

CT012014073
17/07/2014
Direction de la Surveillance
Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance
Dr. Patrick Maison

Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012014073

Séance du 8 juillet 2014 de 09h30 à 17h00 en salle 1, 2 & 3

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Michel ANDREJAK	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascale LAINE-CESSAC	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Delphine BOURNEAU-MARTIN	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Siamak DAVANI	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Anaïs GAIFFE	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Françoise HARAMBURU	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Ghada MIREMONT SALAME	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christian RICHE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Antoine COQUEREL	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alain ESCHALIER	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie ZENUT	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Catherine SGRO	Membre/Suppléante du président	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Michel MALLARET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jacques CARON	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sophie GAUTIER	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Laure LAROCHE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Louis MERLE	Suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aurélie REY	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thierry VIAL	Membre/Président	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Josèphe JEAN-PASTOR	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dominique HILLAIRE-BUYS	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pierre GILLET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Lucie JAVOT	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascale JOLLIET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Gwenaëlle VEYRAC	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Milou-Daniel DRICI	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Anne SPREUX	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thierry TRENQUE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Eric BELLISSANT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Emmanuel OGER	Suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie GUILLEMANT-MASSY	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patrick MISMETTI	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Claire GUY	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Martine TEBACHER-ALT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Louis MONTASTRUC	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Geneviève DURRIEU	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hervé LE LOUET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Agnès LILLO LE LOUET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Christine LE BELLER	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne-Charlotte DUBUS	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pirayeh DUFOUR-LAMARTINIE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sylviane HOROWICZ	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Michel BIOUR	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Joëlle MICHOT	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Françoise BAVOUX	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Caroline PECRIAUX	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Emmanuelle BILLY	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Présent
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE		
Patrick MAISON	Directeur	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie-Laure VEYRIES	Référent Information scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>
Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance		
Florence CARDONA- GIORDANO	Chef de Pôle	<input checked="" type="checkbox"/>
Christelle DESITTER	Coordonnateur des réseaux de vigilance	<input checked="" type="checkbox"/>
Nathalie GRENE-LEROUGE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>
Myriam MALOTAUX	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>
Bich-Hang PHAM	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>
Emilie VITTAZ	Coordonnateur des réseaux de vigilance	<input checked="" type="checkbox"/>
Rym YODARENE	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>
Pôle Plateforme de réception et d'orientation des signaux		
Carole FOSSET- MARTINETTI	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>
Sylvie LEREBOURS	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>
Véronique PIZZOGLIO	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>
Julia PORTEBOIS	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>
Sarah ASSOUN	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>
Agathe FALLET	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>
Produits en Hématologie, Immunologie, Néphrologie		
Emilie BRETON	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>
Produits en Oncologie, Radiopharmaceutique		
Samantha AKAKPO	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>
Liora BRUNEL	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>
Yasmina SADER	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>
Tessy BENSABAT	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>
Jean-Philippe LACOUR	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE		
Produits Cardiovasculaire, Thrombose, Métabolisme		
Françoise GOEBEL	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>
Yasmine MOKRANE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>
Produits en Endocrinologie, Gynécologie, Urologie		
Martin TRIBOUT	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS		
Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie		

Nom des participants	Statut	Présent	
Catherine DEGUINES	Chef d'équipe Produits	<input checked="" type="checkbox"/>	
Laura ANDREOLI	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	
Mélanie LEPLAY	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	
Marie PAREL	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	
Clément DELAHOUSSE	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	
Etienne NEDELLEC	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	
Produits Antalgie, Rhumatologie, Pneumologie, ORL, Stomatologie et Ophtalmologie			
Benjamin BURRUS	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	
Marie-Caroline PESQUIDOUS	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	
Margot DELPLANQUE	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	
Produits Stupéfiants et Psychotropes			
Marie-Anne COURNE	Chef d'équipe Produits	<input checked="" type="checkbox"/>	
DIRECTION DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES			
Produits en Maladies Infectieuses			
Ingrid CHAU	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	
Aurélien VITORES	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	
Produits en Dermatologie, hépato-gastroentérologie et Maladies métaboliques rares			
Dina SANCTUSSY	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	
Elodie SOLE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	
DIRECTION DES MEDICAMENTS GENERIQUES, HOMEOPATHIQUES, A BASE DE PLANTES ET DES PREPARATIONS			
DIRECTION DES THERAPIES INNOVANTES, DES PRODUITS ISSUS DU CORPS HUMAIN ET DES VACCINS			
Vaccins, Médicaments dérivés du sang			
Sara FRANCO	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	
Alexis JACQUET	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	
DIRECTION DE LA STRATEGIE ET DES AFFAIRES INTERNATIONALES			
Mahmoud ZUREIK	Directeur	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kim BOUILLON	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	

Gestion des conflits d'intérêt

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été déclarée ni retenue au cours de la séance du Comité technique de pharmacovigilance du 08 juillet 2014

Sujets abordés		Avis EU nécessaire avant publication
<u>1. Introduction</u> ..		Pour adoption Non
<u>2. Dossiers Produits – Substances (National)</u>		
2.1	Enquête de pharmacovigilance sur le risque d'erreurs médicamenteuses, d'extravasations et de nécroses au cours de l'utilisation de PEDIAVEN AP-HP®	Pour avis
2.2	Suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de méthylphénidate CONCERTA® QUASYM® RITALINE®	Pour avis
2.3	Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité THALIDOMIDE CELGENE®	Pour avis
2.4	Enquête de pharmacovigilance : PROTOPIC® (tacrolimus)	Pour avis
<u>3. Dossiers thématiques</u>		
	Présentation des études de pharmaco-épidémiologie menées par la CNAMTS et l'ANSM comparant les risques observés avec les deux classes d'anticoagulants (AVK et AOD)	
<u>4. Tour de Table</u>		

Nom du dossier	Enquête officielle de pharmacovigilance sur le risque d'erreurs médicamenteuses, d'extravasations et de nécroses au cours de l'utilisation de PEDIAVEN AP-HP®
Dossiers Produits – Substances (National)	
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments anti-infectieux, en hépatogastrologie, en dermatologie, et des maladies métaboliques rares
CRPV en charge du dossier	CRPV d'Angers
Références documentaires	
Rapport et présentation du CRPV de Angers	
Enquête officielle de pharmacovigilance sur le risque d'erreurs médicamenteuses, d'extravasations et de nécroses au cours de l'utilisation de PEDIAVEN AP-HP®	
Nom commercial	PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE 1®, PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE 2®, PEDIAVEN AP-HP G15®, PEDIAVEN AP-HP G20®, PEDIAVEN AP-HP G25®, solutions pour perfusion
DCI	NN1: Alanine, Arginine, Acide aspartique, Acétylcystéine, Acide glutamique, Glycine, Histidine, Isoleucine, Leucine, Lysine monohydratée, Méthionine, Phénylalanine, Proline, Sérine, Taurine, Thréonine, Tryptophane, Tyrosine, Valine, Glucose monohydraté, Gluconate de calcium monohydraté, Lactate de magnésium dihydraté, Acétate de zinc dihydraté, Sulfate de cuivre pentahydraté, Fluorure de sodium, Dioxyde de selenium, Chlorure de manganèse tétrahydraté, Iodure de potassium, Chlorure de chrome hexahydraté NN2: + Phosphate monopotassique, Hydroxyde de potassium, Chlorure de sodium G15, G20, G25 : + Phosphate dipotassique, Chlorure de sodium, Chlorure de potassium, Sulfate ferreux heptahydraté, Chlorure de cobalt hexahydraté, Molybdate d'ammonium tétrahydraté
Formes pharmaceutiques	Solution pour perfusion en poche bicompartimentée (acides aminés/glucose)
Classe pharmacologique	Produits d'apport énergétique - produits d'apport glucidique - produits d'apport potassique - produits d'apport protidique - produits d'apport sodé - produits pour nutrition parentérale - sels minéraux
Procédure d'enregistrement	Nationale
Date d'obtention de l'AMM	PEDIAVEN AP-HP G15®, PEDIAVEN AP-HP G20®, PEDIAVEN AP-HP G25® : 28 septembre 2011 PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE 1®, PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE 2® : 02 mai 20011
Date de commercialisation en France	PEDIAVEN AP-HP G15®, PEDIAVEN AP-HP G20®, PEDIAVEN AP-HP G25® : 28 septembre 2011 PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE 1®, PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE 2® : 02 mai 20011
Titulaire de l'AMM	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP). Exploitant : Frésenius Kabi France.
Avis de la transparence	SMR important ASMR modérée (III) pour PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE 1® ASMR mineure (IV) pour PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE 2®, PEDIAVEN AP-HP G15®, PEDIAVEN AP-HP G20®, PEDIAVEN AP-HP G25®

1-Introduction

Lors du tour de table du Comité technique de pharmacovigilance (CTPV) du 15/04/2014, le Centre Régional Pharmacovigilance (CRPV) de Strasbourg a présenté un cas de nécrose cutanée suite à une extravasation de PEDIAVEN AP-HP G15®, solution pour perfusion, administrée par erreur par voie veineuse périphérique au lieu d'une voie veineuse centrale. Ce point avait déjà été abordé lors du CTPV du 10/01/2012 par le CRPV d'Angers. Une enquête de pharmacovigilance sur ces spécialités a donc été ouverte le 22/04/2014 avec pour objectifs de réaliser un bilan des cas notifiés d'extravasations, de nécroses et d'erreurs médicamenteuses au cours de l'utilisation des différentes solutions pour perfusion PEDIAVEN, et de préciser les mesures à mettre en place afin de minimiser le risque de survenue de ces événements et /ou leurs conséquences.

2-Méthodes

- Données du laboratoire couvrant la période du 28/09/2011 au 30/04/2014 : rapport de synthèse des cas graves, non graves et des erreurs médicamenteuses ; récapitulatif des chiffres de ventes et données d'exposition.
- Données des CRPV (base nationale de pharmacovigilance) au 02 juin 2014 : requête par produit ou spécialités PEDIAVEN%, imputabilité OMS « Suspect » ou « Interaction ».
- Données de l'ANSM : synthèse des erreurs médicamenteuses (Guichet erreurs médicamenteuses) de 2011 au 05 juin 2014, 4 rapports semestriels des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU de cohorte) du 30 avril 2007 au 30 avril 2009, avis du CRPV Henri Mondor (16 novembre 2009) sur le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)/Notices des spécialités PEDIAVEN dans le cadre de la demande d'AMM nationale, relevé d'avis de la Commission d'AMM n°497 du 07 avril 2011 relatif au dossier d'AMM nationale.
- Données bibliographiques
- Estimation du taux de notification : calcul basé sur les données d'exposition et sur le nombre de cas survenus depuis la date d'obtention de l'AMM jusqu'au 30/04/2014.

3-Résultats et discussion

-Résultats

Au total, 57 cas ont été retenus pour analyse : 42 observations (cas) comportant 49 effets indésirables (EI) avec ou sans erreurs médicamenteuses, 14 cas d'erreurs médicamenteuses sans effet indésirable, un cas de non-conformité du produit sans effet indésirable.

- Parmi ces cas, les EI avec ou sans erreurs médicamenteuses (49 EI) concernaient :

- 33 nouveau-nés dont 21 prématurés, 6 nourrissons et 3 enfants
- les spécialités : PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE 2® (18 cas), PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE 1® (16), PEDIAVEN AP-HP G20® (4), PEDIAVEN AP-HP G15® (1), PEDIAVEN AP-HP G25® (1) ou une spécialité PEDIAVEN non précisée (2)
- 35 cas graves : se répartissant en 17 hospitalisations ou prolongations d'hospitalisation, 16 cas médicalement significatifs, 2 cas de mise en jeu du pronostic vital et 7 cas non graves.
- Les EI rapportés sont : des troubles généraux et anomalies au site d'administration (23 cas), des troubles du métabolisme et de la nutrition (21), des affections respiratoires (2), des affections cardiaques (1), des affections hépato-biliaires (1) et des affections musculo-squelettiques (1)
- 23 cas d'extravasations avec une gravité de grade IV (19), III (2), II (1) ou I (1). Ils sont consécutifs à une administration par voie veineuse périphérique (20), centrale (2) ou inconnue (1), avec les spécialités PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE 2® (15 cas), PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE 1® (4) PEDIAVEN AP-HP G20® (2), PEDIAVEN AP-HP G15® (1) ou une spécialité PEDIAVEN non précisée (1). Ces extravasations ont été observées chez 17 nouveau-nés dont 10 prématurés, 4 nourrissons et 2 enfants. Trois cas résultaient d'une erreur médicamenteuse dont un a nécessité une greffe de peau.
- des hyperglycémies dans 18 cas dont 13 résultant d'une erreur médicamenteuse soit par non-reconstitution de la poche (7 cas), soit par défaut de mélange des deux compartiments de la poche

(4), soit par erreur de débit de perfusion (2)

- Les erreurs médicamenteuses sans EI (14 cas) concernaient :

- une non-reconstitution de la poche (8), une incompatibilité physico-chimique (3), un défaut de mélange (1), une confusion entre les poches de PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE 1® et PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE 2® (1), une erreur de branchement sur la tubulure d'irrigation de l'incubateur (1)

- PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE 2® (5), PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE 1® (2), PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE sans autre précision (1) ou une spécialité PEDIAVEN non précisée (6)

- Au total, sur la période de l'enquête, 30 cas d'erreurs médicamenteuses sur les 57 cas analysés (52.6%) ont été observés : 16 cas avec EI et 14 sans EI.

- La non-conformité consistait en une osmolarité élevée (>800 mOsm/l au lieu de 790 mOsm/l comme mentionné dans le RCP) dans des poches de PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE 2®, mesurée sur plusieurs lots par l'osmomètre d'une Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) suite à la survenue d'une extravasation chez des nouveau-nés.

-Discussion

Les extravasations sur voie veineuse périphérique rapportées dans cette enquête concernent principalement PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE 1® et PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE 2®. Ce sont des EI rarement notifiés mais graves, listés dans le RCP des différentes spécialités PEDIAVEN. Elles constituent un problème commun à tous les produits de nutrition parentérale administrés par voie veineuse périphérique. En l'absence de consensus, il est impossible de définir une osmolarité seuil au-delà de laquelle il est dangereux d'administrer une solution de nutrition parentérale pédiatrique par voie veineuse périphérique.

Six spécialités de PEDIAVEN AP-HP (NOUVEAU-NE 1, NOUVEAU-NE 2, NOUVEAU-NE 3, G15, G20, G25) ont bénéficié d'une ATU de cohorte en avril 2007. En avril 2008, l'ATU de cohorte de PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE 3 n'a pas été renouvelée en raison d'une inadaptation aux besoins des utilisateurs.

En octobre 2010, la forme pharmaceutique des spécialités de PEDIAVEN en ATU a été modifiée. Le conditionnement primaire mono-compartmenté est devenu une poche bi-compartmentée; ce qui permet une stérilisation de la solution injectable dans son contenant final par la chaleur et une conservation de la poche à température ambiante et non plus au réfrigérateur.

En janvier 2011, des courriers d'information sur les nouvelles modalités d'administration des poches de PEDIAVEN bi-compartmentées ainsi que des affichettes explicatives ont été adressés à l'ensemble des prescripteurs et des pharmaciens des établissements de santé

En avril 2011, une demande d'AMM a été accordée pour PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE 1, PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE 2, PEDIAVEN AP-HP G15, PEDIAVEN AP-HP G20 et PEDIAVEN AP-HP G25.

A la suite de cas graves d'hyperglycémie liés à des erreurs médicamenteuses avec PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE 1 et PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE 2 (soudure mal cassée, oubli de mélanger les deux compartiments de la poche), plusieurs mesures ont été prises en 2011/2012 pour minimiser les risques d'erreurs médicamenteuses : courriers d'information, affichettes explicatives adressées aux prescripteurs et pharmaciens des établissements de santé, apposition d'une grande étiquette rouge sur l'emballage extérieur de la poche mentionnant la nécessité de reconstitution avant administration, démonstrations sur site dans les hôpitaux ayant signalé des défauts d'utilisation.

L'impact de la campagne d'information de 2011/2012 sur le risque d'erreurs médicamenteuses semble positif. D'après les résultats de cette enquête, le nombre d'erreurs médicamenteuses déclarées portant sur les défauts de reconstitution (rupture de la soudure et mélange des 2 compartiments) a diminué en 2013-2014 par rapport à 2011-2012 (5 versus 16 respectivement).

4- Conclusion et propositions du CRPV Rapporteur :

La contre-indication de la voie veineuse périphérique pour PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE 1® et PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE 2® n'est pas justifiée. Il serait nécessaire de réaliser une campagne d'information pour tous les produits de nutrition parentérale pédiatriques, portant sur :

- des recommandations de bonnes pratiques de soins infirmiers pour la nutrition parentérale pédiatrique rédigées en collaboration avec la Société Française de Néonatalogie : double contrôle de la reconstitution de la poche, double contrôle du débit de perfusion, surveillance horaire du site de perfusion, mise en place d'un pansement transparent de façon à laisser visible le site de perfusion pour en faciliter la surveillance, changement du site de perfusion toutes les 48h (mention figurant déjà dans les RCP), durée de traitement la plus courte possible
- les modalités de reconstitution de PEDIAVEN (répétition de la campagne de 2011/2012).

5-Discussion et conclusion du Comité technique de pharmacovigilance

Les problèmes liés aux extravasations en pédiatrie ne sont pas spécifiques aux spécialités PEDIAVEN mais concernent tous les types de perfusion.

D'après la littérature, un pH bas (<5) ou élevé (>9) du produit administré par voie veineuse périphérique serait un facteur de risque de moins bonne tolérance par voie veineuse périphérique. Les veines périphériques peuvent tolérer un pH de 6,5. Il semblerait que les produits de nutrition parentérale administrés par voie veineuse périphérique soient mieux tolérés si le pH est compris entre 6,5 et 9. Cependant, la stabilité du mélange dépend également du pH. Le pH des solutions pour perfusion PEDIAVEN se situe entre 4,8 et 5,5.

La probable sous-notification des cas d'erreurs médicamenteuses a été soulignée. La procédure de déclaration des erreurs et des risques d'erreurs médicamenteuses a été rappelée comme suit : tout signalement de risque d'erreur médicamenteuse, d'erreur potentielle ou d'erreur avérée sans EI, et inhérent au(x) médicament(s) peut être transmis directement au Guichet Erreurs Médicamenteuses de l'ANSM; Les signalements d'erreur médicamenteuse ayant entraîné un EI doivent suivre le circuit classique de pharmacovigilance et faire l'objet d'une déclaration auprès du CRPV concerné (voir logigramme ci-après) (<http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable>).

Le Comité technique a émis, à l'unanimité, un avis favorable aux propositions du Rapporteur.

Note post-réunion :

La problématique relative à la survenue d'EI liés à l'osmolarité de solutions de nutrition parentérale a été précédemment discutée lors des tours de table des CTPV du 13-09-2011 et du 07-10-2011. Il s'agissait de cas de veinite, lymphangite, thrombophlébite superficielle suite à l'administration de PERINUTRIFLEX chez l'adulte.

Le CHU d'Angers ayant fait observer qu'il recevait systématiquement les déclarations d'extravasation, le CTPV lui a demandé d'estimer leur taux de notification par rapport au nombre de poches consommées. Ce calcul n'a concerné que PEDIAVEN NN2 car il n'y a pas eu d'extravasations avec PEDIAVEN NN1. Comparativement, le taux de notification dans l'enquête rapporté au nombre de poches de PEDIAVEN NN2 vendues entre 2011 et le 30/04/2014 ; cas provenant du CRPV d'Angers inclus est supérieur au taux de notification après exclusion des cas du CRPV d'Angers Ce résultat met bien en évidence une sous notification importante.

Nom du dossier	Suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de Méthylphénidate CONCERTA® QUASYM® RITALINE®				
Dossiers Produits – Substances (National)					
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants				
CRPV en charge du dossier	CRPV de Reims				
Références documentaires					
Présentation et rapport d'expertise du CRPV de Reims					
Suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de Méthylphénidate CONCERTA® QUASYM® RITALINE®					
Nom commercial	Ritaline®	Ritaline® LP	Concerta® LP	Quasym®	Medikinet®
DCI	chlorhydrate de méthylphénidate				
Formes pharmaceutiques	Comprimés 10 mg	Gélules 10 mg, 20 mg, 30 mg et 40 mg	Comprimés 18 mg, 36 mg, 54 mg	Gélules à libération modifiée 10 mg, 20 mg, 30 mg	Gélules 5, 10, 20 mg à libération immédiate Gélules à 5, 10, 20, 30, 40 mg à libération modifiée
Classe pharmacologique	Psychostimulant				
Procédure d'enregistrement	Nationale	Nationale	Reconnaissance mutuelle	Reconnaissance mutuelle	Décentralisée
Date d'obtention de l'AMM	31/07/1995	05/05/2003	28/03/2003	27/12/2006	18/07/2011
Date de commercialisation en France	19/09/1996	06/07/2005	17/05/2004	14/02/2011	Non commercialisé
Titulaire de l'AMM	Novartis	Novartis	Janssen	Shire	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co.KG
Avis de la transparence	Service Médical Rendu Important (avis du 03/10/2012)				
1-Introduction					
<p>Le méthylphénidate est un psychostimulant indiqué dans le cadre d'une prise en charge globale du trouble du déficit de l'attention / hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque les mesures correctives psychologiques, éducatives, sociales et familiales seules s'avèrent insuffisantes. La spécialité Ritaline® 10 mg est également indiquée dans le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie, en cas d'inefficacité du modafinil, chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans. Toutes les spécialités à base de méthylphénidate sont inscrites sur la liste des stupéfiants et soumises à des conditions de prescription et de délivrance restreintes : la prescription est limitée à 28 jours, la prescription initiale et les renouvellements annuels sont réservés aux spécialistes et/ou services hospitaliers spécialisés en neurologie, en psychiatrie ou en pédiatrie (ou aux centres du sommeil pour la Ritaline® 10 mg du fait de son indication en deuxième intention dans la narcolepsie).</p> <p>En juillet 2013, l'ANSM a publié un rapport intitulé « Méthylphénidate : données d'utilisation et de sécurité d'emploi en France » faisant un état des lieux sur son utilisation et sa sécurité d'emploi en France. En 2013, l'ANSM a également mis à disposition des patients et de leur entourage, une brochure informative intitulée « Vous et le traitement du trouble déficit de l'attention / hyperactivité par méthylphénidate » qui a pour but de rappeler les risques liés au méthylphénidate, les modalités de surveillance et les règles de bonne utilisation.</p>					

Les données de sécurité du méthylphénidate couvrant la période du 1er janvier 2009 au 31 décembre 2010 ont été présentées lors du Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) du 28 juin 2011 et lors de la Commission Nationale de Pharmacovigilance (CNPV) du 22 Novembre 2011. Le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Reims, en charge de ce suivi, a présenté une mise à jour de ces données au 1^{er} septembre 2012 lors du CTPV du 9 octobre 2012. Cette troisième présentation porte sur la mise à jour des données de sécurité au 31 décembre 2013 pour les cas d'effet indésirable enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) et au 31 octobre 2013 pour les cas rapportés aux laboratoires.

2-Méthodes

L'analyse a été faite à partir :

- des cas enregistrés dans la BNPV entre le 01/01/2012 et le 31/12/2013,
- de tous les cas français et internationaux notifiés au laboratoire Novartis du 01/11/2011 au 31/10/2013, au laboratoire Janssen du 11/10/2011 au 31/10/2013 et au laboratoire Shire du 11/10/2011 au 31/10/2013- des données du Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques (GERS) et des chiffres de vente des laboratoires
- des données de l'étude européenne d'utilisation réalisée par IMS Health® à la demande de l'European Medicines Agency (EMA)
- des données de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) de l'Assurance Maladie sur la période 2011-2013
- des résultats de l'étude pharmacologique expérimentale évaluant l'affinité du méthylphénidate et de son métabolite principal pour les récepteurs 5HT2B réalisée par le laboratoire Novartis à la demande de l'ANSM suite au CTPV du 9 octobre 2012.

3-Résultats et discussion

-Chiffres de vente et données d'exposition

Les données de l'EGB pour la période 2011 à 2013 indiquent que la consommation de méthylphénidate continue d'augmenter en France mais semble ralentir entre 2012 et 2013. En revanche la proportion de nouveaux utilisateurs est stable sur cette période. Ce sont les jeunes garçons qui utilisent le plus le méthylphénidate, mais une part non négligeable de femmes de plus de 15 ans l'utilisent également.

-Données françaises de pharmacovigilance

Au total, 345 cas (726 effets indésirables) dont 80 graves ont été rapportés en France sur la période considérée :

	2012		2013		2012-2013	
	Nb de cas total	Cas graves	Nb de cas total	Cas graves	Nb de cas total	Cas graves
Novartis	41	15 (37%)	25	6 (24%)	66	21 (32%)
Janssen	38	3 (8%)	32	7 (22%)	70	10 (14%)
Shire	44	3 (7%)	77	9 (12%)	121	12 (10%)
BNPV	38	17 (45%)	50	20 (41%)	88	37 (42%)
Total	161	38 (24%)	184	42 (23%)	345	80 (23%)

Les SOC les plus représentés sont "affections psychiatriques" (n=197, 27,1%), "lésions, intoxications et complications liées aux procédures" (n=86, 11,8%) et "affections du système nerveux" (n=79, 10,9%). Deux cas de décès ont été rapportés sur cette période (mésusage et suicide).

- **Utilisation hors AMM**

L'utilisation hors AMM n'est pas renseignée de façon uniforme dans les différentes bases de données de pharmacovigilance. Après analyse des notifications par le rapporteur, une utilisation hors AMM (enfants de moins de 6 ans et adultes hors indication narcolepsie) est rapportée dans 120 cas soit 35% des notifications. Onze cas (3%), sont rapportés chez des enfants de moins de 6 ans et 88 cas (25,6 %) chez des patients de plus de 18 ans.

- Toxicité cardiovasculaire

Les SOC "affections cardiaques" et "affections vasculaires" représentent 4,6% de l'ensemble des notifications sur la période considérée soit 15 cas (33 EI). Les EI cardiovasculaires les plus fréquemment rapportés sont des tachycardies (5 cas) et des palpitations (4 cas). Une étude prospective publiée en 2014 (Dalsgaard et al, *J Child Adolesc Psychopharmacol.*, 2014) sur une cohorte danoise d'enfants met en évidence une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires (risque multiplié par 2) chez les enfants atteints de TDAH traités par psychostimulants en comparaison aux enfants atteints de TDAH non traités. Cette étude ne permet cependant pas d'évaluer la part du méthylphénidate dans ces EI.

Sur la période considérée, 2 cas de valvulopathies et 2 cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ont été notifiés. Ces 4 cas avaient déjà été discutés lors du CTPV d'octobre 2012 (la période couverte par le rapport précédent du rapporteur allant jusqu'au 1^{er} septembre 2012) et présentaient des facteurs confondants ne permettant pas de conclure au rôle du méthylphénidate. Les cas de valvulopathies et d'HTAP publiés dans la littérature (Lewman et al, *Human pathology*, 1972, Karaman et al, *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2010 et Martens et al, *Res Dev Disabil*, 2013) et les cas rapportés au niveau international depuis la commercialisation du méthylphénidate présentent également des facteurs confondants. Les résultats de l'étude expérimentale *in vitro* réalisée sur les récepteurs 5HT2B mettent en évidence une affinité agoniste faible du méthylphénidate pour ces récepteurs, observée à une concentration 200 fois supérieure aux concentrations utilisées chez l'Homme.

4-Conclusions

Les données de pharmacovigilance confirment le profil de tolérance du méthylphénidate. Son utilisation chez l'adulte se banalise, le traitement de la femme de plus de 18 ans majore le risque d'exposition au cours de la grossesse. L'utilisation chez l'adulte doit être clarifiée par des demandes d'AMM, cette prescription étant hors AMM. Malgré l'ancienneté de la molécule, les données d'utilisation à long terme sont toujours insuffisantes notamment concernant le risque cardiovasculaire. L'étude observationnelle ADDUCE (Attention Deficit Hyperactivity Drug Use Chronic Effects) ayant pour objectif d'évaluer les EI à long terme du méthylphénidate dans une population de jeunes adultes et d'enfants est en cours au niveau européen.

Propositions du CRPV Rapporteur :

Le CRPV propose la poursuite du suivi national, la surveillance de son utilisation chez l'adulte, la mise en place d'études prospectives afin de mieux appréhender le risque cardiovasculaire et la tolérance à long terme, la diffusion de recommandations sur le bon usage et la prise en charge de la pathologie afin de garantir le respect des règles de prescription et de délivrance. Le CRPV demande qu'un électrocardiogramme couplé à une échocardiographie soit réalisé au moindre signe d'appel clinique et/ou biologique. Il demande également que les données d'avancement de l'étude ADDUCE soient communiquées ainsi que les rapports intermédiaires. Enfin, certains « risques potentiels » mentionnés dans le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être reclassés en « risques identifiés » : cyanose, hostilité, tic, abus, utilisation hors AMM. Le terme « cyanose des extrémités » doit être ajouté au RCP et la fréquence du risque « hyperhidrose » mentionnée comme rare dans le RCP doit être réévaluée. La réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être régulière.

5-Discussion et conclusion du Comité technique

Bien qu'une augmentation du nombre de prescriptions de méthylphénidate soit observée en France, celui-ci reste très inférieur à celui des autres pays européens ainsi qu'aux Etats-Unis. Aucun nouveau signal n'a été mis en évidence sur la période couverte par ce suivi. Compte tenu des données présentées confirmant le profil de sécurité connu du méthylphénidate, le CTPV souhaite limiter les propositions du rapporteur à la poursuite du suivi national avec une présentation en CTPV uniquement si de nouvelles données de sécurité nécessitent d'être discutées en séance. Le CTPV considère que la réalisation d'études prospectives sur le risque cardiovasculaire et la tolérance à long terme est difficilement envisageable. Le rapport bénéfice / risque est régulièrement évalué en fonction de effets observés dans le cadre de ce suivi. Le CTPV souhaite que le problème lié aux risques potentiels du PGR « cyanose », « hostilité », « tic », « abus » et « utilisation hors AMM » qui devraient être mentionnés en risques identifiés soit remonté au niveau européen.

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

Nom du dossier	Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité THALIDOMIDE CELGENE® (thalidomide)	
Dossiers Produits – Substances (National)		
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie, néphrologie	
CRPV en charge du dossier	CRPV de Paris Fernand Widal	
Critères de passage		
Analyse des données de sécurité		
<i>Retour du réseau de pharmacovigilance</i>		
Références documentaires		
Présentation et rapport d'expertise du CRPV de Paris Fernand Widal		
Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité THALIDOMIDE CELGENE®		
	PRINCEPS	
Nom commercial	Thalidomide Celgene®	
DCI	Thalidomide	
Nom chimique	α -(N-phthalimido) glutarimide	
Excipient(s) à effet notoire <i>(si nécessaire)</i>	non	
Forme pharmaceutique et dosage	gélule, 50 mg	
Classe pharmacologique	immunosuppresseur, autres immunosuppresseurs (code ATC : L04AX02).	
Indication (en Europe)	en association au melphalan et à la prednisone, pour le traitement de première ligne des patients âgés de plus de 65 ans présentant un myélome multiple non traité ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie à haute dose.	
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste I	
Procédure d'enregistrement <i>(pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)</i>	AMM européenne, procédure centralisée (rapporteur : France, co-rapporteur : Suède)	
Titulaire d'AMM / Exploitant	Celgene Europe Limited	

Date de commercialisation en France	19/10/2009
Pays commercialisant la spécialité	Europe, Australie, Nouvelle Zélande, Turquie, Israël, Corée du sud, Thaïlande, Afrique du sud, Philippines, Liban, USA, Canada, Maroc, Syrie, Jordanie

1-Introduction

THALIDOMIDE CELGENE® (thalidomide) est un immunosuppresseur possédant des propriétés immunomodulatrices, antiangiogéniques, anti-inflammatoires.

Thalidomide Celgene® a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne le 16 avril 2008 en association au melphalan et à la prednisone pour le traitement en première ligne des patients âgés de plus de 65 ans présentant un myélome multiple non traité ou une contre-indication à la chimiothérapie à haute dose. Thalidomide Celgene® est commercialisé en France depuis le 19 octobre 2009.

Les indications du thalidomide au titre du dispositif des ATU qui n'étaient plus dans l'AMM ont été prises en charge sur la base des dispositions de l'article 56 de la loi de financement de la sécurité sociale.

La commercialisation s'est accompagnée d'un Plan de Gestion des Risques (PGR) européen et national, qui comprend notamment:

- un Plan de Prévention des Grossesses (PPG),
- un observatoire des prescriptions conduit par le laboratoire et visant à documenter les indications de prescription et la délivrance de thalidomide ainsi que le respect du PPG, dans les conditions réelles d'utilisation pour tous les patients traités
- un suivi national de pharmacovigilance.

2-Méthode

L'analyse des données de sécurité a été faite à partir des données de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), de la firme et de la littérature entre le 01 janvier 2012 et le 31 décembre 2013.

3-Résultats

-Données France :

Sur la période d'intérêt (01/01/2012 - 31/12/2013)

- 2953 patients ont reçu du thalidomide : 1456 hommes (49,31%) et 1480 femmes (50,12%) dont 208 (7,04%) en âge de procréer et 17 enfants (0,58%).
- L'indication de l'AMM représente 63,66% de l'ensemble des indications et les indications dérogatoires au titre de l'article 56 représentent 34,2% des prescriptions.
- 96 observations (61 cas graves / 35 cas non graves) correspondant à 122 effets indésirables (EI) ont été analysées. Les EI les plus fréquemment rencontrés sont des affections neurologiques (24,6%), affections de la peau et du tissu sous-cutané (17,2%), affections hématologiques (9%), affections vasculaires (7,4%). Les événements thromboemboliques répartis dans plusieurs SOC constituent 10,6 % des EI.

Données cumulatives (19/10/2009 -31/12/2013)

- 8642 patients ont reçu du thalidomide : 4 169 hommes (48,2 %), 4424 femmes (51,2%) dont 627 en âge de procréer (7,26%) et 49 enfants (0,6 %).
- Les indications AMM représentent 55,8% de l'ensemble des indications et les indications dérogatoires au titre de l'article 56 représentent 42,4%.
- 212 cas (284 EI) notifiés soit un taux de notification de 2,45%. Les EI déclarés majoritairement appartiennent aux SOC affections neurologiques (22,2%), affections de la peau et du tissu sous-cutané (15,1%) et affections vasculaires (10,2%). Les événements thromboemboliques constituent 14,4 % des EI.

Concernant les EI d'intérêt (risque tératogène, événements thromboemboliques, neuropathie, bradycardie et syncope, cancers secondaires, utilisation hors AMM), leur taux de notification est stable en France.

A noter,

- Le PPG est respecté avec une bonne traçabilité. Un seul cas de grossesse d'évolution favorable a été notifié chez la partenaire d'un patient traité.
- Concernant les événements thromboemboliques, un défaut de documentation des cas ne permet pas de s'assurer du respect des recommandations mentionnées dans le RCP concernant la mise en place d'une thromboprophylaxie en cas de facteur de risque additionnel à la maladie sous-jacente. L'identification de ces facteurs de risque et les modalités de la thromboprophylaxie font encore l'objet d'investigations.
- Concernant les utilisations hors AMM, le profil de tolérance est identique à celui de l'AMM. Aucun cas de cancer n'a été notifié dans cette population. Par ailleurs, des recommandations temporaires d'utilisation sont en cours d'élaboration pour certaines indications afin de sécuriser la prescription du thalidomide en dehors du cadre de son AMM.

4-Conclusions et propositions du rapporteur

Les données de pharmacovigilance sont conformes au profil de tolérance actuellement établi dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du produit. Celui-ci est identique dans les utilisations hors AMM. Aucun cas de cancer n'a été notifié dans cette population.

Certaines utilisations hors AMM feront prochainement l'objet d'une RTU.

Il serait intéressant de mener des études épidémiologiques pour les événements thromboemboliques afin de mieux définir les facteurs de risque de thrombose pour lesquels une meilleure documentation serait nécessaire.

Concernant les cancers secondaires, un suivi à long terme est indispensable.

Le CRPV de Fernand Widal propose de continuer le suivi en ciblant spécifiquement les EI d'intérêt : risque tératogène, événements thromboemboliques, neuropathie, bradycardie et syncope, cancers secondaires, utilisation hors AMM

5-Discussion

Le Comité technique de pharmacovigilance (CTPV) souligne la survenue d'un cas de DRESS pour lequel une relation de causalité avec la prise de thalidomide est possible. Une revue des cas de DRESS devrait être demandée lors du prochain PSUR.

Concernant l'utilisation hors AMM du thalidomide en pédiatrie dans les tumeurs solides mentionnée dans le PSUR, il a été précisé qu'il s'agissait essentiellement de tumeur cérébrale.

Compte tenu de la stabilité du profil de sécurité observé avec le thalidomide, de l'efficacité du programme de prévention des grossesses en France, la poursuite d'un suivi simplifié par le CRPV de Fernand Widal semble adéquate.

6- Conclusions du Comité technique de Pharmacovigilance

Les membres du CTPV soutiennent l'analyse et les conclusions du rapporteur et sont favorables à la poursuite du suivi national en ciblant les EI d'intérêt.

Par ailleurs, une revue des cas de DRESS sera demandée au laboratoire titulaire de l'AMM dans le cadre de l'évaluation au niveau européen du prochain PSUR (PSUR couvrant la période (10/10/2013 – 09/10/2014), date de soumission le 18/12/2014).

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

Nom du dossier	Enquête de pharmacovigilance : PROTOPIC® (tacrolimus)
Dossiers Produits – Substances (National)	
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastrologie, en dermatologie, et des maladies métaboliques rares
CRPV en charge du dossier	CRPV de Toulouse
Critères de passage	
Analyse des données de sécurité	
<i>Retour du réseau de pharmacovigilance</i>	
Références documentaires	
Présentation et rapport d'expertise du CRPV de Toulouse	
Enquête de pharmacovigilance concernant le risque de cancer à long terme sous PROTOPIC® 0,03% et 0,1% pommade (tacrolimus)	

1 - Introduction

Nom commercial	PROTOPIC®
DCI	Tacrolimus
Forme pharmaceutique	0,03% et 0,1% pommade
Classe pharmacologique	Immunosuppresseur topique
Procédure d'enregistrement	Européenne centralisée (rapporteur : Irlande)
SMR	<p>Avis du 20/11/2013 :</p> <p>Traitement de la poussée, traitement de seconde intention :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dermatite atopique <i>modérée</i> chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans : SMR insuffisant - Dermatite atopique <i>sévère</i> chez l'adulte et l'adolescent de plus de 16 ans : SMR faible - Dermatite atopique <i>sévère</i> chez l'enfant de plus de 2 ans : SMR insuffisant <p><i>Avis défavorable</i> au maintien à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables</p> <p>Traitement d'entretien :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dermatite atopique <i>modérée</i> chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans : SMR insuffisant.
ASMR	ASMR : Niveau IV dans la stratégie thérapeutique chez les patients adultes atteints de dermatite atopique sévère du visage et du Cou.
Date d'obtention de l'AMM	Février 2002 (commercialisé en France depuis mai 2003)
Titulaire de l'AMM	Astellas Pharma

Le Protopic® (tacrolimus) est un inhibiteur de la calcineurine indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère :

- chez l'adulte et l'adolescent de plus de 16 ans, en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels tels que les dermocorticoïdes ;
- chez l'enfant, à partir de 2 ans en cas de réponse inadéquate aux traitements conventionnels tels que les dermocorticoïdes ;
- chez l'adulte et l'enfant pour un traitement d'entretien en vue de prévenir les poussées et de prolonger les intervalles sans poussée chez les patients avec des exacerbations très fréquentes de la maladie (au moins 4 fois par an) qui ont montré une réponse initiale à un traitement par tacrolimus pommade, 2 fois par jour pendant 6 semaines maximum (disparition ou quasi-disparition des lésions

ou lésions légères) pour Protopic 0,1 % (chez l'adulte) et 0,03 % (chez l'enfant et l'adulte).

Il s'agit d'un médicament d'exception dont la prescription est réservée aux dermatologues et aux pédiatres.

2 - Méthode

L'ensemble des notifications spontanées de type cancers ("Tumeurs malignes", classification MedDRA) sous tacrolimus Protopic®, enregistrées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) entre le 1er janvier 2011 et le 31 décembre 2013 a été analysé. Durant cette période, le GFLEC (Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés) était sollicité pour la surveillance des lymphomes cutanés.

Les laboratoires Astellas ont fourni trimestriellement les fiches CIOMS (initiales ou complémentaires) concernant les observations internationales de cancer, les PSUR correspondant à la période de suivi, les suivis de la cohorte APPLES (Prospective Pediatric Longitudinal Evaluation to Assess the Long-Term Safety of Tacrolimus Ointment for the Treatment of Atopic Dermatitis) et de l'étude pharmaco-épidémiologique JOELLE (Protopic® JOint European Longitudinal Lymphoma and skin cancer Evaluation).

Les informations concernant le remboursement des spécialités Protopic® 0,1% et Protopic® 0,03% par le Régime général de l'Assurance Maladie au cours de années 2011, 2012 et 2013 ont été extraites de la base Medic'AM.

Les prescriptions des spécialités Protopic® 0,1% et Protopic® 0,03%, sur la période de janvier 2011 à décembre 2013, ont été analysées à partir de l'exploitation des données de l'Enquête Permanente de la Prescription Médicale (EPPM) de la société IMS-Health.

3 – Résultats et Discussion

3.1 – Notifications issues de la BNPV

Entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 décembre 2013, 3 cas ont été identifiés : 1 carcinome basocellulaire pigmenté, (indication : dermite séborrhéique de la paupière), 1 carcinome spinocellulaire (indication : vitiligo), 1 lymphome non hodgkinien (indication : lichen plan).

Aucun cas de Lymphome cutané n'a été signalé par le GFLEC.

3.2- Notifications issues de la firme pharmaceutique

Entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 décembre 2013, 47 cas (excluant les 3 cas de la BNPV) dont 9 cas français ont été identifiés : 18 lymphomes, 13 cancers cutanés et 16 cancers autres que lymphomes et cutanés.

3.3 - Données Medic'AM

Depuis 2011, on observe une baisse du nombre de boîtes remboursées.

3.4 – Données de prescription et d'utilisation (données IMS)

Le nombre de prescriptions dans l'échantillon étant faible), les données extrapolées sont à interpréter avec précaution.

Selon les données IMS, sur la période de janvier 2011 à décembre 2013, les données de prescriptions sont stables, avec une légère baisse en 2012. Les données IMS montrent une prescription hors AMM par des médecins généralistes pour le Protopic® 0,03% : 18,4% en 2011, 8,6% en 2012 et 18,7% en 2013. Aucune prescription de généraliste n'a été identifiée pour le Protopic® 0,1%. Des indications non conformes à l'AMM ont été observées, notamment le vitiligo, le lichen simplex chronique et la dermatite séborrhéique.

3.5 - Discussion

Dans la BNPV, pour cette période de surveillance, 3 cas de cancer ont été identifiés (2 cancers cutanés et 1 lymphome non hodgkinien) contre 8 cas la période précédente. Dans les 3 observations recueillies, l'indication n'était pas conforme à l'AMM. Aucun cas de lymphome cutané n'a été notifié.

Au niveau international, la surveillance des cancers se poursuit. Concernant l'étude pharmacoépidémiologique JOELLE débutée en 2012, aucune donnée n'est encore disponible.

Depuis 2011, aucune nouvelle étude évaluant le risque de cancer associé au tacrolimus topique n'a été publiée. Cependant plusieurs revues sur la prise en charge et le traitement de la dermatite atopique ont été récemment publiées. A l'exception de deux articles qui recommandent une prudence pour la prescription des inhibiteurs de la calcineurine topique, la majorité mettent en avant

une absence d'association entre un risque de cancer et/ou de lymphome et le tacrolimus topique.

4 — Conclusions et propositions du rapporteur

Entre janvier 2011 et décembre 2013, aucun nouvel élément ne permet d'écarter un risque de cancer associé au tacrolimus topique. Les résultats des études pharmacoépidémiologiques suggérant l'absence d'association entre le risque de cancer et le tacrolimus topique sont discutables en raison des limites méthodologiques. Cette information est malgré tout relayée dans la littérature avec la présentation d'une balance bénéfice/risque favorable pour ce médicament. Par ailleurs, un mésusage (prescriptions non conformes à l'AMM : prescripteurs, âge, indication), observé dans la précédente période de suivi, persiste.

Au vu de ces données, le CRPV rapporteur propose:

- de poursuivre le suivi du Protopic® en collaboration avec le GFELC,
- de poursuivre la surveillance des données de prescriptions pour évaluer le mésusage (prescripteur, âge, indication, prescription de première intention),
- d'impliquer les pharmaciens dans le bon usage du Protopic®.

5 — Discussion et conclusion du Comité technique de pharmacovigilance

Les données présentées soulèvent le problème du diagnostic différentiel entre la dermatite atopique et le lymphome cutané. Par ailleurs, les membres du CTPV s'interrogent sur la durée d'exposition au Protopic avant l'apparition du cancer. Enfin, concernant la prescription par des médecins généralistes, les membres du CTPV se demandent s'il s'agit de primoprescription ou de renouvellement de prescriptions.

Les membres du CTPV sont favorables aux propositions du rapporteur et soulignent l'importance de sensibiliser à nouveau les pharmaciens pour limiter le mésusage du Protopic®.

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

Nom du dossier	Présentation des études de pharmaco-épidémiologie menées par la CNAMTS et l'ANSM comparant les risques observés avec les deux classes d'anticoagulants (AVK et AOD)
Dossier thématique	
Direction en charge du dossier	Direction de la Stratégie
Horaire de passage	11h45 à 12h45
Présentation des études de pharmaco-épidémiologie menées par la CNAMTS et l'ANSM comparant les risques observés avec les deux classes d'anticoagulants (AVK et AOD)	
<u>I-Étude « en vie réelle » du bénéfice/risque à court terme des anticoagulants oraux directs (dabigatran, rivaroxaban) chez les patients débutant un traitement et non précédemment traités par des antivitamines K : Etude NACORA-BR (étude CNAMTS)</u>	
<u>1-Contexte</u>	
<p>La balance bénéfique/risque « en vie réelle » des anticoagulants oraux directs (AOD), dabigatran et rivaroxaban, est encore mal connue. En particulier, la question d'un sur-risque hémorragique <i>versus</i> antivitamines K (AVK) ajouté à celui d'infarctus du myocarde (IDM), dans le cas du dabigatran, font l'objet d'une surveillance renforcée.</p>	
<u>2-Objectifs</u>	
<p>L'objectif principal est de comparer le risque d'hémorragie majeure entre les nouveaux utilisateurs d'AOD et les nouveaux utilisateurs d'AVK, naïfs d'anticoagulant oral pour les deux groupes, dans les 90 premiers jours de traitement, et quelle que soit l'indication visée. Les objectifs secondaires sont l'évaluation de l'efficacité des AOD <i>versus</i> AVK en comparant le risque d'évènements artériels thrombotiques, accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique ou embolies systémiques (ES) et IDM, chez les patients traités dans le cadre de l'indication « fibrillation auriculaire ».</p>	
<u>3-Méthodes</u>	
<p>A partir des données des bases médico-administratives françaises (SNIIRAM, régime général stricto sensu - PMSI MCO), la cohorte des patients naïfs d'AVK débutant un traitement par AOD en période de montée en charge de ces nouveaux médicaments en France (deuxième semestre 2012) a été comparée aux patients débutant un traitement par AVK au deuxième semestre 2011. L'analyse a été menée en intention de traiter pour chacun des deux AOD séparément versus bras comparateur d'AVK et les Hazard Ratios calculés à l'aide d'un modèle de Cox proportionnel. L'ajustement a porté sur les facteurs sociodémographiques, la nature du primo-prescripteur, l'indication supposée des traitements, les comorbidités et comédications à l'initiation.</p>	
<u>4-Résultats</u>	
<p>Après exclusion des patients présentant une contre-indication ou une non-indication au traitement anticoagulant dont les patients avec antécédents, 12403, 10436 et 48750 patients ont été respectivement inclus dans les cohortes dabigatran, rivaroxaban et AVK</p> <p>Les résultats de cette étude:</p> <ul style="list-style-type: none"> - montrent une prescription préférentielle des dosages faibles ou forts des AOD, en fonction des caractéristiques des patients et en particulier de leur risque hémorragique de base. Les patients débutant un traitement par faibles dosages d'AOD (dabigatran 75/110mg notamment et rivaroxaban 10/15mg) étaient plus âgés et globalement plus à risque (hémorragique ou thrombotique artériel) que ceux débutant un AVK ou les forts dosages (dabigatran 150mg et rivaroxaban 20mg) ; - ne retrouvent pas, dans une analyse en intention de traiter, d'excès majeur de risque hémorragique ou thrombotique artériel (AVC ischémique, ES ou IDM) chez les patients initiant un AOD <i>versus</i> AVK dans les 90 premiers jours de traitement, en particulier dans l'indication de traitement chronique de la fibrillation auriculaire. 	

5-Conclusion

Les résultats de cette étude observationnelle réalisée à partir des bases de données médico-administratives française sont rassurants quant au bénéfice/risque des AOD à court terme et cohérents avec les résultats des autres études observationnelles publiées à ce jour. Ils ne montrent pas d'excès de risques hémorragique ou thrombotique artériel chez les patients débutant un traitement par AOD (dabigatran et rivaroxaban) versus AVK dans les 90 premiers jours de traitement, et ce dans le contexte français de montée en charge de ces médicaments. En termes de risques, ces résultats ne permettent toutefois pas de conclure s'agissant de l'usage prolongé de ces traitements ne étude avec un suivi plus long prenant en compte l'observance des traitements est donc nécessaire pour préciser la balance bénéfice/risque des AOD « en vie réelle ».

II-Etude des risques hémorragiques et thromboemboliques artériels liés au changement de traitement d'un médicament antivitamine K (AVK) vers un anticoagulant oral direct (AOD) chez les individus nécessitant une anticoagulation à long-terme en conditions réelles d'utilisation : Etude NACORA-Switch (étude ANSM)

1-Contexte

Les anticoagulants oraux directs (AOD), dont le dabigatran et le rivaroxaban, disponibles sur le marché depuis le second semestre 2012 en France, présentent une alternative aux AVK dans la prise en charge des pathologies à risque thromboembolique artériel (accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique/embolie systémique (ES)) et veineux. Les patients sous AVK peuvent donc passer d'un traitement par AVK à un traitement par AOD au cours de suivi. Le risque lié à ce changement est peu connu.

2-Objectifs

L'objectif principal est de comparer, chez les individus nécessitant une anticoagulation pour une fibrillation auriculaire non-valvulaire (FANV) ou une thrombose veineuse profonde/embolie pulmonaire (TVP/EP), le risque d'hémorragie majeure entre les individus qui changent de traitement anticoagulant (AVK vers AOD) (groupe « switch ») et ceux qui restent sous AVK (groupe « non-switch ») dans les conditions réelles d'utilisation de ces médicaments. Le risque d'AVC ischémique/ES, d'infarctus du myocarde (IDM) et d'événements « composites » (hémorragie, AVC ischémique/ES, IDM et décès) est également étudié.

3-Méthodes

Une étude longitudinale rétrospective appariée de type « exposé/non exposé » est réalisée à partir des données médico-administratives du SNIIR-AM chaînées aux données d'hospitalisations du PMSI. Les individus du groupe « switch » ont été appariés aux individus « non-switch » (ratio 1:2) sur les 8 critères suivants : sexe, âge, antécédent d'AVC ischémique/ES, antécédent de cardiopathie ischémique, indication de traitement par AVK, type d'AVK, durée de traitement avant la date index (date de switch chez les individus du groupe « switch ») et nombre d'INR. Les comparaisons de risque sont effectuées en utilisant le modèle de Cox conditionnel. Les résultats sont présentés sous la forme d'un hazard ratio (HR) et de son intervalle de confiance à 95% (IC 95%). Les variables d'appariement, de comorbidités et de comédications ont été créées à partir des données d'hospitalisation, d'affection de longue durée (ALD), de remboursement des médicaments, des actes diagnostiques et thérapeutiques, et des consultations médicales. Le risque de saignement et d'IDM est étudié dans toute la population d'étude et le risque d'AVC ischémique/ES seulement chez les individus qui ont une FANV.

4-Résultats

La population d'étude est constituée de 24 820 personnes (9 520 individus « switch » et 15 300 individus « non-switch »). Les individus ont été classés selon l'indication de traitement par AVK : FANV (70,2%), TVP/EP (9,2%) et indéterminée (20,5%).

A quatre mois de suivi après la date index et après ajustement sur les facteurs de confusion, le risque d'hémorragie majeure dans le groupe « switch » n'est pas significativement différent de celui du groupe « non-switch » (HR=0,91 [0,60-1,39] ; p=0,66). Lorsque le groupe « switch » est séparé en 2 groupes selon le type d'AOD, on n'observe ni de différence significative entre les groupes « switch AVK-dabigatran » et « AVK », ni entre les groupes « switch AVK-rivaroxaban » et « AVK ».

Aucune différence significative dans la survenue d'AVC ischémique/embolie systémique (HR=0,91

[0,50-1,66] ; p=0,76) ou d'IDM initial/récidive (HR=1,21 [0,79-1,85] ; p=0,38) n'est constaté. Lorsque l'on considère les événements « composites », on n'observe pas non plus d'augmentation de risque entre les groupes « switch » et « non-switch », ni entre les groupes « switch AVK-dabigatran » et « AVK », ni entre les groupes « switch AVK-rivaroxaban » et « AVK ».

5-Conclusion

Cette étude montre, qu'à 4 mois de suivi, on n'observe pas d'augmentation de risque d'évènement hémorragique sévère chez les personnes qui remplacent leur traitement par AVK par un AOD en comparaison avec celles qui restent sous AVK. Les résultats ne montrent pas non plus d'augmentation de risque d'AVC ischémique/ES, d'IDM ou d'évènements composites. Ces résultats sont cohérents avec ceux de la littérature.

Cependant, il sera important de mettre en place des études de surveillance des risques liés à l'utilisation d'AOD. En effet, les résultats actuels sont basés sur un suivi court et ne reflètent que ce qui s'est passé au début de la commercialisation des AOD. Il se peut, par exemple, que le comportement de prescription et d'utilisation des AOD change au cours du temps. De plus, la puissance de cette étude n'est pas assez suffisante pour détecter une faible augmentation de risque. L'utilisation des anticoagulants oraux et les risques qui leur sont associés continueront donc à faire l'objet d'une étroite surveillance par l'ANSM.