

**Direction de l'Evaluation  
des Médicaments et des Produits Biologiques  
Département de Pharmacovigilance**

Saint-Denis, le 27 septembre 2011

**COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE**

**Compte rendu de la réunion du mardi 5 juillet 2011**

**Etaient présents :**

**Membres de la Commission nationale de pharmacovigilance :**

M. CARON (président)  
M. VIAL (vice-président)  
Mme ANGLADE (représentant de la Direction Générale de la Santé)  
Mme FALIP (représentante de la Direction Générale de l'Afssaps)  
M. ANDREJAK (suppléant de M. ESCHALIER)  
M. BERNARD  
M. CAMEMEN  
M. CARLIER  
M. CHENIQUE  
M. DERAY  
Mme DUGAST  
M. HAZEBROUCQ  
M. JAVAUDIN  
Mme JEAN-PASTOR  
Mme LAINE-CESSAC  
Mme LEMER  
M. LIEVRE  
Mme LILLO-LE LOUET (suppléante de Mme JONVILLE-BERA)  
M. MERLE  
M. MONTASTRUC  
Mme PAULMIER-BIGOT  
Mme PERAULT-POCHAT  
Mme SGRO  
M. TELLEZ (suppléant de Mme GUY)

**CRPV :**  
Mme DE LA GASTINE

**EXPERT :**  
M. HAGEGE

## DOSSIERS TRAITES PAR LABORATOIRES

PFIZER : Enquête ALDALIX® (spironolactone, furosémide) et hyperkaliémies et utilisations hors AMM

HAC PHARMA : Evolution à un an du taux de notification des réactions de type allergique survenant avec Ferrisat® (complexe hydroxyde ferrique-dextran) en France

GSK: Allil® (orlistat) : Bilan du suivi national de pharmacovigilance/ Xenical® (orlistat): mise à jour des données de pharmacovigilance :

## **GESTION DES CONFLITS D'INTERETS**

Une situation de conflit d'intérêt majeur concernant un point à l'ordre du jour (FERRISAT®) a été déclarée et évaluée préalablement à la séance de la Commission nationale de pharmacovigilance : Le Professeur Deray, (chef de service de Néphrologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière) ayant été invité en qualité d'intervenant par le laboratoire VIFOR, a quitté la séance lors du traitement du dossier concerné.

## TABLE DES MATIERES

I - INTRODUCTION ET ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA CNPV DU 24/05/2011 .....	6
II - ENQUETE ALDALIX® (SPIRONOLACTONE, FUROSEMIDE) ET HYPERKALIEMIES ET UTILISATION HORS AMM.....	7
III - EVOLUTION A 1 AN DU TAUX DE NOTIFICATION DES REACTIONS DE TYPE ALLERGIQUE SURVENANT AVEC LE FER-DEXTRAN (FERRISAT®) EN FRANCE - COMPARAISON AVEC LE FER-SACCHAROSE (VENOFER ® ET FER MYLAN®) » .....	12
IV - ALLI® (ORLISTAT) : SUIVI NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE.....	15

## **I - INTRODUCTION ET ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA CNPV DU 24/05/2011**

Le compte rendu de la CNPV du 24 mai 2011 a été adopté sans modification.

Il à noter que M. Montastruc (responsable du centre régional de pharmacovigilance de Toulouse) et Madame Lemer (représentante des associations des consommateurs), n'ayant pas reçu ce compte-rendu dans un délai leur permettant de bien en prendre connaissance, se sont abstenus lors de son adoption.

## **II - ENQUETE ALDALIX® (SPIRONOLACTONE, FUROSEMIDE) ET HYPERKALIEMIES ET UTILISATION HORS AMM**

Rapporteur : CRPV Amiens

<b>Nom commercial</b>	ALDALIX®
<b>DCI</b>	spironolactone, furosémide
<b>Forme pharmaceutique</b>	gélule
<b>Classe pharmacologique</b>	Diurétique épargneur de potassium  Diurétique de l'anse
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Procédure nationale
<b>Titulaire de l'AMM</b>	Pfizer

### **1. Introduction**

Aldalix® est une spécialité associant 50 mg de spironolactone et 20 mg de furosémide, ayant une AMM depuis 1992 et commercialisée depuis 1993. Sa seule indication est l'insuffisance cardiaque congestive à la posologie de un à deux comprimés par jour (soit 50 à 100 mg de spironolactone en association à 20 à 40 mg de furosémide).

Les deux autres spécialités correspondant à cette association (Pratalix® et Spironolactone Furosémide Searle®) ne sont pas commercialisées.

Les contre-indications de l'Aldalix® sont :

- Insuffisance rénale sévère ou aiguë;
- Hyperkaliémie;
- Hypersensibilité à la spironolactone et aux sulfamides;
- Encéphalopathie hépatique;
- Hypovolémie ou déshydratation;
- Hyponatrémie;
- Associations à d'autres diurétiques hyperkaliémifiants, aux sels de potassium

En 1996, une demande d'extension d'AMM, déposée pour l'indication « hypertension artérielle », avait été refusée sur la base des éléments suivants :

- Absence de justification du furosémide pour cette indication
- absence de justification des doses choisies pour les deux composants de l'association
- comparaison dans un seul essai clinique d'un groupe de patients sous Aldalix® à 2 groupes de patients traités respectivement par soit 100 mg de spironolactone, soit 40 mg de furosémide (c'est-à-dire à des traitements ne correspondant à des traitements classiques de l'HTA)
- absence de données chez les patients âgés d'une part et sur l'utilisation à long terme d'autre part

Le 7 novembre 2007, la commission de la transparence a évalué l'Aldalix® et conclu à un « Service Médical Rendu » important et une absence d'« Amélioration du Service Médical Rendu ». Par ailleurs, la commission a souligné que 72% des prescriptions étaient hors AMM, dans l'indication HTA d'après le Panel IMS Doréma.

Le 04 mars 2008, un point avait été présenté par le CRPV d'Amiens au comité technique (CT) et avait conclu à la nécessité de mettre en place une enquête officielle afin d'évaluer la place d'Aldalix® dans son indication. Il avait été aussi décidé de renforcer le RCP du produit afin d'attirer l'attention sur le risque d'hyperkaliémie, en mentionnant la nécessité d'une surveillance biologique.

Après ce CT de mars 2008, le RCP de Aldalix® a été modifié, avec le rajout dans la rubrique « mises en garde », du risque d'hyperkaliémie, sous la forme suivante : « ce risque d'hyperkaliémie est à prendre en compte, particulièrement chez les personnes à risque (diabétiques, personnes âgées, insuffisance rénale, associations de plusieurs diurétiques) ou lors d'événements intercurrents (déshydratation, décompensation cardiaque, acidose métabolique, altération soudaine et importante de l'état général) ». Le RCP des autres spécialités à base de spironolactone avait été également modifié. De plus, l'Afssaps avait notifié un rectificatif de classe pour les spécialités contenant des diurétiques épargneurs de potassium (spironolactone, amiloride, triamtérène).

## **2. Données de pharmacovigilance françaises concernant l'hyperkaliémie**

Les données de pharmacovigilance sont à mettre en regard des données de ventes du produit qui amènent à constater que depuis 2002, les ventes d'Aldalix<sup>®</sup> diminuent progressivement (en 2002, 1 783 199 boîtes vendues et en 2010, 1 063 964 boîtes vendues, c'est-à-dire environ 90 000 patients traités).

Les hyperkaliémies prises en compte dans ce suivi sont celles supérieures ou égales à 5,5 mmol/l.

Depuis la commercialisation du produit, 94 observations d'hyperkaliémie ont été rapportées (87 dans la base nationale de pharmacovigilance et 7 provenant de la firme). Si le nombre de cas a augmenté jusqu'en 2003-2004 (pic jusqu'à 16 cas par an), celui-ci tend à diminuer depuis 2003-2004, parallèlement à la baisse progressive des ventes.

Il faut noter que 11 cas d'hyperkaliémie rapportés lors d'un essai clinique mené avec l'Aldalix<sup>®</sup> en 1993, n'ont pas été pris en compte. Il faut souligner qu'il n'a pas été possible de disposer d'informations sur cette étude (nombre de patients inclus, protocole, résultats...) menée dans l'insuffisance cardiaque congestive.

### **Caractéristiques des cas d'hyperkaliémies**

Parmi les 94 observations d'hyperkaliémie, le chiffre de kaliémie est renseigné dans 85 cas avec une kaliémie supérieure à 9 mmol/l dans 6 cas. Les kaliémies non renseignées (9 cas) sont parfois décrites comme menaçantes ou sévères.

Des troubles du rythme ou de la conduction cardiaque, associé à l'hyperkaliémie, sont retrouvés avec :

- 17 cas de bradycardie sinusale ;
- 7 cas d'élargissement du complexe QRS ;
- 6 cas de bloc auriculo ventriculaire ;
- 4 cas de bloc de branche ;
- 5 cas de grandes ondes T ;

D'autres anomalies sont parfois associées avec :

- 14 cas d'hyponatrémie ;
- 3 cas d'acidose, dont deux acidoses lactiques sous metformine.

Des asthénies intenses, impotences fonctionnelles et diarrhées accompagnent certaines observations.

L'évolution de ces hyperkaliémies est généralement favorable après hospitalisation en néphrologie et/ou en réanimation médicale. Deux cas d'évolutions fatales sont toutefois rapportées avec un arrêt cardiaque sur une hyperkaliémie à 9,2 mmol/l et une acidose métabolique sévère sous metformine avec une hyperkaliémie à 6,9 mmol/l.

### **Principales caractéristiques des patients**

L'indication thérapeutique, quand l'information est disponible dans les notifications, est dans 94% des cas, l'hypertension artérielle (HTA), sans notion d'altération associée de la fonction cardiaque ou existence d'un syndrome œdémateux, sans notion d'insuffisance cardiaque (IC) congestive alors qu'il s'agit de la seule indication retenue dans l'AMM. Dans les autres cas, l'indication insuffisance cardiaque est mentionnée 4 fois comme justifiant le traitement.

Dans 85 % de ces cas, les patients sont âgés de plus de 75 ans.

Lors de l'apparition de l'hyperkaliémie, 53 patients avaient une pathologie associée pouvant favoriser la survenue d'une hyperkaliémie :

- un diabète sucré (28 cas) ;
- une dégradation de la fonction rénale (28 cas) ;
- une déshydratation (15 cas).

Parmi les 94 cas d'hyperkaliémie rapportés, de nombreux patients recevaient des traitements concomitants susceptibles d'augmenter la kaliémie :

- inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans 36 cas ;
- anti-inflammatoires non stéroïdiens dans 12 cas ;

- antagonistes des récepteurs 2 de l'angiotensine II dans 14 cas ;
- association d'un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion dans 6 cas ;
- bétabloquants seuls ou en association à un autre inhibiteur du système rénine-angiotensine dans 15 cas ;
- sels de potassium dans 13 cas ;
- spironolactone, éplérénone (autre antagoniste des récepteurs de l'aldostérone) dans 1 cas chacun pour chacune de ces molécules ;
- triméthoprimé dans 2 cas ;
- héparinothérapie dans 1 cas.

### **3. Données des PSUR (octobre 2006 novembre 2009)**

L'estimation de l'exposition à l'Aldalix<sup>®</sup> est de 161 318 patients années pour cette période de 3 ans. La majeure partie de la commercialisation se fait en France (95,7% du marché), puis en Argentine (3,3% du marché) avec un rapport de doses très différent (furosémide à 25 mg associé à spironolactone 20 ou 40 mg), la Tunisie (mêmes doses qu'en France) ne représentant que 1% du marché.

Une étude d'utilisation sur 1140 patients a été réalisée lors de cette même période en France. Elle montre la répartition des indications les plus fréquentes :

- HTA : 67,1% ;
- cardiopathie hypertensive sans notion d'insuffisance cardiaque : 1,3% ;
- cardiopathie hypertensive avec notion d'insuffisance cardiaque : 1,5% ;
- insuffisance cardiaque : 10,9% ;
- fibrillation auriculaire : 2,5% ;
- œdème localisé : 1,6% ;
- autres : 1,5

Durant la période correspondant au dernier PSUR (octobre 2006 – novembre 2009), 9 cas d'évolution fatale ont été rapportés, dont un cas d'hyperkaliémie et deux cas d'hyponatrémie.

Les cas rapportés dans ce PSUR décrivaient aussi :

- 38 cas d'insuffisance rénale, dont 26 insuffisances rénales aiguës ;
- 5 cas de bradycardie ;
- 28 cas d'hyperkaliémie.

Le titulaire de l'AMM a conclu à l'issue de ce PSUR à une absence de nouveau signal de sécurité.

### **4. Conclusions du rapporteur**

Malgré les mesures de minimisation de risque mises en place en 2008, le risque d'hyperkaliémie sévère et pouvant mettre en jeu le pronostic vital, persiste et reste préoccupant.

Le mésusage du produit apparaît particulièrement important, tant pour les indications, avec une utilisation très majoritairement dans l'HTA aboutissant à l'utilisation de principes actifs non recommandés et à des posologies non adaptées dans la prise en charge de l'HTA, que pour la prise en compte des mises en garde sur les risques liés aux associations médicamenteuses et des précautions d'emploi.

Le rapporteur soulève le problème de l'assimilation possible des prescripteurs d'Aldalix<sup>®</sup> à d'autres associations de diurétiques utilisées dans l'HTA du fait d'une proximité sémantique. Les diurétiques thiazidiques associés à de faibles doses de diurétiques d'épargne potassique dont la spironolactone, et en particulier l'Aldactazine (spironolactone 25 mg et altizide 15 mg, indiqué dans l'hypertension artérielle et les œdèmes d'origine rénale, cardiaque et hépatique) sont une source de confusions. A noter que dans l'Aldactazine<sup>®</sup>, la dose de spiro lactone est moitié de celle présente dans l'Aldalix<sup>®</sup>.

La place de l'Aldalix<sup>®</sup> doit également être discutée pour la prise en charge l'insuffisance cardiaque au niveau de ses modalités d'utilisation et de la surveillance du traitement, ceci à la fois du fait des recommandations actuelles de prise en charge de l'insuffisance cardiaque et du risque important d'hyperkaliémie lié aux autres médicaments utilisés chez ces patients en particulier aux inhibiteurs du système rénine-angiotensine.

En conclusion, le Rapporteur propose une réévaluation du bénéfice risque de cette association dans l'indication « insuffisance cardiaque », tout en sachant qu'aucune donnée n'est a priori disponible quant au bénéfice d'Aldalix® dans cette indication.

## **5. Présentation du Laboratoire Pfizer**

Le Laboratoire Pfizer propose de mettre en place un plan de minimisation du risque afin de limiter l'utilisation hors AMM de l'Aldalix® : changement de nom (par exemple spironolactone-furosémide Pfizer), restriction de l'utilisation aux professionnels de santé qualifiés dans l'indication « insuffisance cardiaque » (les cardiologues), nouvelle communication sur le risque d'hyperkaliémie et sur le fait qu'Aldalix® n'a d'indication que dans l'insuffisance cardiaque (message qui pourrait être transmis par le biais de la visite médicale).

Le laboratoire ne connaît pas la raison pour laquelle Aldalix n'est pas commercialisé dans les autres pays européens. Il semble cependant que cette spécialité ait été initialement sur le marché en Angleterre et en Allemagne, commercialisée par le Laboratoire Searle.

Le laboratoire Pfizer propose également de mettre à jour les logiciels de délivrance pour les pharmaciens, ce qui semble avoir déjà été réalisé avec des messages d'alerte en cas d'association à d'autres médicaments hyperkaliémisants.

## **6. Discussions et Conclusions de la Commission Nationale**

Les membres de la Commission nationale de pharmacovigilance ont fait part de leur préoccupation face aux risques d'hyperkaliémie en présence d'Aldalix® et de leur étonnement quant à la proportion extrêmement importante de l'usage hors AMM de cette spécialité. Il y a certainement une méconnaissance de la part des prescripteurs des doses des deux molécules entrant dans la composition d'Aldalix®, des indications du médicament et des modalités de sa surveillance.

Il a été souligné que le rapport de dose est inapproprié (furosémide à 20 mg, face à une dose de spironolactone de 50 mg), ce qui expose à un risque significatif d'hyperkaliémie, en particulier dans la population gériatrique qui est la plus représentée d'après les données d'utilisation. L'AMM (ancienne) de ce produit apparaît enfin être en totale contradiction avec les recommandations actuelles concernant la prise en charge de l'insuffisance cardiaque.

Les membres de la commission d'AMM ont souhaité rappeler l'historique des données scientifiques portant sur la spironolactone.

Depuis la publication de l'Etude RALES en 2000 (Etude internationale comparant la spironolactone à 25 mg en double aveugle contre placebo chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère), une extension d'indication a été octroyée à la spironolactone en association avec un traitement comprenant un diurétique de l'anse, un inhibiteur de l'enzyme de conversion et un digitalique, à une posologie recommandée de 25 mg sous surveillance stricte de la kaliémie et de la créatininémie avant l'instauration du traitement puis sous celui-ci. Cette extension d'indication s'est accompagnée de nombreuses mises en garde dont la surveillance étroite de la kaliémie et la prise en compte des facteurs de risque que constituent l'âge et l'association aux IEC et ARAII. L'utilisation de la spironolactone s'est largement développée dans l'insuffisance cardiaque après la publication des résultats de l'étude RALES. En 2004, une première alerte est venue de l'étude de Juurlink D et al (NEJM 2004 ; 351 : 543) : en effet, il est rapporté dans celle-ci que l'augmentation de l'utilisation de la spironolactone s'était accompagnée d'une augmentation du nombre d'hospitalisations pour hyperkaliémies d'évolution parfois fatale,, avec persistance d'un nombre important et peu modifié d'hospitalisations pour poussée d'insuffisance cardiaque.

La publication de l'étude CHARM (Lancet 2003) a par ailleurs montré que l'association de spironolactone à un IEC plus un ARA II provoque une augmentation de la créatinine de 22.5% et de la kaliémie de 15.3%.

Aldalix® est actuellement prescrit dans seulement 10 % des cas pour une insuffisance cardiaque. La proposition d'activer la visite médicale pour recommander l'utilisation dans cette unique indication n'a pas été jugée pertinente du fait de la nécessité de rediscuter les doses de spironolactone et de furosémide dans cette spécialité. La dangerosité d'Aldalix® réside dans l'association de 50 mg de spironolactone à une dose faible de furosémide à 20 mg, cette combinaison n'étant pas équilibrée vis-à-vis de l'excrétion urinaire de potassium. Les posologies d'Aldalix® ne sont par ailleurs pas adaptées à une initiation de traitement dans l'insuffisance cardiaque, puisque 100 mg de spironolactone peuvent être prescrits d'emblée (posologie proposée dans le RCP de 1 à 2 cp/j). La forme pharmaceutique ne permet par ailleurs pas d'adaptation de posologie, ce qui pose problème plus particulièrement chez les patients âgés.

Au vu de l'ensemble des données présentées, les membres de la commission nationale de pharmacovigilance ont considéré par 24 voix pour, 0 voix contre, 1 abstention, que le risque d'hyperkaliémie lié à Aldalix® au regard de son usage thérapeutique et dans les conditions normales de l'AMM était inacceptable. Ils se sont donc prononcés en faveur d'une suspension rapide des AMMs des spécialités à base d'association fixe de spironolactone 50 mg et de furosémide 20 mg.

Les membres de la commission se sont prononcés en faveur d'une réévaluation du bénéfice-risque dans l'indication de l'AMM, cette réévaluation devant être initiée de façon urgente.

**III - EVOLUTION A 1 AN DU TAUX DE NOTIFICATION DES REACTIONS DE TYPE ALLERGIQUE SURVENANT AVEC LE FER-DEXTRAN (FERRISAT®) EN FRANCE - COMPARAISON AVEC LE FER-SACCHAROSE (VENOFER® ET FER MYLAN®) »**

Dates de passage en Comité Technique de pharmacovigilance : 10/05/2011  
Rapporteur : CRPV de Caen

Nom commercial	FERRISAT®	VENOFER®	FER MYLAN®
DCI	Complexe hydroxyde ferrique-dextran	Complexe hydroxyde ferrique saccharose	Complexe hydroxyde ferrique saccharose
Forme pharmaceutique	Voie IV (ampoules de 2ml et 10ml (50mg/ml) respectivement depuis mars 08 et avril 09.	Voie IV Ampoule de 100mg/5ml depuis juin 1999	Voie IV Ampoule de 100mg/5ml depuis janvier 2009
Classe pharmacologique	Préparations antianémiques B03AC06 complexe oxyde ferrique dextran	Préparations antianémiques B03AC02 oxyde de fer sucré	Préparations antianémiques B03AC02 oxyde de fer sucré
Procédure d'enregistrement	reconnaissance mutuelle (Danemark rapporteur)	nationale	nationale
Titulaire de l'AMM	HAC pharma	Vifor	Mylan
Commission de transparence (HAS)	19/01/2011 (révision) SMR insuffisant	20/11/2002 SMR important	-

**1 – Introduction**

Le Fer IV a pour indication les situations de carence martiale lorsque la voie orale est insuffisante ou mal tolérée (notamment chez l'insuffisant rénal chronique, mais aussi en situation pré ou post-opératoire, ou en cas de troubles de l'absorption intestinale).

L'analyse présentée au cours de cette Commission Nationale de Pharmacovigilance (CNPV) concerne l'évolution à un an du taux de notification en France des réactions allergiques avec les fers injectables (IV), et fait suite à l'analyse présentée lors de la CNPV du 26 janvier 2010 qui avait conclu à un taux de notification en France de réactions allergiques, notamment graves, nettement supérieur avec Ferrisat® comparativement au fer saccharose.

**2 – Méthode**

Le CRPV de Caen a interrogé la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) sur la période du 1<sup>er</sup> octobre 2009 au 11 mars 2011 concernant les observations évoquant une réaction allergique d'hypersensibilité immédiate pour lesquelles Ferrisat®, Venofer® ou Fer Mylan® étaient suspects. Les taux de notification ont été calculés sur la période du 01/10/2009 au 30/09/2010. Le CRPV de Caen a utilisé la même méthode d'évaluation que celle qui avait été mise en œuvre dans le précédent rapport afin de permettre une comparaison des résultats.

**3 – Résultats et Discussion**

Le tableau ci-dessous résume les données de pharmacovigilance concernant le Ferrisat® en comparant les deux périodes d'analyse qui correspondent au premier rapport et au rapport actuel.

cas de BNPV + laboratoire en France	mars 2008 jusqu'au 15/07/09	01/10/2009 jusqu'au 11/03/11
nombre de cas de réactions de type allergiques	17	31
survenue dès la première perfusion	66,6%	87%
délai d'apparition des symptômes < ou = 10 minutes	66,6%	90%
délai d'apparition des symptômes < 1 heure	6,7%	6,5%
au cours de la perfusion mais > 1 heure	20%	3,5
après la perfusion	6,7%	0
grade de sévérité IV	0	3%
grade de sévérité III	35%	26%
grade de sévérité II	53%	45%
grade de sévérité I	12%	16%

évolution favorable	100%	100%
Imputabilité C3S1	82%	23%
Imputabilité C3S2	0	71%
Imputabilité C2S2	0	3%
Imputabilité C2S1 ou C1S1	6%	3%
Imputabilité non définie	12%	0

Le tableau suivant résume les données de pharmacovigilance concernant le Vénofer® pour la première période (de juin 1999 à juillet 2009) et le Vénofer® + le Fer Mylan® pour la seconde période (du 01/10/2009 au 11/03/2011)

comparaison des 2 rapports pour fer saccharose	période 1 (Venofer)	période 2 (Venofer + Fer Mylan)
survenue dès la première perfusion	66,60%	25,70%
délai d'apparition des symptômes < ou = 10 minutes	9,10%	17%
délai d'apparition des symptômes < 1 heure	9,10%	17%
au cours de la perfusion mais > 1 heure	15,20%	11%
pendant la perfusion sans précision	0	14%
après la perfusion	0	11%
délai inconnu	57,60%	28,60%
grade de sévérité IV	0	0
grade de sévérité III	6,10%	11,40%
grade de sévérité II	51,50%	28,60%
grade de sévérité I	42,40%	20%
évolution favorable	100%	100%
Imputabilité C3S1	45,50%	29%
Imputabilité C3S2	3%	11%
Imputabilité C2S2	0	14%
Imputabilité C2S1 ou C1S1	51,50%	17%
Imputabilité non définie	0	29%

L'évolution dans le temps des taux de notification des effets indésirables allergiques avec le fer-dextran (Ferrisat®) et les complexes fer-saccharose (Venofer® et Fer Mylan®) peut être résumée dans le tableau suivant :

Taux de notification /100 000 patients traités	Ferrisat® 03/2008 - 06/2009	Ferrisat® 10/2009 - 09/2010	Venofer® 01/1999 - 12/2000	Venofer® 2007+20 08	Venofer® 1999 - 02/2009	Venofer® 10/2009 - 09/2010	Fer Mylan® 10/2009 - 09/2010	Fer saccharose 10/2009 - 09/2010
Réactions allergiques	125	153	40.8 à 61	6.9	9.1	38,9	11,6	25,4
Réactions allergiques avec mise en jeu du pronostic vital	44.3	48.8	10 à 15.3	0.46	1	4,9	1,65	3,3

Une relative stabilité des taux de notifications pour le Ferrisat® entre les 2 périodes d'analyse est constatée.

Le risque de réaction allergique, pouvant s'expliquer par la présence de dextran, semble être confirmé par les données de pharmacovigilance en France concernant le Ferrisat® qui sont distinctes des données concernant le fer-saccharose avec :

- Un délai d'apparition des réactions allergiques très court (inférieur ou égal à 10 minutes dans 90% des cas)
- Une réaction allergique le plus souvent dès la première injection (87%), qui amène à rappeler qu'on estime à 15% le nombre de personnes ayant des anticorps anti-dextran dans la population générale ;
- La mise en jeu du pronostic vital dans 29 % des cas avec des grades III et un cas de grade IV, alors que les réactions sévères sont moins fréquentes avec le fer-saccharose
- Un taux de notification totalement comparable aux résultats du précédent rapport

Le profil des réactions de type allergique observées sous fer-saccharose est nettement différent avec un délai d'apparition plus long et des réactions sévères, mais qui sont cependant moins fréquentes.

Les données d'exposition en fin de grossesse confirment la réalité d'un risque foetal lié aux dextrans à travers deux observations : une observation française sévère avec choc anaphylactique maternel et hypertonie utérine avec bradycardie foetale et une observation hollandaise de décollement placentaire au décours immédiat de la perfusion de fer-dextran (Cosmofer®), ayant nécessité une césarienne en urgence. Cela paraît compatible avec la libération intense de prostaglandines secondaire à l'administration de dextrans, à l'origine d'hypertonie utérine sévère.

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

Les données présentées confirment les résultats du précédent rapport à savoir que les accidents allergiques sont plus fréquents et surtout plus graves avec le Ferrisat® qu'avec le Vénofer® ou le Fer Mylan®.

#### **5 – Conclusions du Comité technique de pharmacovigilance du 10 mai 2011**

D'après les données fournies lors de cette mise à jour (un an après le dernier bilan), le risque allergique mis en évidence avec Ferrisat® demeure plus élevé qu'avec Venofer® / Fer Mylan®, en particulier en ce qui concerne les réactions mettant en jeu le pronostic vital.

#### **6 – Données présentées par le laboratoire HAC Pharma**

Le laboratoire HAC pharma a souhaité rappeler l'intérêt clinique de Ferrisat® dans la prise en charge des patients. D'après le laboratoire, l'ensemble des données montre que le respect du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et le bon usage de la dose test amènent à une utilisation dans des conditions de sécurité équivalentes à celles des autres fers injectables. Le maintien de Ferrisat® sur la liste des spécialités dont il faut surveiller les effets indésirables ne lui apparaissait pas justifié.

#### **7 – Discussion et conclusions de la Commission Nationale de Pharmacovigilance**

Le président de la CNPV a précisé auprès des membres de la CNPV qu'il subsistait 2 observations pour lesquelles l'évaluation de la gravité, effectué par le CRPV de Caen, était contestée par le laboratoire. Il a également souhaité connaître l'état d'avancement de l'étude d'utilisation française demandée au laboratoire lors de la CNPV du 26 janvier 2010. Le laboratoire n'a pas réalisé cette étude, car il avait interprété qu'elle correspondait à la présente analyse réalisée par le CRPV de Caen.

La question de la taille des dextrans dans le complexe hydroxyde ferrique-dextran que forme le Ferrisat® a été posée au laboratoire, puisque le risque allergique en dépend d'un point de vue théorique (pour rappel les solutés de remplissage dextran avaient un poids moléculaire de 40000 daltons). Le Ferrisat® est composé de dextrans de 5000 à 7000 daltons, mais ils sont regroupés autour du fer et forment des complexes de 165000 daltons. Ces données ne contredisent pas l'hypothèse du rôle du dextran dans les réactions allergiques.

Un des membres de la CNPV s'est interrogé sur le fait de savoir si le niveau de preuve obtenu avec la notification spontanée par rapport aux ventes (en France) était suffisant, et si une étude épidémiologique robuste ne s'avérait pas nécessaire pour appuyer l'argumentaire. Plusieurs membres de la CNPV ont souligné les difficultés de réalisation d'une telle étude (biais, récupération difficile des données, données rétrospectives,...) et le délai trop important pour obtenir des conclusions.

Les membres de la CNPV ont confirmé qu'il persistait en France un taux de notifications de réactions allergiques, notamment graves, supérieur avec Ferrisat® comparativement au fer saccharose. Il a été également souligné le risque d'utilisation de Ferrisat® chez la femme enceinte en raison de quelques observations de réactions allergiques accompagnées d'hypertonie utérine potentiellement grave pour le fœtus. Les membres de la CNPV ont donc souhaité que le passage de ce dossier au niveau européen soit rapide compte tenu de l'importance de contre-indiquer Ferrisat® chez la femme enceinte.

#### **Conclusions de la commission nationale :**

La Commission Nationale s'est prononcée en faveur des propositions du rapporteur à savoir :

- la nécessité de contre-indiquer Ferrisat® chez les femmes enceintes, compte tenu des 2 cas d'hypertonie utérine notifiés (un en France et un au Pays-Bas). Il a été rappelé que, en raison d'un risque de mort fœtale lors de réactions allergiques, les spécialités à base de dextrans en tant que solutés de remplissage avaient été contre-indiquées chez les femmes enceintes en 1989 en France.
- une demande de réévaluation du rapport bénéfice-risque du Ferrisat® au niveau européen.

L'Afssaps informera l'état membre de référence (Danemark) ainsi que les autres membres du groupe de travail européen de pharmacovigilance (PhVWP) des conclusions de la Commission Nationale lors du prochain PhVWP qui se tiendra en juillet 2011.

#### **IV - ALLI® (ORLISTAT) : SUIVI NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE**

Rapporteur : CRPV Paris-Créteil

<b>Nom commercial</b>	ALLI®
<b>DCI</b>	Orlistat
<b>Forme pharmaceutique</b>	Gélule
<b>Classe pharmacologique</b>	Inhibiteur des lipoprotéines lipases
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Procédure centralisée Rapporteur : Grande-Bretagne, co-rapporteur : Grèce
<b>Titulaire de l'AMM</b>	Glaxo Group Limited
<b>Date AMM</b>	20 janvier 2009
<b>Date commercialisation</b>	6 mai 2009
<b>Statut</b>	Médicament OTC

Passages en Comité Technique de Pharmacovigilance : 13/10/2009 et 11/01/2011.

Passage en Commission Nationale de Pharmacovigilance : 24/11/2009.

Alli® est indiqué en association à un régime modérément hypocalorique et pauvre en graisses, dans le traitement du surpoids (Indice de Masse Corporelle (IMC  $\geq$  28 kg/m<sup>2</sup>) chez l'adulte.

Dans le cadre de l'Autorisation de Mise sur le Marché accordée pour Alli® 60mg le 20 janvier 2009, un plan de gestion des risques européen a été mis en œuvre. En complément de ce PGR européen, l'Afssaps a également pris, au niveau national, plusieurs mesures visant à évaluer et encadrer la délivrance du produit par les pharmaciens. Par ailleurs, un suivi national de pharmacovigilance a été mis en place et confié au CRPV de Créteil.

#### **1 - Point sur le Plan de Gestion des Risques au niveau européen et au niveau national :**

Au niveau européen, deux enquêtes transversales prospectives et descriptives ont été mises en place. La première étude, conduite d'avril 2009 à février 2010 et ayant concerné 3643 sujets dans 7 pays européens dont 1269 sujets en France, avait pour objectifs d'évaluer le profil des consommateurs d'Alli® et d'évaluer le mésusage. Cette étude a mis en exergue un mésusage d'Alli® de l'ordre de 46%, alors que 39,6% des sujets avaient un IMC < 28kg/m<sup>2</sup>. La deuxième enquête, réalisée d'avril 2010 à septembre 2010 chez 1328 sujets dans 8 pays européens dont 215 en France, avait pour objectif d'évaluer le profil des ré-acheteurs d'Alli® douze mois après la commercialisation du produit. Cette étude a mis en exergue un taux de mésusage d'environ 45%, alors que 37,8% des sujets avaient un IMC < 28 kg/m<sup>2</sup>. Une troisième étude d'utilisation sera mise en place une fois que la nouvelle forme pharmaceutique comprimé à croquer d'Alli® sera mise à disposition.

A la suite des résultats de la première étude d'utilisation du PGR européen, ainsi que ceux de la première étude française, ayant montré un pourcentage de mésusage important, le CHMP a demandé à ce que des modifications soient apportées au niveau de l'étiquette externe afin de mettre plus en avant l'indication d'Alli® en termes d'IMC et d'âge. De plus, le CHMP a demandé qu'une carte patient, d'aide à la délivrance pour le pharmacien, soit fournie. La modification du conditionnement externe ainsi que la carte patient devraient être mis à disposition à l'automne 2011. Une quatrième étude sera mise en place environ un an après l'implémentation du nouvel étiquetage externe afin d'évaluer les caractéristiques des consommateurs suite à la mise en place de cette mesure, en comparaison avec les résultats des 2 premières études.

Au niveau national, deux études d'utilisation ont été conduites. La première étude, dont l'objectif était de décrire les caractéristiques des demandeurs d'Alli®, a été mise en place trois semaines après la commercialisation en France auprès de 348 pharmacies d'officine et sur une période de 7 jours. Cette étude a montré que 83% des acheteurs d'Alli® étaient des femmes. L'âge moyen des utilisateurs était de 43,3 ans. Un mésusage d'Alli® a été rapporté dans 16,9% des cas ; 15,7% des patients avaient notamment un IMC < 28kg/m<sup>2</sup>. Une deuxième étude d'utilisation française, conduite d'avril à août 2010, a mis en évidence un mésusage plus important, de l'ordre de 32,2% (ce taux variait de 27% chez les sujets recevant Alli® pour la première fois, à 41% chez ceux l'ayant déjà reçu précédemment). 24,4% des patients avaient un IMC < 28kg/m<sup>2</sup>. Pour 3,9% des patients, le produit a été délivré alors qu'il existait une contre-indication et pour 25,9% des patients, le produit a été délivré alors qu'il y avait une mise en garde ou précaution d'emploi. Au vu de ces résultats, la fiche d'aide à la dispensation, qui avait été mise à disposition des pharmaciens dès la commercialisation d'Alli® en France, a été mise à jour afin d'y ajouter les résultats des études concernant le mésusage. De plus, l'Afssaps avait envisagé de demander au laboratoire de conduire une troisième étude d'utilisation qui serait soit exclusivement nationale ou qui pourrait s'inscrire dans la troisième étude d'utilisation européenne. Il a finalement semblé opportun d'attendre que la forme comprimé à croquer et que le nouveau conditionnement extérieur soient mis sur le marché pour évaluer l'impact de ces

mesures sur l'utilisation et le mésusage d'Alli®, en sachant que le nouveau conditionnement extérieur ne devrait être disponible qu'à partir du mois d'octobre 2011.

## **2 - Point sur le Suivi national de Pharmacovigilance**

### ➤ **Données d'exposition :**

La durée moyenne de traitement par Alli® est estimée à 8 semaines par le laboratoire (moyenne réalisée sur un échantillon de 268 personnes). La posologie moyenne est de 3 gélules par jour. Une enquête IPSOS a permis d'évaluer le taux de réachat d'Alli® à 64%. Compte tenu de ces éléments et des chiffres de vente communiqués par le laboratoire, le nombre de patients exposés à Alli® depuis sa commercialisation est estimé à 286 960 patients au 22 mai 2011.

### ➤ **Profil général des effets indésirables rapportés sur le territoire français**

Au 20 juin 2011, 254 effets indésirables concernant 212 observations ont été rapportés aux Centres régionaux de Pharmacovigilance et aux Laboratoire Glaxo.

Tableau I : Répartition des EI du suivi national

NATURE DES EI	LABORATOIRE et CRPV	TOTAL
GASTRO-INTESTINAUX	Amylasémie augmentée (1), Constipations (32), Douleurs abdominales (24), Diarrhée (8), Lipasémie augmentée (1), Nausées (5), Pancréatite aiguë (3), Rectorragies (6), Stéatorrhée (9), Selles décolorées, jaunâtres (9), Selles liquides (2), Selles molles (4) Vomissements (1)	105
GENERAUX	Anémie (1), Agitation (1), Asthénie (4), Absence d'efficacité thérapeutique (31), Epistaxis (1), Gamma GT augmentées (1)	39
CUTANES	Alopécie (1), Crise de psoriasis (1), Erythème polymorphe (1) Décollement peau (1), Dermatite eczématiforme (1), Eruption (8) Prurit (9), Rash (3), Sudation (2)	27
CARDIAQUES	Décompensation cardiaque (1), Hémorragie intraventriculaire cérébrale	2
NEUROLOGIQUES	Vertiges, malaise (7), Céphalées (6), Perte de connaissance (3) Crises épileptiques (3), Tremblements (2)	21
METABOLISME-NUTRITION	Anorexie (1), Aggravation du diabète (1), Diminution de l'appétit (1), Prise de poids (8)	11
MUSCULO-SQUELETTIQUE	Rhabdomyolyse (2)	2
RESPIRATOIRES	Bronchospasme (3), Asthme (3), Dyspnée (6), Oppression thoracique (1)	13
ORGANES DE REPRO	Pertes vaginales(1), métrorragies(6), aménorrhée(3)	10
REINS	Mictions impérieuses (3), Cystite (1), Urines foncées (1), Douleur rénale (1), Hématurie (2), Insuffisance rénale (1)	9
PSYCHIATRIQUES	Anxiété (5), Dépression (1)	6
SYSTEME IMMUNITAIRE	Œdème de Quincke (2), Choc anaphylactique (1), Urticaire (1) Angioedème (1)	5
HEPATIQUES	Hépatite cytolytique (1), Hépatite fulminante (2)	3
MUSCULO-SQUELETTIQUE	Spasme musculaire (1)	1
<b>TOTAL</b>		<b>254</b>

Sur les 212 cas rapportés, 33 (15%) ont été jugés graves et 179 (85%) non graves. Parmi les cas graves, 21 ont nécessité une hospitalisation et 12 ont été jugés médicalement significatifs. Un décès a été signalé chez une femme de 37 ans traitée par Alli® depuis 1 an et demi et qui présentait un cancer du pancréas et un état dépressif. Ce cas n'a pas été confirmé par un professionnel de santé.

Parmi les cas marquants, trois observations d'atteintes hépatiques ont été signalées :

- 1 cas de cytolysse hépatique diagnostiqué 1 mois après l'arrêt d'Alli® chez une femme de 37 ans traitée par Salazopyrine® depuis plusieurs années pour une polyarthrite rhumatoïde. Il existe une incertitude sur les dates de prise d'Alli® dans cette observation. L'évolution est favorable.

- 1 cas d'hépatite fulminante chez une femme de 54 ans sans antécédents médicaux ayant pris pendant 1 mois de nombreux médicaments incluant des AINS, Alli® et de l'Euphytose®. La patiente a été hospitalisée pour une hépatite aiguë sévère avec encéphalopathie et une transplantation hépatique a été nécessaire.
- Le dernier cas est très peu documenté.

Parmi les autres cas marquants, on note :

- 3 cas de crises épileptiques dont deux chez des patients traités par antiépileptiques (respectivement Lamictal® et Epitomax®).
- 3 cas de pancréatites aiguës d'évolution favorable.
- 12 cas de grossesse. Dans tous les cas, la patiente a eu connaissance de la grossesse après la prise d'Alli® et a arrêté le traitement immédiatement. Une seule patiente était sous pilule contraceptive mais la grossesse avait débuté avant le traitement par Alli®. Hormis neuf cas pour lesquels l'issue de la grossesse n'est pas connue, on note 1 cas d'avortement et 2 cas perdus de vue.

Un manque d'efficacité est signalé dans 11% des observations. En moyenne, ce manque d'efficacité est rapporté après un mois de traitement, majoritairement par les patients utilisateurs d'Alli®.

Un mésusage (non respect de l'IMC  $\geq 28\text{kg/m}^2$ ) est rapporté dans 25% des observations. Le mésusage est probablement sous estimé en raison de la non vérification systématique par le pharmacien du poids et de la taille donnés par le patient lors de la délivrance.

### **3 - Discussion et Conclusion**

La majorité des observations rapportées avec Alli® sont non graves (85% des cas) et les effets indésirables gastro-intestinaux (constipation et douleurs abdominales) sont les plus fréquents. Les observations proviennent principalement des notifications faites par les utilisateurs d'Alli® et sont par ailleurs difficiles à exploiter car souvent incomplètes et non confirmées médicalement.

Le potentiel hépatotoxique de l'orlistat a fait l'objet de plusieurs discussions au niveau européen. Le risque d'hépatite et d'augmentation des transaminases est listé dans la rubrique 4.8 « effets indésirables » d'Alli. L'agence européenne réévalue actuellement les données disponibles sur le potentiel hépatotoxique de l'orlistat afin de décider si des mesures additionnelles sont nécessaires. Ce risque doit être discuté au prochain groupe de travail européen de juillet 2011.

Lors de la présentation du suivi national d'Alli® en comité technique de pharmacovigilance du 11 janvier 2011, les membres de ce comité avaient exprimé leur inquiétude par rapport au risque hépatotoxique éventuel de l'orlistat et avaient souhaité que les observations soient analysées par des experts hépatologues avant présentation du dossier devant la présente Commission Nationale de Pharmacovigilance (CNPV). Pour faire suite à cette demande, un groupe ad-hoc d'experts hépatologues s'est réuni en juin 2011. Ce groupe ad-hoc, dont l'un des membres a participé à la discussion lors de cette CNPV, a considéré qu'il existait un risque réel, rare mais grave, d'atteintes hépatiques avec l'orlistat pouvant conduire à une transplantation hépatique, voire au décès du patient. Parmi les 3 cas d'hépatotoxicité rapportés avec Alli® sur le territoire français, l'imputabilité d'Alli® a été évaluée comme plausible par le groupe d'expert dans un cas. Il s'agit du cas d'hépatite fulminante ayant nécessité une transplantation hépatique survenue chez une femme de 54 ans traitée par Alli, Rhinadvil et Euphytose pendant un mois. Parmi les cas rapportés au niveau international cumulativement, le groupe d'expert a retenu 2 cas pour lesquels le rôle d'Alli® ne peut être exclu. Le premier de ces cas est un cas d'hépatite cytolitique avec histologiquement une nécrose et un infiltrat à éosinophiles ayant conduit à une transplantation hépatique. Alli® est le seul médicament suspect et la chronologie est compatible. Le seul argument en défaveur de la responsabilité de l'Alli® est que l'ictère survient dans un contexte "grippal", ce qui pourrait évoquer une virose (sérologie CMV négative). Cependant, pour ce cas, il existe des arguments histologiques pouvant évoquer une hépatite médicamenteuse et la chronologie est compatible. Le second cas est un cas d'insuffisance hépatique nécessitant une transplantation hépatique, très succinct, où l'hépatotoxicité d'Alli® ne peut être exclue.

Le laboratoire a souligné que pour l'ensemble des cas d'atteintes hépatiques sévères, il était difficile de conclure sur le rôle d'Alli®, de part la présence de facteurs confondants ou d'un manque d'information. Il a rappelé que la FDA avait conclu en 2010 que le lien de causalité avec l'orlistat dans la survenue d'atteintes hépatiques sévères n'était pas établi ; cependant devant la gravité de ces effets indésirables une mise en garde a été ajoutée dans l'information produit des spécialités contenant de l'orlistat.

Le risque hépatotoxique d'Alli® a largement été discuté lors de cette CNPV. Le mécanisme hépatotoxique d'Alli® reste inconnu. Les membres de la CNPV ont exprimé leur inquiétude par rapport à ce risque et il a été souligné que le fait que cette spécialité soit en prescription médicale facultative pose problème concernant le suivi des patients et qu'il convient au minimum de revoir le statut de prescription d'Alli®. La question de revoir le rapport bénéfice/risque de cette spécialité a été également évoqué. Les membres de la commission de pharmacovigilance

ont également fait part de leur incompréhension et de leur inquiétude sur le fait qu'une nouvelle forme pharmaceutique d'Alli®, en comprimé à croquer, pourrait être prochainement mise sur le marché.

Le taux important de mésusage rapporté, lié au non respect de l'IMC tel qu'il est prévu dans les indications de l'AMM, a été également relevé et le rôle du pharmacien dans la délivrance a été soulevé incitant à remettre en question les conditions de prescription et de délivrance auxquelles est soumis ce médicament. La responsabilité que le pharmacien engage lors de la délivrance a été soulignée.

Le département de pharmacovigilance de l'Afssaps a par ailleurs présenté pour information aux membres de la CNPV un point sur l'évaluation en cours au niveau européen concernant la spécialité Xénical® (orlistat 120 mg), les 2 dossiers étant liés dans le cadre de la proposition de réévaluation au niveau européen du rapport bénéfice/risque de l'orlistat substance active entrant dans la composition des 2 spécialités.

A la suite de cette discussion, compte-tenu du risque très rare mais grave d'atteintes hépatiques, en prenant en considération le fait que cette spécialité n'est pas soumise à prescription médicale et est l'objet d'un mésusage notable, les membres de la Commission nationale de pharmacovigilance se sont prononcés en faveur de la suspension d'utilisation d'Alli® (13 voix pour, 8 abstentions et 2 voix contre).

**Note post-CN :**

***Ce dossier a été examiné au niveau européen, et une réévaluation européenne du rapport bénéfice /risque de l'orlistat a été initiée sous l'article 20 du règlement 726/2004.***