 et du 06 juin 2017 seront adoptés par écrit.

Nom du dossier	Suivi de pharmacovigilance de la spécialité ENTYVIO® (vedolizumab)
Direction en charge du dossier	Direction INFHEP / Pôle DERMATO/GASTRO
CRPV en charge du dossier	CRPV de Dijon

Références documentaires

Rapport du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV de Dijon)

Suivi de pharmacovigilance de la spécialité ENTYVIO® (vedolizumab)

Nom commercial	ENTYVIO ® 300 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
DCI	Védolizumab
Forme pharmaceutique	Poudre pour solution à diluer pour perfusion.
Classe pharmacologique	Immunosuppresseurs sélectifs Code ATC L04AA33
Procédure d'enregistrement	Procédure Centralisée (Rapporteur CHMP : Royaume Uni ; Rapporteur PRAC : Pologne)
Date d'obtention de l'AMM	22/05/2014
Date de commercialisation en France	15/09/2014
Titulaire de l'AMM	TAKEDA Pharma A/S
Avis de la transparence	07/01/2015 <ul style="list-style-type: none"> - Chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNF <ul style="list-style-type: none"> o Rectocolite hémorragique (RCH) active modérée à sévère : SMR important / ASMR IV o Maladie de Crohn (MC) active modérée à sévère: SMR modéré / ASMR V - Chez les patients naïfs d'anti-TNF dans la MC et RCH : SMR insuffisant / ASMR sans objet

1- Introduction

Le védolizumab est un immunosuppresseur biologique sélectif de l'intestin. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé qui se lie spécifiquement à l'intégrine $\alpha 4\beta 7$, exprimée préférentiellement sur les lymphocytes T auxiliaires soumis à l'écotaxie intestinale.

ENTYVIO® a disposé d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation du 02/05/2014 au 14/09/2014. Il a obtenu une AMM selon une procédure centralisée le 22/05/2014 et est commercialisé en France depuis le 15/09/2014.

ENTYVIO® est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique (RCH) active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF. Il est également indiqué dans la maladie de Crohn (MC) active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF.

L'autorisation de mise sur le marché a été accompagnée de la mise en place d'un plan de gestion des risques européen et d'un suivi national de pharmacovigilance ouvert en France en novembre 2014.

Les risques importants identifiés avec le védolizumab sont les réactions à la perfusion et les infections respiratoires hautes. Les risques potentiels importants incluent les infections (gastro-intestinales, systémiques et autres infections sévères, incluant les infections opportunistes, les leucoencéphalopathies multifocales progressives), l'utilisation hors AMM (RCH ou MC légères ; enfants ou adolescents ; utilisation concomitante avec un anti-TNF), les malignités et l'hépatotoxicité (*risque ajouté en 2016*).

Le CRPV de Dijon a présenté le second bilan du suivi de pharmacovigilance. La présentation du premier bilan ayant eu lieu au comité technique de pharmacovigilance de février 2016.

2- Méthode

Le suivi a consisté à analyser tous les cas graves et non graves transmis par la firme entre le 16/01/2016 et le 31/05/2017 et ceux enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) sur la même période. Les données d'exposition fournies par la firme ont été utilisées pour estimer le taux de notification spontanée.

3- Résultats

- Données d'exposition en France

Pour la période couverte par ce rapport (données de janvier 2016 à avril 2017), l'exposition cumulée correspond à 3927 patients-année (PA) en France.

- Données de la notification spontanée en France

L'analyse a porté sur 190 cas (dont 44% graves) regroupant 281 effets indésirables (dont 48% graves).

Les taux de notification sont de 4,8 cas pour 100 PA et de 2,1 cas graves pour 100 PA. Ils sont comparables au précédent rapport.

Le profil des effets indésirables analysés est globalement attendu. Ainsi sont retrouvés par ordre décroissant :

- des effets indésirables généraux (30 non graves et 13 graves) avec surtout des asthénies/fatigues (n=9) et des signalements d'inefficacité (n=18, dont 15 déclarations patients).
- des effets indésirables infectieux (15 effets non graves et 26 graves), surtout à point de départ digestif, respiratoire et cutané. Les infections graves font par ailleurs l'objet de publications régulières.
- des effets indésirables neurologiques (19 effets non graves et 20 graves) avec surtout des céphalées/migraines (n=13).
- des effets indésirables musculosquelettiques dont 17 non graves et 13 graves décrivant des effets attendus (douleurs musculaires n=7, arthralgies n=10, dorsalgies n=3).
- des effets appartenant à la classe organe « lésions, intoxication et complications d'intervention » (24 non graves et 4 graves) regroupant essentiellement des cas d'utilisation hors AMM (n=11) et les cas d'exposition au cours de la grossesse (n=12). Les utilisations hors AMM concernent principalement une utilisation pédiatrique mais sans signal de sécurité à ce jour. En ce qui concerne les expositions en cours de grossesse, il n'est pas possible de conclure à ce jour, mais les données notamment issues de la publication de Mahadevan 2017 ¹ ne sont pas en faveur d'un risque particulier.
- des effets cutanés (15 non graves et 10 graves) essentiellement attendus sauf 3 cas d'atteinte de type psoriasis. A noter une vingtaine de cas dans les PSUR. Ce type d'effet est à suivre.
- des effets gastro-intestinaux (10 non graves et 11 graves) attendus.

Parmi les autres effets indésirables, il est à noter un signal potentiel de toxicité rénale avec un cas de néphrite tubulo-interstitielle et un cas d'insuffisance rénale rapporté.

Les signaux discutés lors du précédent rapport (atteintes hépatiques, psychiatriques, névrites optiques) ne sont pas retrouvés dans ce rapport. Les nouveaux cas d'atteinte hépatique sont peu pertinents.

4- Conclusion et propositions du Rapporteur

Le profil de sécurité d'ENTYVIO®, au regard des données analysées dans ce second rapport, est globalement conforme aux effets attendus et listés pour ce médicament. Une majorité de cas analysés sont non graves (56%). A noter de nombreux cas d'inefficacité signalés principalement par des patients. Quelques effets indésirables sont plus particulièrement à suivre: atteintes cutanées de type psoriasis, atteintes rénales. Les effets ciblés dans le premier rapport ne sont pas retrouvés dans ce second rapport mais méritent d'être toujours attentivement suivis (effets hépatiques, psychiatriques et névrites optiques).

Propositions :

- ⇒ Poursuite du suivi national de pharmacovigilance sur les effets indésirables « graves ».

5- Discussion et conclusion du Comité technique de Pharmacovigilance

Le CTPV a approuvé les conclusions et propositions du CRPV rapporteur.

La toxicité rénale a fait l'objet de discussions. Il a été notamment souligné que pour le cas de néphrite tubulo-interstitielle rapporté dans la période, bien que le rechallenge soit négatif, le rôle de la prémédication par corticothérapie était important à noter. Ce signal de toxicité rénale n'a pas été soulevé au niveau européen dans les PSUR à ce jour. Au vu de l'ensemble des données, il est difficile pour le moment de confirmer ou non ce signal. Les atteintes rénales sont donc à surveiller.

Par ailleurs, un membre du CTPV s'est interrogé sur la possibilité de réactivation virale au VHB avec cette spécialité. A ce stade, les données du suivi ne mettent pas en exergue de signal particulier.

¹Mahadevan U., Vermeire S., Lasch K., Abhyankar B., Bhayat F., Blake A., Dubinsky M. Vedolizumab exposure in pregnancy: Outcomes from clinical studies in inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 45(7):941-950, 2017.

Le CTPV rejoint l'avis du rapporteur de suivre particulièrement les effets indésirables suivants : atteintes cutanées de type psoriasis, atteintes rénales, effets hépatiques, psychiatriques et névrites optiques.

Les membres du CTPV se sont prononcés à l'unanimité moins 1 abstention pour la poursuite du suivi national de pharmacovigilance en le limitant aux effets indésirables « graves ».

Nom du dossier		Enquête de pharmacovigilance sur les Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens inhibiteurs sélectifs de la cyclo oxygénase 2 (COXIB)	
Dossier Produit – Substance (Europe)			
Direction en charge du dossier		Direction DP3 DOLORH	
CRPV en charge du dossier		CRPV de Clermont-Ferrand	
Références documentaires			
- Rapport d'expertise du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Clermont-Ferrand sur le suivi national de pharmacovigilance d'ARCOXIA® dans le cadre de son indication dans le traitement symptomatique de l'arthrose (période couverte : du 12.03.2010 au 31.08.2016)			
- Rapport d'expertise du CRPV de Clermont-Ferrand sur les cas de la base nationale de pharmacovigilance concernant DYNASTAT® (parécoxib) (période couverte : du 01.01.2005 au 31.08.2016)			
- Rapport d'expertise du CRPV de Clermont-Ferrand sur les cas de la base nationale de pharmacovigilance concernant CELEBREX® (célécoxib) et ses génériques (période couverte : du 01.01.2005 au 31.08.2016)			
Enquête de pharmacovigilance sur les COXIB			
Nom commercial	ARCOXIA® (30 et 60mg)	DYNASTAT® (40mg)	CELEBREX® (100 et 200mg) et génériques
DCI	Etoricoxib	Parécoxib	Célécoxib
Forme pharmaceutique	Comprimé pelliculé 30 et 60mg	Poudre pour solution injectable (IM ou IV) à 40mg	Gélule 100 et 200mg
Indication(s)	Traitement symptomatique de l'arthrose	Traitement à court terme des douleurs post-opératoires	Soulagement des symptômes dans le traitement de : - l'arthrose, - la polyarthrite rhumatoïde, - la spondylarthrite ankylosante.
Classe pharmacologique	AINS inhibiteurs préférentiels de la COX-2 (COXIB)	AINS inhibiteurs préférentiels de la COX-2 (COXIB)	AINS inhibiteurs préférentiels de la COX-2 (COXIB)
Procédure d'enregistrement	Reconnaissance mutuelle	Centralisée	Reconnaissance mutuelle
Date de la première AMM	26.08.2008	22.03.2002	24.05.2000
Date de commercialisation	12.03.2010	10.03.2003	11.2000
Titulaires de l'AMM	MERCK (depuis le 07.08.2014)	Pfizer (depuis le 05.05.2006)	Pfizer (depuis le 13.12.2004)
Exploitant	Grünenthal (depuis le 07.08.2014)	Pfizer (depuis le 28.03.2013)	Pfizer (depuis le 29.06.2015)
SMR	Modéré	Important	Important
ASMR	Pas d'ASMR	Pas d'ASMR	Pas d'ASMR

1. Introduction

L'enquête de pharmacovigilance présentée au Comité technique de pharmacovigilance (CTPV) du 04 juillet 2017 par le CRPV de Clermont-Ferrand s'articule autour de 3 rapports d'expertise effectués par le CRPV. Cette enquête a pour objectifs de :

- présenter un point sur les cas de pharmacovigilance rapportés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) pour CELEBREX® (célécoxib) et ses génériques pendant la période du 01.01.2005 au 31.08.2016,
- présenter un point sur les cas de pharmacovigilance rapportés dans la BNPV pour DYNASTAT® (parécoxib) pendant la période du 01.01.2005 au 31.08.2016,
- présenter, dans le cadre du suivi national pharmacovigilance, une mise à jour des données de pharmacovigilance concernant ARCOXIA® (étoricoxib) portant sur la période du 12.03.2010 au 31.08.2016.

Le célécoxib, le parécoxib et l'étoricoxib appartiennent à la classe des Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) inhibiteurs préférentiels des cyclo-oxygénases de type 2.

CELEBREX® (célécoxib) a obtenu son AMM en France le 24.05.2000 suite à une procédure de reconnaissance mutuelle. Il fut commercialisé la même année que VIOXX® (rofécoxib) en France, en novembre 2000. Aujourd'hui, 12 spécialités génériques contenant du célécoxib sont aussi commercialisées en France. Le célécoxib est indiqué dans le soulagement des symptômes dans le traitement symptomatique de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante. La dose journalière recommandée est de 200mg répartie en une à deux prises et la dose journalière maximale recommandée est de 400mg

DYNASTAT® (parécoxib) a obtenu son AMM en France le 22.03.2002 suite à une procédure centralisée et a été commercialisé le 10.03.2003. L'indication concerne le traitement à court terme des douleurs post-opératoires chez les adultes. La dose recommandée est de 40 mg administrée par voie intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM), suivie toutes les 6 à 12 heures d'une administration de 20 mg ou 40 mg en fonction des besoins, sans dépasser 80 mg/jour.

ARCOXIA® (étoricoxib) a obtenu son AMM en France le 26.08.2008 suite à une procédure de reconnaissance mutuelle. L'obtention de l'AMM en France intervient plus de 4 ans après la première autorisation de mise sur le marché en Europe (le 03.02.2002 au Royaume-Uni). En effet, compte tenu de l'augmentation du risque cardio-vasculaire, en particulier d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux lors d'essais cliniques portant sur d'autres COXIB, l'AFSSAPS avait souhaité disposer de données supplémentaires, notamment des études du programme MEDAL dont l'objectif était d'évaluer spécifiquement la sécurité d'emploi cardiovasculaire et digestive de l'étoricoxib. En France, l'indication pour ARCOXIA® se limite au seul traitement symptomatique de l'arthrose à une posologie journalière initiale de 30 mg pouvant atteindre 60mg, sans toutefois la dépasser, en cas de soulagement insuffisant des symptômes.

Depuis la date de commercialisation en France, ARCOXIA® a fait l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance, dans le prolongement d'un plan de gestion des risques (PGR) européen. Une étude d'utilisation en France (COXIBUS) avait été demandée au laboratoire afin d'évaluer les caractéristiques des patients traités en conditions réelles d'utilisation et le bon usage d'ARCOXIA®.

Les PGR des 3 spécialités sont globalement similaires, les risques importants identifiés sont :

- Effets indésirables graves gastro-intestinaux (perforation, ulcère, hémorragie gastro-intestinale),
- Effets indésirables thrombotiques cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral),
- Hypersensibilité et atteintes cutanées graves,
- Effets indésirables réno-vasculaires :
 - o Étoricoxib : œdème, hypertension artérielle/pression artérielle élevée et insuffisance cardiaque/insuffisance cardiaque congestive,
 - o Célécoxib : toxicité rénale, œdèmes, rétention hydrique, hypertension artérielle,
 - o Parécoxib : insuffisance rénale, utilisation avec une insuffisance cardiaque congestive.

Certains risques importants identifiés sont spécifiques à certains produits :

- o Célécoxib : réactions hépatiques sévères,
- o Parécoxib : masquage des signes de l'inflammation, arrêt des traitements anti-plaquetaires, utilisation en cas d'insuffisance hépatique, utilisation durant la grossesse, l'allaitement et chez les femmes souhaitant concevoir.

Les COXIB ont fait l'objet de discussions et d'actions tant au niveau européen que national pour lesquelles un historique succinct a été présenté:

- En 2000, VIOXX® (rofécoxib) et CELEBREX® sont commercialisés en France. Cette même année les résultats de l'étude VIGOR (Vioxx Gastro Intestinal Outcome Research) laissent suspecter l'existence d'un sur-risque d'effets indésirables thrombotiques cardiovasculaires (infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux),
- En 2002, du fait d'une position divergente sur les risques potentiels cardiovasculaires identifiés avec les premiers COXIB mis sur le marché, et en particulier sur la suspicion d'un risque accru d'augmentation de la pression artérielle par l'étoricoxib la France est retirée de la reconnaissance mutuelle d'ARCOXIA® par le laboratoire. L'Allemagne est également retirée pour des raisons similaires. L'AMM est reconnue par les autres états membres inclus dans la procédure,
- En juillet 2002, dans ce contexte, la France a déclenché une saisine communautaire selon l'article 31 (arbitrage dans l'intérêt communautaire) pour toutes les spécialités contenant des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2,
- En mars 2003, un nouveau COXIB, DYNASTAT® (paréc Coxib) est commercialisé, notamment en France et est dès lors inclus dans l'arbitrage européen,
- En avril 2004, la procédure de saisine communautaire s'est finalisée avec le maintien d'un rapport bénéfique / risque favorable pour l'ensemble des principes actifs dans les indications octroyées, et donc maintien des AMM, avec toutefois un renforcement supplémentaire des libellés des annexes des AMM concernant notamment le risque cardiovasculaire.
- En parallèle, une procédure de seconde vague de Reconnaissance Mutuelle pour les spécialités ARCOXIA démarre au niveau européen. Cette procédure a pour but d'obtenir l'octroi d'AMM de la part de la France et de l'Allemagne, Etats membres retiré lors de la première procédure de RM,
- En septembre 2004, le laboratoire MSD annonce le retrait mondial de sa spécialité VIOXX®, intervenant à la suite d'une analyse des résultats intermédiaires de l'étude APPROVe (*Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx*), essai clinique prospectif en double insu versus placebo ayant mis en évidence un doublement du risque relatif d'événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux) par rapport au placebo après 18 mois de traitement en continu pour prévention des adénomes colorectaux chez des patients ayant des antécédents de polypes intestinaux. Au niveau européen, suite à cette décision de retrait mondial, la Commission Européenne a saisi l'Agence Européenne du Médicament (EMA) afin d'entamer une nouvelle revue systématique des inhibiteurs sélectifs de la Cox-2. Dans ce contexte, la France choisit de ne pas octroyer les AMM issues de la seconde vague de RM pour les spécialités ARCOXIA®,
- En juin 2005, la décision de cet arbitrage sera rendue par la Commission Européenne, aboutissant à la suspension d'AMM de BEXTRA® (valdecoxib) en raison d'effets indésirables cutanés graves et par l'ajout de nouvelles contre-indications et de nouvelles mises en garde pour les AMM restantes, avec une spécificité pour ARCOXIA® (contre-indication chez les patients atteints d'hypertension artérielle non contrôlée de façon adéquate, et une mise en garde afin de surveiller la tension artérielle pendant le traitement),
- En août 2008, la France consent à octroyer une AMM pour ARCOXIA® mais seulement dans le traitement symptomatique de l'arthrose et donc pour le plus petit dosage (60mg), avec engagement du laboratoire à développer un plus petit dosage (30 mg). Une étude d'utilisation en vie réelle est demandée au laboratoire. Des résultats d'études complémentaires et la constitution d'un PGR national sont les conditions pour le déblocage des AMM nationale dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante (utilisant la dose de 90 mg) et le traitement symptomatique de la goutte (utilisant la dose de 120 mg). Seules les spécialités ARCOXIA 30 et 60 mg seront commercialisées en France.

2. Méthode

Les données analysées dans ce rapport sont :

- Pour CELEBREX® ou ses génériques : les cas d'effets indésirables graves et non-graves rapportés dans la BNPV sur la période du 01.01.2005 au 31.08.2016,
- Pour DYNASTAT® : les cas d'effets indésirables graves et non-graves rapportés dans la BNPV sur la période du 01.01.2005 au 31.08.2016,
- Pour ARCOXIA® : les cas d'effets indésirables graves et non-graves rapportés dans la BNPV et par la firme, sur la période du 12.03.2010 (début de commercialisation) au 31.08.2016, ainsi que les résultats de l'étude COXIBUS,
- Pour ARCOXIA® et célécoxib, les données de délivrance issues de l'EGB.

3. Résultats et discussion

Concernant les données de vente :

- Célécoxib (CELEBREX® et génériques) : les chiffres de vente de CELEBREX® 100mg et 200mg ont brutalement chuté en 2005 de façon concomitante à la 2^{ème} réévaluation européenne du rapport/bénéfice des COXIB. Une chute progressive et constante des ventes de célécoxib (princeps et génériques) est en cours depuis 2010. Le dosage à 200mg est majoritairement vendu face au dosage à 100mg, et depuis 2015-2016 ce sont les génériques qui ont les plus forts volumes de vente face au princeps,
- Parécoxib (DYNASTAT®) : comme pour CELEBREX®, les chiffres de vente de DYNASTAT® ont chuté fortement en 2005, puis progressivement jusqu'en 2014 où les ventes se sont stabilisées.

Etoricoxib (ARCOXIA®) : après un pic de vente sur les 6 premiers mois de commercialisation les chiffres de vente se sont stabilisés.

Concernant le profil des patients ayant présenté des effets indésirables :

	Etoricoxib	Célécoxib	Parécoxib
Cas analysés	BNPV + Firme	BNPV	BNPV
Période	6.5 ans 12/03/2010 au 31/08/2016	12 ans 01/01/2005 au 31/08/2016	12 ans 01/01/2005 au 31/08/2016
Nombre de cas analysés	310	511	16
Age moyen ± ET [min-max]	64 ± 14 ans [20-92]	62 ± 17 ans [5-98]	62 ± 18 ans [30-91]
Sexe féminin	69%	66%	56%
Gravité	34% (60% BNPV)	64%	94%
Nombre de décès	2	24	0
Evolution (Rétabli/résolu; en cours de rétablissement)	87%	81%	75%

Au sujet de la gravité des cas, pour le célécoxib et l'étoricoxib, la proportion de cas graves est quasiment identique lorsque seuls les cas issus de la BNPV sont pris en compte (60% de cas graves pour étoricoxib, 64% de cas graves pour célécoxib). Le fort pourcentage de cas graves pour parécoxib (94%) peut s'expliquer par la population des patients pour laquelle il est indiqué (traitements des douleurs post-opératoires), ceux-ci étant pour la plupart déjà hospitalisés.

Concernant les effets indésirables :

- Célécoxib (CELEBREX® et génériques) : 511 cas ont été identifiés au cours de la période investiguée. Les effets indésirables observés sont majoritairement :
 - o des atteintes cutanées et réactions d'hypersensibilité : 193 cas, dont notamment pour les plus graves, 5 cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée, 1 cas de DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) 3 cas de syndrome de Stevens-Johnson, 1 cas de syndrome de Lyell ; l'ensemble de ces effets est listé dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de la spécialité,
 - o des événements cardiovasculaires thrombotiques : 50 cas, dont notamment 16 cas d'infarctus du myocarde, 4 cas de syndrome coronarien aigu, 16 cas d'accidents

- vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques, 4 cas de thrombose veineuse profonde et 2 cas d'embolie pulmonaire,
 - o des risques rénaux : 39 cas, dont 35 sont des insuffisances rénales aiguës,
 - o des risques cardio-rénaux : 20 cas, dont 8 cas d'œdème périphérique, 8 cas de décompensation cardiaque et 4 cas d'élévation de la pression artérielle,
 - o des complications digestives : 31 cas, dont 26 cas d'hémorragies gastro-intestinales et 5 cas d'ulcérations et perforations digestives.
- DYNASTAT® : 16 cas ont été identifiés au cours de la période investiguée. Les effets indésirables observés sont majoritairement des atteintes cutanées et réactions d'hypersensibilité (3 cas d'hypersensibilité avec érythème ou urticaire et 1 cas d'éruption pustuleuse), des affections gastro-intestinales (2 cas d'hémorragies gastro-intestinales, 1 cas de perforation intestinale) et des affections du rein et des voies urinaires (2 cas d'insuffisance rénale aiguë, 1 cas d'anurie). Les autres effets indésirables sont rapportés à l'unité (1 cas de fibrillation ventriculaire, 1 cas d'hématome péri-médullaire chez un patient sous FRAGMINE® (daltéparine sodique), 1 cas de douleur lombaire, 1 cas d'augmentation des enzymes hépatiques, 1 cas de cytolyse, 1 cas d'agitation psychomotrice).
 - ARCOXIA® : 352 cas ont été identifiés au cours de la période investiguée. Les effets indésirables observés sont majoritairement :
 - o des atteintes cutanées et réactions d'hypersensibilité : 59 cas, dont notamment, pour les plus graves, 2 cas d'éruptions bulleuses et 1 cas de suspicion de DRESS,
 - o des risques cardio-rénaux : 66 cas, dont 32 cas d'élévation de la pression artérielle, 27 cas d'œdème périphérique et 9 cas de décompensation cardiaque,
 - o des événements cardiovasculaires thrombotiques : 24 cas, dont 7 cas d'infarctus du myocarde, 2 cas de syndromes coronariens aigus, 3 cas d'AVC et 1 cas d'AIT (Accident ischémique transitoire), 3 cas d'embolie pulmonaire (dont 2 associés à une thrombose des membres inférieurs),
 - o des complications digestives : 17 cas, dont 11 cas d'hémorragies gastro-intestinales et 6 cas d'ulcérations et perforation digestives,
 - o des risques rénaux : 15 cas, dont 12 cas d'insuffisance rénale aiguë et 3 cas de syndrome néphrotique.

Concernant les cas de décès :

- ARCOXIA® : 2 cas de décès (un cas d'infarctus et un cas de mort subite) notifiés la première année de commercialisation
 - Célécoxib (CELEBREX® et génériques) : 24 cas notifiés tout au long de la vie du produit, dont 4 non codés en lien avec l'effet indésirable. Pour les décès considérés en lien avec l'effet indésirable déclaré :
 - o 7 sont d'origine digestive avec ulcères, perforations et hémorragies,
 - o 4 sont d'origine infectieuse : 1 cas de choc septique, 1 cas de fasciite nécrosante, 1 cas de pneumopathie aggravée et un cas de septicémie avec endocardite et spondylodiscite,
 - o 3 sont d'origine cardiovasculaire : 2 cas d'infarctus du myocarde et un cas de colite ischémique,
 - o 3 d'autre étiologie : 1 cas de suspicion d'origine cardiaque, 1 cas de choc suite à une acidose lactique chez une patiente traitée par biguanide, 1 cas d'hépatite avec ductopénie chez un patient ayant un antécédent d'hépatite sous AINS,
 - o 3 cas de décès d'étiologie non déterminée.
- Pour 5 de ces cas de décès, les contre-indications du produit n'ont pas été respectées ; il s'agissait de :
- 2 cas avec un antécédent d'accident ischémique transitoire,
 - 1 cas de cardiopathie ischémique,
 - 1 cas avec un antécédent d'hépatite sous AINS,
 - 1 cas de néphropathie tubulo-interstitielle immunoallergique aux AINS ayant conduit à une insuffisance rénale chronique.

Dans 5 cas, le célécoxib a été utilisé dans des indications hors-AMM, pour des douleurs post-opératoires ou post-traumatiques, chez des patients très âgés pour l'essentiel de ces cas.

- DYNASTAT® : aucun cas de décès n'a été rapporté au cours de la période investiguée.

Un comparatif des risques avec le célécoxib et l'étoricoxib a été mené. Est identifiée une fréquence assez similaire des notifications d'effets indésirables tous confondus (graves et non graves) ainsi que d'effets indésirables graves et non-graves pris séparément auprès du système national de pharmacovigilance. De même, la fréquence des effets indésirables de type infarctus du myocarde, syndrome coronarien aigu,

AVC ischémique, PUS (perforation, ulcère, saignement), insuffisance rénale aiguë et hypersensibilité immédiate est similaire entre les deux molécules. Seuls les toxidermies et les décès sont plus fréquents pour le célécoxib alors que les hypertensions artérielles sont plus fréquentes avec l'étoricoxib. Pour les cas de décès, il faut tenir compte du fait que la population concernée est différente puisque le célécoxib est indiqué également dans la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante.

Concernant les signaux et faits nouveaux de sécurité :

Les effets indésirables identifiés ne tendent pas à modifier de manière radicale le profil de sécurité des COXIB.

- Célécoxib(CELEBREX® et génériques) : des cas de « rash », « rash maculopapuleux », « rash érythémateux », « rash scarlatiniforme » ont été identifiés. Dans le RCP actuel seuls « éruption, prurit » sont listés. D'autres effets indésirables, non listés dans le RCP, ont été identifiés avec une imputabilité forte pour le produit : eczéma (19 cas), asthme (8 cas) et reflux gastro-œsophagien (5 cas). D'autres effets indésirables sont à suivre : psoriasis (7 cas), phlébite (4 cas), ischémie périphérique (3 cas) et fasciite nécrosante (3 cas).
- DYNASTAT® : aucun fait nouveau identifié.
- ARCOXIA® : les effets indésirables « embolie pulmonaire » (3 cas), « syndrome néphrotique » (3 cas), « manie » (1 cas) et « vitiligo » (1 cas) ont été identifiés et sont à ce jour non-listés dans le RCP.

Concernant le mésusage :

- Célécoxib (CELEBREX® et génériques): l'indication n'est respectée que dans 55% des cas où cette information est renseignée. La posologie maximale de 400 mg par jour est d'emblée prescrite dans 26% des cas, et pour 5 cas (1.4%) le traitement est utilisé sur une longue durée (de 7 mois à 7 ans). Dans 19 cas (5.4%) le produit a été prescrit dans une situation de non-respect des contre-indications.
- ARCOXIA® : l'indication n'est respectée que dans 34% des cas où cette information est renseignée. La posologie maximale de 60 mg par jour est d'emblée prescrite dans 36% des cas, et pour 62 cas (12%) le traitement est utilisé sur une longue durée (de 2 mois à 8 ans). Dans 28 cas (5.5%) le produit a été prescrit dans une situation de non-respect des contre-indications.

Concernant les données émanant des études et de la littérature :

- Etude COXIBUS : étude pharmaco-épidémiologique de l'usage d'ARCOXIA® en conditions réelles d'utilisation en France, demandée par l'ANSM lors de la mise sur le marché d'ARCOXIA®. Cette étude avait pour objectif principal de déterminer et de caractériser, en situation réelle, la population rejointe d'ARCOXIA®, en termes de posologie, de durée de traitement, de motifs de prescription. Les conditions d'utilisation d'ARCOXIA® ont notamment été mises en perspective avec celles de CELEBREX®.
Peu de patients ont été inclus dans cette étude (621 recrutés, pour 547 analysables), principalement des femmes (62%). Les résultats de l'étude sont similaires entre ARCOXIA® et CELEBREX®. Respectivement pour ARCOXIA® et CELEBREX®, l'indication n'est conforme que pour 42% des patients versus (vs) 44%, la posologie minimale n'est prescrite d'emblée que dans 62% des cas vs 78%. Au total pour les deux produits, chez seulement un quart des patients l'indication et la posologie sont conformes à l'AMM, la durée moyenne de prescription est de 30 jours et atteint plus de 1 an pour 11% des patients. La pression artérielle n'est contrôlée que dans 76% des cas pour ARCOXIA® ; pour CELEBREX® une pression artérielle non convenablement contrôlée ne fait pas partie des contre-indications mais elle est cependant contrôlée dans 83% des cas.
- Littérature :
 - o Etoricoxib : les publications les plus récentes portant sur les risques identifiés reprennent les études cliniques menées sur le produit et n'apportent pas de nouvelles informations,
 - o Célécoxib : étude PRECISION² (à la demande de la Food and Drug Administration) ayant pour objectif de comparer les événements cardiovasculaires entre le célécoxib vs naproxène ou ibuprofène, chez des patients à risque cardiovasculaire, ayant une arthrose ou une polyarthrite rhumatoïde traités en moyenne pendant 20 mois et suivis 34 mois. L'étude avait pour objectif

²Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Lüscher TF, Libby P, Husni ME, Graham DY, Borer JS, Wisniewski LM, Wolski KE, Wang Q, Menon V, Ruschitzka F, Gaffney M, Beckerman B, Berger MF, Bao W, Lincoff AM; PRECISION Trial Investigators. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. N Engl J Med. 2016 Dec 29;375(26):2519-29.

Copyright et clause de confidentialité

Séance du mardi 4 Juillet 2017 de 09h30 à 18h00 en salles 1&2

de tester la non-infériorité du risque pour le célécoxib. Vingt-quatre mille patients ont été inclus dans cette étude, environ 8000 dans chaque bras.

Sur le plan des effets cardiovasculaires majeurs (morts d'origine cardiovasculaire incluant les morts hémorragiques, AVC non-fatals, infarctus du myocarde non fatals, revascularisation coronaires ou hospitalisation pour angor instable et accident ischémique transitoire), des effets digestifs graves, le célécoxib montre de meilleurs résultats que l'ibuprofène et le naproxène. De meilleurs résultats que l'ibuprofène et des résultats similaires au naproxène sont aussi identifiés pour le célécoxib pour les effets rénaux et les hypertension artérielles. Les décès d'origine cardiovasculaire sont identiques pour les 3 produits.

Au total, le célécoxib est montré comme non-inférieur à l'ibuprofène et au naproxène pour ce qui concerne les risques cardiovasculaires. Il est aussi conclu qu'il entraîne moins d'effets gastro-intestinaux que le naproxène et l'ibuprofène et moins d'effets rénaux que l'ibuprofène.

Toutefois, un biais réside dans cette étude au niveau des doses utilisées : pour le célécoxib, la dose utilisée dans l'étude est de 200 mg alors qu'elle peut être de 400mg au maximum. *A contrario*, pour le naproxène et l'ibuprofène les doses utilisées dans l'étude sont proches des doses maximales autorisées respectivement 852 mg/j et 2000 mg/j. Un second biais réside aussi dans l'inclusion des patients ; les patients à haut risque cardiovasculaire étaient peu représentés dans cette étude, or les antécédents cardiovasculaires représentent des facteurs de risque importants. De plus, de nombreux patients ont arrêté leur traitement (68,8%) et il y a eu 27,4% perdus de vue.

Les résultats de cette étude semblent indiquer que l'utilisation de célécoxib à faible dose apporte de meilleurs résultats en termes de sécurité que l'utilisation du naproxène et de l'ibuprofène à forte dose.

4. Conclusions et propositions

Les conclusions et propositions du CRPV de Clermont-Ferrand ont été effectuées en fonction des différents principes actifs et fonction des résultats de l'enquête les concernant.

➤ Parécoxib (DYNASTAT®) :

Les ventes ont diminué depuis 2005 et se sont stabilisées depuis 2014. En 13 ans et 5 mois de commercialisation, 16 cas d'effets indésirables ont été notifiés aux CRPV, pour la plupart déjà listés dans le RCP. Aucun nouveau signal de sécurité et aucun mésusage n'a pu être identifié.

Propositions du CRPV :

Au total, aucune proposition ne peut découler de cette analyse.

➤ Célécoxib (CELEBREX® et génériques) :

Le célécoxib est l'un des anti-inflammatoires les moins prescrits en France. La notification d'effets indésirables est stable et faible pour ce produit, avec environ 3 à 4 notifications par mois. Globalement le profil des effets indésirables analysés est en accord avec les effets attendus et listés dans le RCP. Quelques effets indésirables pourraient être précisés, tels que les rashes, rashes maculo-papuleux, rashes érythémateux, rashes papuleux et rashes scarlatiniformes.

D'autres effets indésirables pourraient être ajoutés dans le RCP, tels que l'eczéma, l'asthme, le reflux gastro-œsophagien, la glossite et les accidents ischémiques transitoires.

De même, plusieurs signaux potentiels de sécurité inattendus ont été identifiés : psoriasis, phlébite, ischémie périphérique et fasciite nécrosante. Un mésusage non négligeable, à la fois dans l'indication, la posologie, les précautions d'emploi et les contre-indications, a aussi été identifié.

Propositions du CRPV :

- Au sujet des nouveaux signaux potentiels de sécurité : analyse du prochain rapport périodique de sécurité (PSUR) en collaboration avec l'ANSM puis information du Rapporteur européen si besoin,
- Faire remonter au Rapporteur européen les propositions de précisions du RCP,
- Au sujet du mésusage : rappel sur le bon usage des AINS auprès des prescripteurs et du célécoxib en particulier (le dernier rappel effectué par l'ANSM date de 2013).

➤ Etoricoxib (ARCOXIA®) :

L'étoricoxib est aussi l'un des anti-inflammatoires les moins prescrits en France. La notification d'effets indésirables est faible et stable pour ce produit, environ 1 à 2 notifications par mois.

Globalement le profil des effets indésirables analysés est conforme aux effets attendus et listés dans le RCP.

Plusieurs signaux potentiels de sécurité inattendus ont été identifiés : embolie pulmonaire, syndrome néphrotique, manie et vitiligo. Un mésusage non négligeable à la fois dans l'indication, la posologie, les précautions d'emploi et les contre-indications a aussi été identifié.

Propositions du CRPV :

- Arrêt du suivi national d'ARCOXIA® pour l'indication « arthrose »,
- Au sujet des nouveaux signaux potentiels de sécurité : analyse du prochain PSUR en collaboration avec l'ANSM puis information du Rapporteur européen si besoin,
- Au sujet du mésusage : rappel aux prescripteurs du bon usage des AINS et d'ARCOXIA® en particulier,
- En prévision de la mise sur le marché prochaine de génériques dans la polyarthrite rhumatoïde (90 mg) et la goutte (120 mg) : discussion par le CTPV au sujet d'un besoin de suivi spécifique.

5. Discussions et conclusions du CTPV

En préambule, la Direction Produit a informé de l'arrivée possible sur le marché de médicaments génériques pour l'étoricoxib 30, 60, 90 et 120mg en France. La Direction Produit a tenu à rappeler que dès lors qu'une AMM est octroyée au niveau européen, celle-ci doit être déclinée au niveau national. La commercialisation ou non du produit est ensuite de la stratégie et du choix du laboratoire titulaire.

Par ailleurs, il a également été rappelé que l'AMM européenne du princeps possède, dans un même RCP, les indications dans :

- le traitement symptomatique de l'arthrose (30 et 60mg),
- le traitement symptomatique de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante, ainsi que le traitement de courte durée de la douleur modérée associée à une chirurgie dentaire (90mg),
- le soulagement de la douleur et des signes inflammatoires associés à la crise de goutte (120mg).

Par conséquent, les laboratoires génériqueurs peuvent reprendre l'AMM européenne initiale, avec l'ensemble des indications, sans avoir à déposer de nouvelles données pour justifier des indications non présentes actuellement en France à ce jour.

Concernant les génériques d'étoricoxib, certaines procédures européennes de demande d'AMM ont démarré, d'autres sont en cours, et d'autres déjà finalisées. Ainsi, une dizaine de génériques d'ARCOXIA® pourrait arriver sur le marché prochainement.

Les membres du CTPV se sont interrogés sur le fait de pouvoir restreindre aux plus petits dosages (30 et 60 mg) les médicaments génériques. La direction Produit a rappelé que le contexte n'était pas le même et que c'était une décision du laboratoire MSD de ne pas commercialiser les dosages de 90 mg et 120 mg en France. Les AMM sont ainsi devenues caduques par défaut de commercialisation, mais pour autant elles n'ont pas été abrogées. D'un point de vue réglementaire, les demandes de mise sur le marché des génériques ne peuvent être refusées, même si les AMM du princeps sont caduques en France, dans la mesure où les AMM du princeps ont été autorisées *via* une procédure européenne.

Dans ce contexte, la mise à disposition de ces nouveaux dosages, pour lesquels il n'y a pas de recul avec les princeps sur le territoire français nécessite une surveillance renforcée des effets indésirables et des risques liés au mésusage.

Ainsi il a été discuté de la possibilité pour l'ANSM d'exiger, pour les génériques, que les PGR soient identiques à ceux demandés initialement pour le princeps et de suivre l'utilisation des génériques avec possibilité de demander aux laboratoires qui décèleraient un usage non-conforme (par exemple un usage des formes 90mg et 120mg dans le soulagement de l'arthrose) de proposer des mesures de minimisation du risque. Cette mesure serait réalisable uniquement après la commercialisation des génériques.

Il a été rappelé que l'ANSM a pour mission de contrôler le contenu, notamment le volet sécurité, des documents de publicité professionnelle au cas où un génériqueur souhaite le promouvoir par le biais de la visite médicale ou par le biais de tout autre document promotionnel.

Après discussions et sur la base des données présentées, le CTPV a conclu, pour :

- DYNASTAT® (parécoxib) :

Clôture du point actuel;

- CELEBREX® (célécoxib) et ses génériques :

Clôture du point actuel, et proposition que des commentaires concernant les effets indésirables inattendus identifiés au cours de cette enquête soient faits dans le cadre de l'évaluation européenne du prochain rapport de sécurité (PSUSA) qui sera soumis en mars 2018;

- ARCOXIA® (étoricoxib) et ses possibles génériques :

- o Arrêt du suivi national pour ARCOXIA® 30mg et 60mg dans l'indication «traitement symptomatique de l'arthrose »,
- o Poursuite d'un suivi national, *a minima*, limité aux risques cardiovasculaires et d'hypertension artérielle pour les formes 30 et 60mg d'étoricoxib, dans le contexte de l'arrivée possible de génériques et donc d'une exposition possiblement plus élevée qu'actuellement,
- o Ouverture d'un suivi national sur l'ensemble du profil de risque pour les dosages 90 et 120mg d'étoricoxib, conditionné à la commercialisation de ces génériques, Prévision d'établir, un an après la date de commercialisation des premiers génériques pour ces dosages, un état des lieux intermédiaire.

Il a été également souhaité faire un rappel aux prescripteurs du bon usage des AINS (rappel des contre-indications, des posologies lors de l'initiation des traitements et des durées de traitement) avec un focus sur les COXIB.

L'ensemble de ces propositions a été voté à l'unanimité par les membres du CTPV.

Nom du dossier	Suivi de pharmacovigilance de la spécialité ORENCIA (abatacept)
Dossier Produit – Substance (National)	
Direction en charge du dossier	Direction CARDIO
CRPV en charge du dossier	CRPV de Nancy
Références documentaires	
Rapport du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV de Nancy)	
Suivi de pharmacovigilance de la spécialité ORENCIA (abatacept)	

1. Introduction

	PRINCEPS (Pas de générique)
Nom commercial	ORENCIA®
DC	Abatacept
Forme pharmaceutique et dosage	250 mg solution injectable en seringue préremplie solution injectable en stylo prérempli poudre pour solution à diluer pour perfusion
Classe pharmacologique	Immunosuppresseur sélectif Protéine de fusion composée du domaine extracellulaire de l'antigène CTLA-4 lié à une partie Fc modifiée d'IgG1
Indications	Polyarthrite rhumatoïde Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste I Prescription initiale hospitalière annuelle Prescription réservée aux spécialistes et services médecine interne ou en rhumatologie
Procédure d'enregistrement	AMM européenne Procédure centralisée
Titulaire d'AMM / Exploitant	Bristol-Myers Squibb
Date d'obtention de l'AMM	21 mai 2007
Date de commercialisation en France	9 Juillet 2007

Il s'agit de la 4^{ème} présentation de ce suivi national.

Dans le cadre de cette présentation, les effets d'intérêt analysés 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 la Direction produit en charge de la spécialité ORENCIA® fonction du profil de sécurité des spécialités ORENCIA® intraveineuse (IV) et sous-cutanée (SC) et des cas marquants discutés lors de Comités Techniques de Pharmacovigilance (CTPV).

Les items suivants ont été analysés :

- Hypersensibilité immédiate
- Profil de sécurité de la voie sous cutanée
- Affections cardiaques
- Néoplasies
- Atteintes de type psoriasiforme
- Inefficacité
- Pneumopathies
- Lymphopénie
- Décès

Les données de pharmacovigilance évaluées sont issues d'une analyse de la littérature, de l'évaluation du Rapport périodique de sécurité (PSUR) couvrant la période du 23/12/2013 au 22/12/2016. 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. L'évaluation de l'opportunité de lever la prescription initiale hospitalière annuelle pour la forme SC a été discutée.

2. Méthode

L'analyse porte sur la période du 31/10/2011 au 28/02/2017.

Les données analysées dans ces rapports sont :

- Analyse des observations :
 - o Graves et non graves extraites de la BNPV (listings + fiches au format CIOMS),
 - o Graves extraites des données des laboratoires concernés (listings + fiches au format 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

3.1 Données d'exposition

Au cours de la période de suivi, on constate une augmentation de l'exposition due à la commercialisation de la forme SC depuis 2013.

3.2 Taux de notification général

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

	Cas		
	Non graves	Graves	Total
Hypersensibilité	51	39	90
Affections cardiaques	10	18	28
Néoplasies	0	58	58
Atteintes psoriasiformes	27	12	39
Pneumopathies à <i>Pneumocystis</i>	0	4	4
Lymphopénies	1	0	1
Décès	na	13	13
Voie sous cutanée*	145	47	192

*inefficacité, hypersensibilité, problème lié au dispositif d'injection, réaction locale liée à l'injection, extravasation

3.3 Analyse des items d'intérêts

-Hypersensibilité

Les cas rapportés n'appellent pas de proposition de la part du Rapporteur. Concernant les pneumopathies interstitielles, avec un seul cas rapporté sur la période, l'analyse du suivi n'a pas fourni de données suffisantes pour faire émerger un signal. Cependant, on retrouve 145 cas de pneumopathies interstitielles dans VigilYZe® avec 2 signaux significatifs pour « pneumopathie interstitielle » et « fibrose pulmonaire ». Le rapporteur soutient un commentaire en vue d'un ajout de cet effet indésirable en rubrique 4.8 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

-Affections cardiaques

Une augmentation des cas d'insuffisance cardiaque n'est pas ressortie au cours du suivi, cependant plusieurs cas d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse profonde ont été rapportés.

-Néoplasies

La problématique est voisine de celle rencontrée pour les anti-TNF. Si les lymphomes et les cancers pulmonaires sont les plus fréquents, la survenue d'autres tumeurs solides et de leucémie est également observée.

Pour les lymphomes seuls : 10 cas de lymphomes. Le taux de notification des cas de lymphome est significativement plus élevé que le taux rapporté lors du dernier rapport de suivi national d'HUMIRA® sur la période 2010-2015 (différence non significative avec CIMZIA®).

Pour les tumeurs solides : 45 cas. Le taux de notification des cas de tumeurs solides est plus élevé (mais de façon non significative) que les taux rapportés lors des derniers rapports des suivis nationaux d'HUMIRA® et de CIMZIA® sur la période 2010-2015.

-Atteintes psoriasiformes

Le rapporteur n'a pas de remarque.

-Pneumopathies à *Pneumocystis*

Pour le rapporteur, les 4 cas graves sur la période justifient une demande d'ajout en rubrique 4.8. du RCP.

-Lymphopénie

Il y a 1 cas rapporté sur la période de suivi. Le rapporteur n'a pas de proposition à l'exception de la formulation : remplacer leucopénie par neutropénie et agranulocytose.

-Décès

Les décès rapportés sur la période sont essentiellement des cancers. Certains sont également liés à des atteintes cardiovasculaires pour lesquelles la polyarthrite rhumatoïde est un facteur de risque confondant. On note également 1 cas de Leuco encéphalopathie multifocale progressive (LEMP).

-Profil de sécurité de la voie sous-cutanée

Parmi les 192 cas rapportés sur la période, la majorité sont des cas d'inefficacité. L'hypersensibilité avait été très suivie lors de la commercialisation de la forme SC mais le taux rapporté n'est pas plus important qu'avec la voie IV. Les réactions d'hypersensibilité surviennent souvent lors de la 1^{ère} injection sous-cutanée ce qui justifie que la 1^{ère} administration se déroule en milieu hospitalier. Par ailleurs, le risque d'inefficacité justifie une réévaluation du traitement à 1 an.

-Néphropathie à IgA

Cet item n'avait pas été défini au départ mais au cours de l'analyse des données, 3 cas de néphropathies à IgA ont été identifiés. Cette néphropathie sévère peut évoluer vers l'insuffisance rénale.

4-Conclusion et propositions du rapporteur

Compte tenu de la surveillance par le PGR et en l'absence de fait nouveau de sécurité et de nouveau signal en France, en dehors peut être de celui de néphropathie à IgA qui reste à confirmer, le rapporteur propose l'arrêt du suivi national.

Le rapporteur propose les mesures suivantes :

- Hypersensibilité : commentaire dans le cadre de l'évaluation du prochain PSUR européen et/ou revue des cas de pneumopathie interstitielle paraît souhaitable, en vue d'une mention en rubrique 4.8 du RCP.
- Atteintes de type psoriasiforme : Pas de proposition
- Affections cardiovasculaires : commentaire dans le cadre de l'évaluation du prochain PSUR européen et/ou revue des cas de thrombose veineuse, embolie pulmonaire en vue d'une mention en rubrique 4.8. du RCP
- Néoplasies : proposition d'une mention plus large sur le risque de tumeur solide et hématologique (ex : Tumeurs des organes solides, leucémie) dans l'information produit
- Pneumopathies à *Pneumocystis* : proposition d'ajout de la mention de pneumocystose en rubrique 4.8 du RCP
- Lymphopénie :
 - Pas de proposition pour lymphopénies
 - Remplacer dans l'information produit leucopénie par : neutropénie, agranulocytose

- Profil de sécurité de la voie sous cutanée : proposer une réévaluation du traitement à un an pour limiter le risque d'inefficacité prolongée
- Néphropathie à IgA : commentaire lors du PSUR européen et/ou revue de l'ensemble des cas de glomérulonéphrite et de néphrite paraît souhaitable
- Levée de la prescription initiale hospitalière avec renouvellement annuel :
 - Forme IV : le rapporteur n'est pas favorable à un changement de statut et préconise le maintien de la forme IV à l'hôpital.
 - Forme SC : le rapporteur est favorable à une prescription initiale hospitalière avec réévaluation clinique en RCP à un an.

5-Discussion et conclusion du Comité Technique de Pharmacovigilance

Le rapporteur fait remarquer que le taux de notification de tuberculose est moindre par rapport aux anti-TNF mais que le risque d'infection est tout de même présent.

Un membre du Comité technique de pharmacovigilance a soulevé la question d'une éventuelle évolution plus rapide des cancers au cours d'un traitement par ORENCIA®. Le rapporteur indique ne pas avoir cette impression, à l'exception d'un cas survenu dans un contexte particulier.

La Direction Produit précise les modalités de modification des conditions de prescriptions délivrance pour les anti-TNF :

- une lettre aux professionnels sera diffusée rappelant les bilans nécessaires avant instauration et pour le suivi du traitement ;
- une concertation aura lieu avec les sociétés savantes et les associations de patients.

Une phase contradictoire aura lieu avec les laboratoires. L'échéancier sera disponible début octobre.

Le rapport d'évaluation du PSUR ORENCIA® est à commenter pour début août 2017. Dans le cadre de cette évaluation européenne, les demandes suivantes seront adressées sur la base des données des données de ce suivi ainsi que des données européennes :

- Commentaire lors du PSUR européen et/ou revue des cas de pneumopathie interstitielle, en vue d'une mention en 4.8.
- Commentaire lors du PSUR européen et/ou revue des cas de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire en vue d'une mention en rubrique 4.8.
- Ajout de la mention de pneumocystose en rubrique 4.8.
- Commentaire lors du PSUR européen et/ou revue de l'ensemble des cas de glomérulonéphrite et de néphrite.

Le Comité Technique de Pharmacovigilance a voté à l'unanimité en faveur de l'arrêt du suivi national de pharmacovigilance pour ORENCIA® (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).

Par ailleurs, le comité technique de pharmacovigilance est à l'unanimité en faveur du maintien du renouvellement annuel de la prescription initiale hospitalière.

Note post-CT : le premier point (pneumopathie interstitielle) a fait l'objet d'une revue des cas dans le dernier PSUR. Le rapporteur européen a conclu à l'absence de signal et a accepté le retour à un suivi de pharmacovigilance de routine. Concernant les risques de thrombose veineuse, d'embolie pulmonaire, de glomérulonéphrite, ou de néphrite, ils feront d'une revue de données dans le prochain PSUR. Concernant la demande d'ajout de la mention « pneumocystose » en rubrique 4.8 du RCP, une revue des cas post-autorisation (dans le cadre d'une « LEG ») des cas a été demandée par le rapporteur au laboratoire

Nom du dossier		Enquête de pharmacovigilance sur docétaxel et paclitaxel – Présentation du profil général de sécurité des deux substances
Dossier Produit – Substance (National)		
Direction en charge du dossier		Direction DP1 ONCOH
CRPV en charge du dossier		CRPV de Toulouse– CRPV de Grenoble –CRPV de Rouen
Références documentaires		
Rapports des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV de Toulouse et Lille - CRPV de Grenoble et Rouen)		
Enquête de pharmacovigilance sur docétaxel et paclitaxel – Présentation du profil général de sécurité		
Nom commercial	-TAXOL® et génériques (Bristol-Myers Squibb, Accord Healthcare Limited, Arrow, Sandoz, EG Labo, Hospira, Fresenius Kabi, Téva) -ABRAXANE®	-TAXOTERE®, Laboratoires Sanofi -DOCETAXEL ACCORD®, Laboratoire Accord Healthcare Limited -DOCETAXEL ARROW®, Laboratoire Arrow Génériques -DOCETAXEL EBEWE®, Laboratoire Sandoz -DOCETAXEL EG®, Laboratoire EG Labo -DOCETAXEL HOSPIRA®, Laboratoire Hospira France (Pfizer) -DOCETAXEL KABI®, Laboratoire Fresenius Kabi Oncology Plc -DOCETAXEL PFIZER®, Laboratoire Pfizer Holding France
DCI	- <i>Paclitaxel</i> - <i>Paclitaxel dans une formulation de nanoparticules liées à l'albumine.</i>	<i>Docetaxel</i>
Indication (s)	<u>Indications du Taxol® (paclitaxel) et génériques</u> 1) Carcinome de l'ovaire 1 ^{ère} intention : + cisplatine 2 ^{ème} intention (après échec sel de platine) 2) Carcinome du sein - Envahissement ganglionnaire : adjuvant (après anthracycline + cyclophosphamide) - Localement avancé ou métastatique : 1 ^{ère} intention (+ anthracycline ou TZT) - Métastatique + échec anthracycline : monothérapie 3) Cancer bronchique NPC avancé + cisplatine 4) Sarcome de Kaposi lié au SIDA après échec anthracyclines liposomales <u>Indications de l'Abraxane®</u> -Cancer du sein métastatique Après échec 1 ^{ère} ligne et anthracycline non indiquée -Adénocarcinome du pancréas métastatique 1 ^{ère} intention : + gemcitabine -Cancer bronchique non à petites cellules + carboplatine chez patients non éligibles chirurgie curative et/ou radiothérapie	1) <u>Cancer du sein</u> A- En association à la doxorubicine et au cyclophosphamide, indiqué dans le traitement adjuvant du: → cancer du sein opérable, chez des patients présentant un envahissement ganglionnaire ; → cancer du sein opérable, chez des patients ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire. B- En association à la doxorubicine, indiqué: dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie cytotoxique antérieure dans cette affection. C- En monothérapie, indiqué dans: Traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique, ayant comporté une anthracycline ou un agent alkylant. D- En association au trastuzumab est indiqué: dans le traitement du cancer du sein métastatique avec surexpression tumorale de HER2, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique. E- En association à la capécitabine est indiqué: dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie

		<p>cytotoxique ayant comporté une anthracycline.</p> <p>2) <u>Cancer du poumon non à petites cellules</u> TAXOTERE® est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie antérieure. TAXOTERE® en association au cisplatine est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules non résecable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure dans cette indication.</p> <p>3) <u>Cancer de la prostate</u> Cancer de la prostate métastatique hormonorésistant, en association à la prednisone ou à la prednisolone.</p> <p>4) <u>Cancer gastrique</u> Adénocarcinome gastrique métastatique, y compris l'adénocarcinome de la jonction oesogastrique, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique, en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile.</p> <p>5) <u>Cancer des voies aérodigestives supérieures</u> Traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes, localement avancés, des voies aérodigestives supérieures, en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile.</p>
Date(s) de la ou des présentations précédentes en CTPV	NA Date d'ouverture de l'enquête=03/04/2017	28/03/2017
Période couverte par le rapport	Du 01/01/1985 au 03/04/2017	1995-03/04/2017

1. Introduction

Suite à la recommandation de l'Institut National du Cancer (INCa) et de l'ANSM du 17 février 2017 d'éviter temporairement l'utilisation du docétaxel dans les cancers du sein localisés et opérables, et à l'enquête sur les colites et les chocs septiques avec le docétaxel présentée en CTPV le 28 mars 2017, il a été décidé de conduire deux enquêtes de pharmacovigilance sur le profil de risque global du docétaxel d'une part et du paclitaxel, d'autre part, alternative thérapeutique en situation adjuvante (courrier d'ouverture d'enquête de l'ANSM du 03/04/2017). Les résultats de ces deux enquêtes ont été présentés lors du CTPV du 4 juillet 2017.

2. Méthode

Pour les deux substances, ont été analysées les données issues du réseau des Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) extraites de la Base nationale de Pharmacovigilance (BNPV). Les extractions suivantes ont été réalisées par l'ANSM :

1/ Extraction des cas issus des CRPV pour la substance active, codée en suspect ou interaction ;

- 2/ Extraction des cas « graves » issus des CRPV pour la substance active, codée en suspect ou interaction ;
- 3/ Extraction des cas issus des CRPV de décès, de mise en jeu du pronostic vital, d'incapacité ou d'invalidité et les cas ayant une évolution rétablie/résolue avec séquelles pour la substance active, codée en suspect ou interaction.

Trois périodes d'extraction ont été retenues afin de minimiser les biais de notoriété:

- Période 1: de la date d'obtention de l'AMM au 31/08/2016 ;
- Période 2: du 01/09/2016 au 07/02/2017 ;
- Période 3: du 08/02/2017 au 03/04/2017.

3. Résultats et discussion

A/ Paclitaxel

Population étudiée exposée au paclitaxel

Le nombre estimé de patients exposés au paclitaxel augmente régulièrement depuis la mise sur le marché (21700 patients exposés en France en 2010 ; 35 000 en 2015 en utilisant une dose moyenne par patient de 1700 mg) ; entre 2015 et 2016, cette progression semble néanmoins s'être infléchie pour ce médicament dont la Haute Autorité de Santé (HAS) rappelait en 2014 le Service Médical Rendu (SMR) important dans les indications de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Principaux résultats

Un total de 2651 cas, dont 1739 graves ont été identifiés dans la BNPV avec le paclitaxel jusqu'au 03/04/2017. Parmi les 1739 cas graves, 96 cas d'issue fatale, 230 cas de mise en jeu du pronostic vital et 118 cas ayant entraîné des séquelles ou une invalidité ont été plus particulièrement analysés.

Les effets indésirables, graves et non graves, étaient distribués sur la période 1996-03/04/2017 comme suit: affections de la peau et du tissu sous-cutané 17,73%, troubles généraux et anomalies au site d'administration 11,89%, affections respiratoires, thoraciques et médiastinales 11,81%, affections du système immunitaire 9,20%, affections vasculaires 8,90%, affections du système nerveux 8,34%, affections gastro-intestinales 6,19%, affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif 6,06%, affections cardiaques 5,14%, affections hématologiques et du système lymphatique 4,13%.

La plupart des cas concernaient des femmes (75%). L'âge moyen était de 60,6 ± 12,8 ans [min 2 ans – max 99 ans] avec une médiane de 61 ans.

La principale cause de décès était les infections sévères (19% des cas). Les effets indésirables ayant engagé le pronostic vital chez les patients traités par paclitaxel étaient principalement liés à des réactions d'hypersensibilité immédiate (62% des cas). Enfin, en ce qui concerne les séquelles et la survenue d'une invalidité, il s'agissait principalement d'effets indésirables du SOC (System Organ Class) « affections du système nerveux » (46% des cas), rapportant une neuropathie périphérique pour 71% d'entre eux.

ABRAXANE® n'était impliqué que dans 2 cas.

La prescription de facteur de croissance hématopoïétique type G-CSF n'était pas précisée, notamment dans les cas de myélosuppression ou d'infection.

En parallèle de l'augmentation progressive de l'exposition, on note une augmentation de la notification d'effets indésirables au système national de pharmacovigilance. Cependant, en tenant compte de l'estimation de l'exposition, il est noté en 2012 un pic de notification lié essentiellement à une augmentation de la notification des effets indésirables attendus dose-dépendants. En 2015, le même phénomène est noté, même si moins prononcé, notamment pour les effets indésirables graves digestifs. Depuis 2010, on assiste à l'apparition de notifications de cas d'atteintes rénales, certes sur de petits effectifs, mais nette et d'autant plus interpelant qu'il ne s'agit pas d'une toxicité classique du paclitaxel et pose la question de la responsabilité des thérapeutiques associées et notamment les sels de platine et les anticorps monoclonaux.

Conclusion et propositions du rapporteur sur le profil de sécurité du paclitaxel

L'analyse réalisée depuis la commercialisation du paclitaxel jusqu'à avril 2017 ne met pas en évidence d'effets indésirables nouveaux et confirme le profil de sécurité du paclitaxel tel que décrit dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), avec essentiellement des réactions anaphylactiques imprévisibles et potentiellement fatales, une toxicité hématologique, dose-limitante et source d'un risque infectieux surajouté connue et accessible à la surveillance et la prophylaxie. A noter également une toxicité respiratoire susceptible elle-aussi de grever l'espérance de vie, une toxicité neurologique altérant, elle, davantage la qualité de vie bien qu'elle puisse également être un facteur limitant.

B/Docétaxel

Population étudiée exposée au docétaxel

L'estimation du nombre de patients exposés au docétaxel en France, toutes spécialités confondues, au vu des chiffres de vente, a diminué de plus de 20% ces 5 dernières années (44128 patients en 2010, 34144 patients en 2015 en utilisant une dose moyenne par patient de 510 mg). Cette diminution de l'exposition (observée depuis 2010) est concomitante à l'arrivée des génériques sur le marché, au changement de formulation du princeps TAXOTERE® et à l'obtention de la dernière extension d'indication dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable, chez des patients ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide. Un SMR insuffisant a été délivré par la HAS pour cette dernière indication (avis du 18/02/2015).

Résultats

Un total de 3119 cas, dont 2123 graves ont été identifiés dans la BNPV avec le docétaxel, jusqu'au 03/04/2017. Parmi les 2123 cas graves, 164 cas d'issue fatale, 170 cas de mise en jeu du pronostic vital, 129 cas d'incapacité et 118 cas de séquelles ont été plus particulièrement analysés.

Les effets indésirables étaient distribués comme suit : affections de la peau (26%), troubles généraux (12%), affections gastro-intestinales (11%), affections hématologiques (10%), affections respiratoires (7%), affections musculo-squelettiques (6%), affections du système nerveux (5%), infections (4%), affections vasculaires (3%), affections du système immunitaire (3%), affections cardiaques (3%).

La plupart des cas concernaient des femmes (75%). L'âge moyen était de $56,7 \pm 11,9$ ans [min 9 ans – max 99 ans]. L'Indice de Masse Corporelle (IMC) moyen était à 29, médian à 26 suggérant un léger surpoids des patients.

Pour les toxicités dose/dépendantes (toxicité gastro-intestinale, cutanée, neurologique et hématologique), il est noté un pic de déclarations en 2011-2012 avec une décroissance ensuite et un nouveau pic à partir de 2015. Les cas restent peu fréquents (moins de 1 cas d'affection gastro-intestinale par an pour 179 patients exposés au docétaxel ; moins de 1 cas d'affection hématologique par an pour 296 patients exposés au docétaxel ; moins de 1 cas d'infection par an pour 476 patients exposés au docétaxel).

Le même constat est fait pour les toxicités indirectement dose/dépendantes (troubles généraux, infections, atteintes musculo-squelettiques).

L'évolution des déclarations des effets non dose-dépendants est différente, avec des pics à différents moments de la commercialisation (en 1998, en 2002/2004, en 2006, en 2011). On observe néanmoins, pour les toxicités cardiaque et rénale (sur de faibles effectifs), une augmentation des déclarations depuis 2015. Ces deux toxicités, peu ou pas décrites avec le docétaxel, suggèrent plutôt une toxicité potentialisée ou induite par un médicament concomitant.

Conclusion et propositions du rapporteur sur le profil de sécurité du docétaxel

L'analyse réalisée depuis la commercialisation du docétaxel jusqu'à avril 2017 ne met pas en évidence d'effets indésirables nouveaux et confirme le profil de sécurité du docétaxel tel que décrit dans le RCP, avec essentiellement une toxicité hématologique, dose-limitante et source d'un risque infectieux surajouté connue et accessible à la surveillance et la prophylaxie. Pour les effets indésirables dose-dépendants, il existe un pic des déclarations en 2011 et une augmentation depuis 2015. Le suivi des effets indésirables du docétaxel doit être poursuivi afin de vérifier cette récente augmentation des déclarations.

L'information des professionnels de santé, l'éducation thérapeutique du patient notamment sur la prise en compte de l'apparition de symptômes digestifs, une surveillance régulière de l'hémogramme et du bilan hépatique, la prescription de G-CSF pourraient prévenir ou diminuer le risque de survenue de certains effets indésirables graves du docétaxel.

C/ Comparaison des profils de sécurité docétaxel / paclitaxel

L'analyse comparée docétaxel/paclitaxel du nombre de déclarations d'effets indésirables « graves » et « fatals » dans la BNPV, rapporté à l'exposition montre une évolution relativement similaire pour les deux spécialités depuis 2010 avec un pic en 2011-2012 et une augmentation non expliquée à partir de 2015, avec cependant, pour les cas « fatals » paclitaxel un pic apparent en 2003 et un en 2015 (taux de notification de décès passant de 15,8 /100 000 en 2014 (IC95% [5,13 -36,88]) à 37,1 en 2015 (IC95% [19,75 – 63,43]) qu'on n'observe pas pour le docétaxel.

La proportion de cas fatals chez les femmes traitées par taxanes pour un cancer du sein à un stade métastatique est plus importante chez les patientes traitées par paclitaxel (20/29, soit 70%) par rapport aux patientes traitées par docétaxel (26/81, soit 32%).

Ces résultats nous amènent à penser que l'augmentation des déclarations d'effets indésirables « graves » ou de décès depuis 2010 :

- ne concerne pas seulement le docétaxel mais les taxanes en général ;
- concerne plutôt les toxicités dose-dépendantes, suggérant un problème d'intensité d'exposition. Le changement de formulation en 2010 avait été évoqué pour expliquer le pic de 2011-2012 mais il y a, en 2015, un évènement (à déterminer) qui conduit à une augmentation du taux de notification des effets indésirables dose-dépendants.

4. Discussion du Comité Technique de Pharmacovigilance

Les analyses réalisées pour le docétaxel et le paclitaxel ne mettent pas en évidence de nouvel effet indésirable et confirment le profil de sécurité de ces deux spécialités tel que mentionné dans leur RCP.

Si en termes de taux de notification, les résultats obtenus pour les cas graves et les cas fatals, pour le docétaxel et le paclitaxel, sont proches, il a été souligné que les populations traitées par ces deux spécialités étaient différentes, notamment en termes de pronostic. Selon les oncologues présents, le paclitaxel serait plus utilisé dans le traitement du cancer en situation métastatique avec un pronostic péjoratif, alors que le docétaxel serait plus utilisé en situation adjuvante, notamment dans l'indication du cancer du sein avec un pronostic favorable.

Il a été rappelé que ces enquêtes sont basées sur l'analyse des cas déclarés au système national de pharmacovigilance qui ne peut être considérée comme exhaustive. L'acceptation du risque peut être différente selon la situation médicale dans laquelle le patient se trouve, induisant une notification plus ou moins soutenue. Ainsi, une sous notification relative des cas d'issue fatale chez des patientes en situation métastatique par rapport à celles en situation adjuvante (situation inacceptable pour les professionnels de santé) ne peut être exclue.

L'intérêt d'une analyse spécifique des cas survenant chez des patientes avec un cancer du sein opérable et traitées par une chimiothérapie adjuvante à base de taxanes a été souligné, notamment une revue descriptive des cas d'issue fatale chez ces patientes avec analyse des facteurs de risques (antécédents notamment digestifs, comorbidités, traitements concomitants, interactions médicamenteuses ...) et de la chronologie (1). Cette analyse serait utile à l'INCa dans le cadre de l'élaboration de recommandations de bonnes pratiques pour le traitement des cancers du sein infiltrants non métastatiques en situation adjuvante et d'un protocole de prévention, suivi et gestion des effets indésirables des taxanes.

La survenue de cas d'issue fatale dès la première administration de docétaxel, utilisé en monothérapie incite à penser à une susceptibilité individuelle (de type immuno-allergique, pharmacodynamique ou pharmacogénétique).

Il a été noté que l'augmentation de la toxicité cardiaque observée depuis 2015 avec le docétaxel pourrait être liée à l'association avec le pertuzumab (AMM initiale en 2012 dans le traitement du cancer du sein métastatique, extension d'indication pour le traitement néoadjuvant du cancer du sein en 2015).

L'hypothèse du rôle des atteintes hépatiques dans une surexposition aux taxanes a été discutée en séance. En effet, le RCP de TAXOTERE® prévoit, lorsque le docétaxel est administré à la dose de 100 mg/m² en monothérapie, que chez les patients ayant des transaminases (ALAT et/ou ASAT) supérieures à 1,5 fois la limite supérieure à la normale (LSN) ainsi que des phosphatases alcalines supérieures à 2,5 fois la LSN, la dose recommandée soit de 75 mg/m². Compte tenu des écarts qui restent modérés par rapport à la normale, le respect de ces recommandations en terme de dose initiale / d'adaptation de dose dans la pratique courante pose question. Le non-respect de ces dispositions pourrait être à l'origine d'un risque additionnel de toxicités. L'analyse des cas de pharmacovigilance devra s'intéresser à ce point.

Un oncologue a signalé que suite à la recommandation temporaire d'éviter l'utilisation du docétaxel dans les cancers du sein localisés, opérables il avait remplacé le docétaxel par le paclitaxel dans cette indication et a observé chez plusieurs patientes l'apparition de neuropathies invalidantes.

A ce stade il n'a pas été trouvé d'explications satisfaisantes ni à l'augmentation du taux de notification des cas fatals d'entérocolites rapportés avec le docétaxel en France en 2016, ni à l'augmentation du taux de notification pour les cas graves avec le docétaxel et le paclitaxel sur la même période. Le signal de l'augmentation du taux de notification des cas d'entérocolites avec le docétaxel n'a pas été retrouvé au niveau européen.

Aussi il est important de réfléchir en collaboration avec l'INCa à des mesures de minimisation des risques et d'amélioration de la prise en charge précoce des toxicités chez les patients traités par taxanes. L'INCa a proposé aux CRPV intéressés de participer à la relecture des recommandations de bonnes pratiques portant notamment sur la prévention, le suivi et la gestion des effets indésirables des taxanes (attendu pour octobre 2017).

5. Conclusion du Comité Technique de Pharmacovigilance

A l'issue de votes, les avis suivants ont été rendus à l'issue de la présentation des enquêtes de pharmacovigilance le 04/07/2017 :

- Le profil d'effets indésirables des taxanes est connu, les résultats de ces enquêtes n'ont pas mis en évidence de nouveaux signaux mais une augmentation récente du taux de notification des effets graves pour les 2 substances paclitaxel et docétaxel. La survenue des effets indésirables est individuellement imprévisible : à l'unanimité moins une abstention
- Un travail de l'ANSM en collaboration avec l'INCa sur des propositions de recommandations à destination des professionnels de santé et des patients doit être réalisé : à l'unanimité moins 2 absentions
- Un suivi d'impact des mesures et recommandations mises en place, avec des modalités restant à définir ultérieurement, doit être mis en place : à l'unanimité

Note post CTPV : Une analyse des cas de décès des patientes présentant un cancer du sein, traitées par taxanes a été réalisée et transmise aux membres de l'ANSM et de l'INCa après le CTPV du 4 juillet 2017.

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	
Sans objet	