

**COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE****Compte rendu de la réunion du mardi 1<sup>er</sup> juillet 2008****Etaient présents :****Membres de la Commission nationale de pharmacovigilance :**

M. MERLE (président)  
Mme LAINE-CESSAC (vice-présidente)  
Mme DELOFFRE (représentante de la Direction Générale de la Santé)  
Mme CASTOT (représentante de la Direction Générale de l'Afssaps)  
M. ANDREJAK  
Mme AUTRET-LECA  
M. BERNARD  
M. BONNETERRE  
Mme BOURRET  
M. CARLIER  
M. COIGNARD  
M. DERAY  
Mme DUGAST (suppléante de M. RATINEY)  
M. ESCHALIER  
Mme FOURRIER-REGLAT  
M. GALEZOWSKI  
M. GIROUD  
Mme GUY (suppléante de M. CARON)  
M. JACQUES  
Mme JOLLIET  
Mme JOUAN-FLAHAULT  
M. LIEVRE  
Mme LILLO LE LOUET  
M. PELLETIER  
M. QUESTEL  
M. SANTINI  
Mme SGRO  
M. SMADJA  
M. VAN AMEROGEN  
M. VIAL  
M. WESTPHAL (suppléant de M. PELLETIER)

## **LABORATOIRES :**

PFIZER	Suivi national de Champix® (varénicline) : point à 14 mois
SANOFI AVENTIS:	Suivi national d'Acomplia® (rimonabant): bilan après 1an de commercialisation
MSD CHIBRET	Suivi national d'Ezetrol® (ézétimibe)/ Inegy® (simvastatine et ézétimibe)
BEAUFOUR IPSEN PHARMA	Enquête officielle relative à l'acide alendronique (princeps et génériques)
BIOGARAN	Enquête officielle relative à l'acide alendronique (princeps et génériques)
EG LABO	Enquête officielle relative à l'acide alendronique (princeps et génériques)
MSD CHIBRET	Enquête officielle relative à l'acide alendronique (princeps et génériques)
MYLAN ET QUALIMED	Enquête officielle relative à l'acide alendronique (princeps et génériques)
RATIOPHARM	Enquête officielle relative à l'acide alendronique (princeps et génériques)
SANDOZ	Enquête officielle relative à l'acide alendronique (princeps et génériques)
TEVA CLASSICS	Enquête officielle relative à l'acide alendronique (princeps et génériques)

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

Des situations de conflits d'intérêts importants concernant l'un des points à l'ordre du jour (CHAMPIX®) ont été déclarées et évaluées préalablement à la séance de la Commission nationale de pharmacovigilance. Madame AUTRET LECA (chef de service de pharmacologie clinique, CHU Bretonneau) ayant déclaré une activité de conseil auprès du laboratoire PFIZER, Monsieur BONNETERRE (chef du département de sénologie, centre Oscar Lambret) ayant déclaré une activité régulière auprès du laboratoire PFIZER et Monsieur DERAY (chef de service de néphrologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière) ayant déclaré une activité régulière auprès du laboratoire PFIZER, ont quitté la séance lors du traitement du dossier concerné.

## TABLE DES MATIERES

I – DECLARATION DES CONFLITS D'INTERETS ET ADOPTION DU COMPTE-RENDU DU 20/05/2008 .....	4
II - SUIVI NATIONAL DE CHAMPIX® (VARENICLINE) : POINT A 14 MOIS .....	5
III - SUIVI NATIONAL D'ACOMPLIA® (RIMONABANT), BILAN APRES 1 AN DE COMMERCIALISATION ...	9
IV - SUIVI NATIONAL RELATIF A LA SECURITE D'EMPLOI DE LA SPECIALITE EZETROL® (EZETIMIBE) ET INEGY® (SIMVASTATINE+ EZETIMIBE).....	16
V - ENQUETE OFFICIELLE RELATIVE A L'ACIDE ALENDRONIQUE (PRINCEPS ET GENERIQUES) : SYNTHESE DES EFFETS INDESIRABLES DIGESTIFS ORGANIQUES EFFECTUEE DANS LE CADRE DU PLAN DE MINIMISATION DES RISQUES .....	19

## I – DECLARATION DES CONFLITS D'INTERETS ET ADOPTION DU COMPTE-RENDU DU 20/05/2008

Le compte rendu de la séance du 20 mai 2008 a été adopté avec les modifications suivantes :

### IV – SUIVI NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE CONCERNANT LA DESMOPRESSINE ET LE RISQUE D'INTOXICATION PAR L'EAU : DEUXIEME RAPPORT

Les membres de la commission nationale ont pris connaissance d'un courrier transmis par le laboratoire Ferring concernant certains commentaires sur la présentation du suivi national de pharmacovigilance de la desmopressine. Ainsi, les membres ont adopté les modifications suivantes :

**Page 8** : - ligne 29 : supprimer « et ajouter à la liste des médicaments nécessitant des précautions d'emploi... les IEC »

**Page 9** : - ligne 7 : supprimer « Il semble qu'il y ait beaucoup de prescriptions hors AMM... limite d'âge »  
- ligne 8 : remplacer « puisque près de 80% des observations d'intoxication à l'eau... » par « puisque près de 65% des observations d'intoxication à l'eau... »

## II - SUIVI NATIONAL DE CHAMPIX® (VARENICLINE) : POINT A 14 MOIS

### 1 – Introduction

Nom commercial	CHAMPIX®
DCI	Varénicline
Forme pharmaceutique	Comprimé pelliculé 0,5 mg et 1mg
Classe pharmacologique	Agoniste partiel des récepteurs nicotiniques
Procédure d'enregistrement	Européenne centralisée (DK)
Titulaire de l'AMM	Pfizer

Nom du rapporteur : CRPV de Paris - Pitié Salpêtrière

Date de passage en Comité technique de pharmacovigilance : 6 mai 2008

La varénicline est un agoniste partiel des récepteurs nicotiniques indiqué dans le sevrage tabagique chez l'adulte. L'administration de CHAMPIX® doit débuter 1 à 2 semaines avant la date fixée pour arrêter de fumer. La dose recommandée est de 1 mg x 2 /jour après 1 semaine d'augmentation posologique. La durée d'une cure de CHAMPIX® est de 12 semaines. Il est uniquement disponible sur prescription médicale. Ce produit est commercialisé en France depuis le 12 février 2007.

La commercialisation de ce médicament s'est accompagnée d'un plan de gestion des risques au niveau européen. De plus, en France, un suivi national de pharmacovigilance a été mis en place et confié au CRPV de Paris-Pitié-Salpêtrière.

En raison de la survenue de cas de troubles de l'humeur, d'idées suicidaires et de tentatives de suicide, une modification du RCP et de la notice a été décidée au niveau européen. Cette décision a été accompagnée d'un communiqué de presse de l'Afssaps (17 décembre 2007), dans lequel il est précisé que la relation de causalité n'était pas établie entre la prise du médicament et la survenue de ces symptômes, ceux-ci pouvant apparaître au cours du sevrage tabagique, indépendamment de toute prise médicamenteuse.

### 2 – Méthodologie

L'ensemble des cas notifiés au laboratoire a été transmis au CRPV de Paris-Pitié-Salpêtrière. Chaque cas grave a été requalifié en grave ou non grave et imputé par le CRPV en charge du suivi national. Cette analyse a inclus également l'ensemble des cas notifiés aux CRPVs. Les doublons de cas graves ont été identifiés (9 avec les CRPV, 4 en interne au laboratoire).

### 3 – Résultats

Durant la période du suivi (du 12 février 2007 au 31 mars 2008), 1 741 cas ont été notifiés au laboratoire Pfizer et au réseau des CRPV, dont 174 cas graves. Il est à noter que 11 observations graves notifiées au laboratoire proviennent des patients.

#### Synthèse des cas graves

	Total
<b>Nombre d'observations graves</b> dont	<b>174</b>
Décès	12
Hospitalisation ou prolongation	89
Mise en jeu du pronostic vital	32
Idées suicidaires	38
Grossesse (fausse-couche)	4
<b>Troubles psychiatriques</b> dont	<b>92</b>
Tentatives de suicide	28
Idées suicidaires	38
Suicide	7

<b>Appareil cardio-vasculaire</b> dont	<b>24</b>
Infarctus du myocarde	5
Angor/insuffisance coronaire	5
Troubles du rythme/fréquence cardiaque	7
<b>Système nerveux central et périphérique</b> dont	<b>16</b>
convulsions/épilepsie	5
perte de connaissance +/- amnésie	4
<b>Système gastro-intestinal et foie</b>	<b>15</b>
<b>Peau et annexes</b>	<b>6</b>
<b>Métabolisme – système endocrinien</b>	<b>2</b>
<b>Fausses-couches</b>	<b>4</b>
<b>Autres</b>	<b>15</b>

Les cas de décès font suite à sept suicides, trois infarctus du myocarde, une suspicion d'infarctus mésentérique et une mort subite.

Concernant les troubles psychiatriques graves, ceux-ci comportaient essentiellement des idées et des comportements suicidaires. Les délais de survenue de ces troubles sont variables et se répartissent tout au long du traitement. Seuls quelques cas sont survenus après l'arrêt du traitement. Lorsque l'information est précisée dans le formulaire de notification, l'évolution est favorable à l'arrêt du traitement. La plupart des patients ayant développé des troubles psychiatriques graves ne présentaient pas d'antécédents psychiatriques connus avant la prise de Champix®. Plus de 50 % des patients avait totalement arrêté ou fortement diminué leur consommation de tabac au moment de la survenue des effets indésirables.

Ces données ne permettent pas de mettre en évidence de facteur de risque d'un comportement suicidaire.

#### Synthèse des cas non graves

Au 31 mars 2008, 1 567 cas non graves (issus des CRPVs, du laboratoire ou de la requalification des cas graves du laboratoire) ont été analysés. Ces notifications rapportent environ 4 500 effets indésirables dont :

- 21 % d'effets indésirables gastro-intestinaux,
- 17 % d'effets indésirables psychiatriques,
- 9 % d'effets indésirables neurologiques,
- 9 % d'effets indésirables généraux,
- 3 % d'effets indésirables cutanés,
- 2,5 % d'effets indésirables musculaires ou ostéo-articulaires.

#### Suspensions de sevrage

Parmi les cas rapportés, 27 peuvent évoquer des « manifestations d'arrêt » ou des « sevrages » après l'arrêt du CHAMPIX®. Il s'agit le plus souvent de manifestations psychiatriques, parfois digestives. Parmi ces observations, 9 sont graves et 18 non graves.

#### Suspensions d'interaction médicamenteuse

Huit observations mentionnent une suspicion d'« interaction » médicamenteuse : un cas avec la pravastatine (myalgies et augmentation CPK), 2 cas avec la buprénorphine (1 sevrage aux opiacés, 1 dépression), 1 cas avec la paroxétine (dépression), 3 cas avec les AVK (augmentation de l'INR) et 1 cas avec un produit pour les cheveux contenant de l'ammoniaque (brûlure du cuir chevelu).

A ces observations peuvent s'ajouter 2 autres cas, concernant des patients sous lithium décompensant leur psychose maniacodépressive à l'adjonction de CHAMPIX®.

Néanmoins, toutes ces observations sont insuffisamment documentées pour évaluer précisément le rôle du CHAMPIX®.

#### Taux de notification

Au cours de la période considérée (jusqu'au 31 mars 2008), il a été estimé, à partir du nombre de boîtes vendues, que 468 086 patients ont été exposés à la varénicline. Ainsi, le taux de notification des cas graves jusqu'au 31 mars 2008 est de 3,7/10 000 ; le taux de notification des effets psychiatriques graves est de 1,96/10 000 et le taux de notification des suicides est de 0,15/10 000<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> En France, en 1999, l'incidence annuelle des décès par suicide chez les 20 – 64 ans a été estimée à 2/10 000 (données INSERM)

#### **4 – Discussion et conclusions du rapporteur**

Au 31 mars 2008, les effets psychiatriques représentent un peu plus de la moitié des effets graves notifiés sous Champix® en France. Dans 80 % de ces cas, il s'agit de manifestations suicidaires (idées suicidaires, tentatives de suicides et suicides). La notification de ces cas a été probablement largement stimulée par le communiqué de presse de l'Afssaps du 17 décembre mettant en garde sur le risque de dépression, d'idées suicidaires et de tentatives de suicide.

Cependant, en raison des informations manquantes, les données recueillies dans ce suivi national ne permettent pas de distinguer précisément le rôle du sevrage tabagique par rapport à celui du Champix® dans la survenue de ces manifestations. Les antécédents personnels psychiatriques connus ne semblent pas constituer un facteur de risque important dans leur survenue.

Hormis les effets psychiatriques, il n'existe pas de signal particulier portant sur les autres classes organe.

#### **5 – Conclusions du Comité technique de Pharmacovigilance**

Le bilan à 1 an (au 31 janvier 2008) du suivi national de CHAMPIX® a été présenté au comité technique de Pharmacovigilance du 6 mai dernier. Les résultats de ce bilan étaient conformes au profil de sécurité d'emploi attendu et ne révélaient pas la survenue d'effets indésirables inattendus majeurs. Le profil de sécurité d'emploi du CHAMPIX®, concernant les effets psychiatriques pendant la première année de commercialisation, apparaît proche de celui qui avait été observé lors du suivi national de la spécialité ZYBAN®.

Compte-tenu du contexte d'utilisation, il est néanmoins difficile de faire la part de la responsabilité du CHAMPIX® par rapport à celle liée à la consommation de tabac ou au sevrage tabagique, notamment dans la survenue des effets cardiovasculaires et des effets neuropsychiatriques.

#### **6 – Données présentées par le laboratoire Pfizer**

Les laboratoires Pfizer ont présenté des données de prescriptions et d'utilisation révélant que :

- plus de 95 % des prescripteurs sont des médecins généralistes,
- environ 56 % des patients traités sont des hommes et 44 % sont des femmes,
- l'âge moyen des patients traités est 43,8 ans et environ  $\frac{3}{4}$  des patients ont entre 35 et 64 ans,
- la durée moyenne de traitement est comprise entre 45 et 60 jours.

Les résultats d'une nouvelle étude d'utilisation incluant 250 patients, notamment des données sur la durée moyenne de traitement, les raisons d'arrêt, le nombre de cures, les traitements concomitants pour le sevrage tabagique, sont attendus pour septembre 2008.

Par ailleurs, Pfizer a rappelé les différentes modifications de RCP et de notice introduites depuis l'obtention de l'AMM à propos des infarctus du myocarde et des troubles psychiatriques. Le laboratoire a également informé la Commission nationale de pharmacovigilance des prochaines étapes réglementaires européennes, concernant, notamment, les troubles psychiatriques (modifications du RCP et de la notice adoptées en juin par les autorités européennes) et les convulsions (pour les convulsions, aucune modification du RCP n'a été retenue par le CHMP).

#### **7 – Discussion de la Commission nationale de pharmacovigilance**

Les résultats du bilan à 14 mois du suivi national de CHAMPIX® sont conformes au profil de sécurité d'emploi attendu et ne révèlent pas la survenue d'effets indésirables inattendus majeurs. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des troubles gastro-intestinaux et des troubles psychiatriques. Douze décès ont été rapportés (dont 7 cas de suicide). Néanmoins, aucun lien n'a pu être établi avec la prise de Champix®.

Compte-tenu du contexte d'utilisation, il est difficile d'attribuer la survenue des effets cardiovasculaires et des effets neuropsychiatriques au CHAMPIX® ou à la consommation de tabac ou au sevrage tabagique.

Concernant les troubles psychiatriques graves, les données disponibles ne permettent pas de mettre en évidence de facteur de risque de comportement suicidaire.

Par ailleurs, les données issues des Centres Anti-Poisons (CAP) montrent que le Champix® est rarement incriminé dans les cas d'intoxication aiguë.

## 8 – Conclusions de la Commission nationale de pharmacovigilance

Des modifications du RCP et de la notice visant à renforcer l'information sur le risque d'idées et de comportements suicidaires viennent d'être adoptées par les autorités européennes. L'Afssaps prévoit de communiquer prochainement sur ces modifications de RCP/notice et de diffuser les données françaises de pharmacovigilance à 14 mois de commercialisation.

La commission propose que le suivi national de pharmacovigilance de Champix® soit maintenu.

Un nouveau point devra être présenté aux membres de la Commission nationale d'ici la fin de l'année, afin de faire un bilan des nouvelles données françaises de pharmacovigilance, d'évaluer l'impact de la communication par l'Afssaps et d'obtenir les résultats de la prochaine étude d'utilisation prévue par les laboratoires Pfizer.

***Note post-Commission Nationale : le communiqué de presse a été diffusé sur le site de l'Afssaps le 8 juillet 2008.***

### **III - SUIVI NATIONAL D'ACOMPLIA® (RIMONABANT), BILAN APRES 1 AN DE COMMERCIALISATION : MARS 2007- MARS 2008.**

#### **1 – Introduction**

Nom commercial	ACOMPLIA®
DCI	Rimonabant
Forme pharmaceutique	Comprimé pelliculé 20 mg
Classe pharmacologique	Inhibiteur sélectif des récepteurs CB1
Procédure d'enregistrement	Européenne centralisée (Suède)
Titulaire de l'AMM	Sanofi Aventis

CRPV rapporteur : Grenoble

AMM : 19 juin 2006

Date de Commercialisation en France : 23 mars 2007

Commercialisation dans 31 pays dont 20 pays en Europe.

Le rimonabant agit en bloquant les récepteurs cannabinoïdes CB1 au niveau du cerveau, des tissus adipeux et du foie. En bloquant ces récepteurs, le rimonabant régule la prise alimentaire et le stockage lipidique.

Acomplia® est indiqué dans le traitement des sujets obèses (IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>) ou en surpoids (IMC > 27 Kg/m<sup>2</sup>) avec des facteurs de risque associés, tels qu'un diabète de type 2 ou une dyslipidémie, en association à un régime hypocalorique et à l'exercice physique. La posologie recommandée est d'un comprimé de 20 mg par jour.

Acomplia® est un médicament d'exception, délivré uniquement sur ordonnance. Il n'est remboursé qu'en association à un traitement antidiabétique oral, chez les patients obèses (IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>) et diabétiques de type 2, insuffisamment contrôlés par une monothérapie par metformine ou par sulfamide, et dont l'HbA1c est comprise entre 6.5% et 10%.

Sa commercialisation s'est accompagnée d'un plan de gestion des risques détaillé dans la fiche PGR disponible sur le site de l'Afssaps ([www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)).

#### ***Historique***

Les deux premiers PSUR d'Acomplia® couvrent respectivement les périodes de juin à décembre 2006 et de décembre 2006 à juin 2007.

A la suite d'une première réévaluation des données de sécurité, une lettre a été adressée aux professionnels en juillet 2007 contre-indiquant le rimonabant en cas de dépression caractérisée en cours et/ou chez des patients traités par des antidépresseurs. L'arrêt du rimonabant en cas de survenue d'une dépression est alors préconisé.

Le 3ème PSUR soumis couvre la période de juin 2007 à décembre 2007.

En juin 2008, une variation de type 2 relative à la surveillance du risque de dépression chez tous les patients pendant les 1ers mois de traitement a été déposée à l'agence européenne.

#### **2 – Suivi national de pharmacovigilance : depuis la commercialisation au 31 mars 2008**

##### **2-1- Méthodologie**

La Banque Nationale de Pharmacovigilance a été interrogée sur l'ensemble des effets indésirables (EI) notifiés avec Acomplia®.

Les cas du laboratoire ont été analysés à partir de différents supports : les line-listings mensuels, les fiches CIOMS des cas graves, et les synthèses trimestrielles par système organe classe.

Une veille bibliographique portant sur les résultats des essais cliniques, les cases reports, et les résultats obtenus en pharmacologie fondamentale a également été réalisée.

## 2-2 – Résultats

### Données d'exposition

Le nombre de boîtes vendues au 31/03 est de 514 000 avec environ 160 000 patients traités pour une durée moyenne de traitement de 3,2 mois (donnée *Pharmaccess*, janvier 2008).

A noter que 266 000 patients étaient exposés en Europe fin février 2008 pour 454 669 patients exposés dans le monde fin novembre 2007.

L'âge moyen des patients est de 58 ans avec un sex ratio de 1.

95% des prescriptions respectent l'AMM européenne puisque seulement 4% des patients présentaient un BMI inférieur à 27 et 0,8% avaient un BMI compris entre 27 et 30 sans facteur de risque.

61% des patients présentaient un diabète de type 2.

### Nombre de cas d'effets indésirables en France au 31/3/2008

Les EI surviennent principalement dans les trois premiers mois de traitement.

	Labo Patients	Labo Professionnels	CRPV	Total
<b>Graves</b>	12	222 (dont 22 cas CRPV) Soit 200	38	250
<b>Non graves</b>	148	638	112	898
<b>Total</b>	160	860 (dont 22 cas CRPV) Soit 838	150	1148

### Les troubles psychiatriques

Sont observés par ordre décroissant : des troubles dépressifs et des troubles suicidaires, des troubles anxieux, des comportements agressifs, des troubles psychotiques et des troubles cognitifs

a- Les troubles dépressifs :

L'estimation du nombre de cas graves a été réalisée à partir du nombre total des cas en appliquant le pourcentage de gravité issus de la base nationale (47%) et du PSUR (45%).

	Labo	CRPV	Total
<b>Grave</b>	[130-136] 45-47%	10 47 %	[140-146]
<b>Non grave</b>	[153-159] 55-53%	21 53%	[174-180]
<b>Total</b>	289	31	314

Les patients peuvent présenter plusieurs troubles dépressifs et des troubles dépressifs en association avec des troubles plus importants portant sur d'autres classes organe. Sur les 314 cas rapportés, il y avait 732 effets indésirables dépressifs dont 323 graves.

Analyse des cas de la base nationale	Analyse des cas dans le dernier rapport de tolérance international (PSUR)
<p>Sex ratio</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Femmes : 60%, Hommes 40%,</li> <li>● Age moyen 50 ans, médian 52</li> </ul> <p>ATCD de dépression :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Oui : 12%</b></li> <li>● Non : 60%</li> <li>● Inconnu : 28%</li> </ul> <p>Ttt concomitant par AD</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Oui : 4%</b></li> <li>● Non : 88%</li> <li>● Inconnu : 8%</li> </ul> <p>Délai d'apparition :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>&lt; 8 jours : 36%</b></li> <li>● <b>8 jours &lt; D &lt; 1 mois : 28%</b></li> <li>● 1 mois &lt; D &lt; 6 mois : 32%</li> <li>● Inconnu 4%</li> </ul> <p>Délai de régression à l'arrêt</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Moins de 15 jours : 20%</li> <li>● 15 jours &lt; D &lt; 3 mois : 16%</li> <li>● Amélioration dans un délai inconnu : 36%</li> <li>● Evolution inconnue: 24%</li> <li>● Absence d'amélioration 4%</li> </ul>	<p>Sex ratio</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Femmes : 55%, hommes 45%</li> <li>● Age moyen : 52 ans</li> </ul> <p>ATCD :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Dépression ou TS : 10.2%</b></li> <li>● Autre troubles psychiatrique : 3.2%</li> </ul> <p>Trouble psychiatrique concomitant : 18%( dont 5,8% de dépression)</p> <p>Ttt concomitant par AD</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Oui : 5.8%</b></li> </ul> <p>Délai d'apparition :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>&lt; 8 jours : 16%</b></li> <li>● <b>8 jours &lt; D &lt; 1mois : 26%</b></li> <li>● 1 mois &lt; D &lt; 6 mois : 23%</li> <li>● Inconnu 31%</li> </ul> <p>Délai de régression à l'arrêt non analysé</p>

ATCD : antécédent, AD : antidépresseur

Dans environ 2/3 des cas, il n'y a pas d'argument en faveur d'une dépression sous-jacente puisque les patients ne présentaient pas d'antécédents et n'avaient pas de traitement concomitant par antidépresseur. De plus, les délais d'apparition et de régression des symptômes évoquent une étiologie médicamenteuse. La contre-indication chez les patients dépressifs ou les patients traités par antidépresseurs doit être maintenue.

A noter qu'une analyse menée par la CNAMTS sur le mois de novembre 2007 dans plusieurs régions françaises a montré que 9 % des cas présentaient une co-prescription rimonabant / antidépresseurs, contre 4% notifiés dans la base nationale de pharmacovigilance.

#### b- Les troubles suicidaires

Ont été observés par ordre décroissant :

- 54 idées suicidaires
- 13 tentatives de suicide dont 9 cas depuis janvier
- 2 suicides

L'analyse des PSUR montre :

- une fréquence qui augmente de 1,5 à 3,8 cas pour 10 000 patients traités
- une survenue dès le premier mois dans 69% des cas et dans les trois premiers mois dans 82% des cas
- lorsque le délai est connu, 72% des gestes suicidaires surviennent dans le premier mois
- la présence d'ATCD psychiatriques personnels (17% des cas), d'une pathologie psychiatrique en cours (26% des cas) et d'ATCD psychiatriques familiaux (12% des cas)

c- Les troubles anxieux :

17 cas sont enregistrés dans la BNPV

115 cas proviennent des données du laboratoire

Des variantes cliniques sont notifiées : un syndrome anxio-dépressif dans la majorité des cas, une attaque de panique dans 18 cas, et des panique-terreurs nocturnes dans 8 cas.

L'analyse du PSUR montre :

- une fréquence qui augmente de 10.5 à 12.4 cas pour 10 000 patients traités
- 4.5% de cas d'attaque de panique
- 69% des cas sont liés à un trouble dépressif, psychotique ou à un trouble du sommeil (type terreur nocturne)

### 2-3- Analyse de la littérature

→ *Etude Stradivarius*<sup>1-2</sup> - JAMA Avril 2008

L'objectif de cette étude, dont le promoteur est le laboratoire Sanofi Aventis, était l'évaluation de la progression du volume de la plaque d'athérome à l'échographie et du syndrome métabolique sur 18 mois. Le recrutement des patients a été effectué entre décembre 2004 et décembre 2005. Cette étude n'est pas conçue pour détecter spécifiquement les EI psychiatriques (amendement au protocole par l'utilisation de questionnaires neuropsychiatriques spécifiques).

Cependant les résultats de cette étude ont permis de confirmer le risque de complications psychiatriques, avec en termes de tolérance :

- Des EI psychiatriques de 43.4% versus 28.4% placebo (p<0.01). Ce pourcentage très élevé est lié à une non sélection des patients, reflétant ainsi le risque en clinique «courante»
- La survenue d'une dépression dans 4.7 % des cas versus 3.8 % (p=0.02) ; la méta-analyse de Christensen sur les 4 études RIO montre 2.4 % versus 1.1%
- 1 suicide dans le bras rimonabant comportant 422 sujets (p=0.5)
- 1 TS dans le bras placebo (p=0.5)

En termes de bénéfices :

- Il n'y avait pas d'effet sur la progression athéromateuse
- La perte de poids était de 4.3kg et la perte de circonférence abdominale de 4.5 cm
- Les auteurs évoquent une probable mauvaise adhérence aux règles hygiéno-diététiques en raison d'EI psychiatriques fréquents

→ *Rio Europe à 2 ans*

L'objectif primaire de cette étude est l'évaluation de la perte de poids et la stabilité du poids sur une période d'un an. L'objectif secondaire est l'évaluation de l'effet d'Acomplia® sur la perte de poids, la stabilité du poids, l'hypertension et la dyslipidémie sur une période de deux ans.

Les sujets ayant des antécédents de troubles psychiatriques ont été exclus. 60 % des patients initialement traités poursuivent le traitement au-delà de la 1ère année, versus 55% pour le placebo.

---

<sup>1</sup>Effect of Rimonabant on Progression of atherosclerosis in patients with abdominal obesity and coronary artery disease : the STRADIVARIUS randomized controlled trial, Steven E.Nissen, Stephen J. Nicholls, Kathy Wolski, et al.. JAMA. 2008. 299 (13): 1547-1560. (doi: 10.1001/jama.299.13.1547)

<sup>2</sup> The Hope and Fear of Rimonabant, John S. Rumsfeld; Brahmajee K. Nallamothu JAMA 2008. 299(13):1601-1602. (doi:10.1001/jama.299.13.1601).

	Troubles psychiatriques	Arrêt de ttt pour tr. dépressif
	R20 vs placebo	R20 vs placebo
<b>Au cours de la 1ère année</b>	23.7% vs 14.8%	4.3% vs 3.2% ( $\Delta$ 34%)
<b>Au cours de la 2ème année</b>	9.9% vs 8.3%	1.1% vs 0.6% ( $\Delta$ 83%)
<b>1ère et 2ème année</b>	27% vs 17.7%	5% vs 3.5% ( $\Delta$ 42%)
<b>Evolution au cours de la 2ème année</b>	3.3% vs 2.9%	0.7% vs 0.3% ( $\Delta$ 133%)

L'arrêt de traitement en raison des troubles dépressifs est observé surtout pendant la 1ère année de traitement.

#### 2-4- Limites de l'analyse des cas

Un grand nombre de cas est déclaré via le réseau de la visite médicale. Ces cas peuvent être insuffisamment documentés. Ainsi, la date de survenue est précisée dans 70% des cas.

De plus, MedDRA ne permet pas une extraction simple des troubles psychiatriques. En effet, avant la sortie du produit, une requête standard a été définie par l'EMA pour les troubles dépressifs (40 termes).

#### 3 – Mesures européennes :

Les données recueillies en France sont conformes aux données observées au niveau européen. Les mesures suivantes ont été adoptées en juin dernier en accord avec l'EMA :

- **Ajout dans la section 4.4 du RCP** : monitoring des effets psychiatriques chez tous les patients (présentant des facteurs de risque ou non), pendant les 3 premiers mois, et **dans la section 4.8 ajout des effets indésirables suivants** : hypoglycémie, convulsions, troubles de l'attention, tremblement, délire, paranoïa, rash cutané, céphalées, douleurs abdominales.
- **Dans le PSUR, poursuite du monitoring** des troubles psychiatriques (risque suicidaire, agressivité, anxiété, confusion, effets sur la libido), des troubles neurologiques (vertiges, douleurs), des troubles généraux (sevrage, syncopes), des troubles musculaires / rhabdomyolyse, de la vision floue, des douleurs abdominales, des troubles hépatiques et des réactions allergiques.
- **Une lettre aux professionnels de santé relative aux modalités de surveillance du risque de dépression « surveillance du risque de dépression chez tous les patients pendant les 1ers mois » à paraître**

#### 4- Propositions du rapporteur

Le rapporteur propose :

- Un renforcement de l'information en préconisant une surveillance du risque de syndrome dépressif pendant toute la durée du traitement.
- La publication des cas de la base nationale de pharmacovigilance et la prise en compte des données d'utilisation de la CNAMTS.
- La poursuite de la surveillance des troubles dépressifs.

## DONNEES DU RESEAU DES CENTRES ANTI-POISONS / TOXICOVIGILANCE (CAP/TV) :

Le premier bilan des données recueillies par le système national des CAP/TV comprennent 35 dossiers mentionnant la présence de rimonabant. 28 cas correspondaient à une exposition sans symptôme et 19 étaient symptomatiques.

Les cas symptomatiques sont résumés dans le tableau 1. Ces observations sont stratifiées selon la présence ou non d'autres agents associés, les circonstances et la classe d'âge.

**Tableau 1. Résumés des observations de cas d'exposition symptomatique au rimonabant**

	<b>circ.</b>	<b>âge</b>	<b>quant.</b>	<b>symptômes</b>
<b>Seul</b>				
Acc.	1-4 ans		1	vomissement
			8	somnolence, obnubilation, vomissement
	20-29 ans	inc.		asthénie, vomissement
	30-39 ans		1	douleur abdominale
	40-49 ans		1	douleur abdominale
			1	PCB
			1	tremblement, tr. sommeil
AT	50-59 ans	modéré		céphalée, paresthésie
			2	céphalée, nausée, tremblement, vertiges
	60-69 ans		1	myalgie
			1	vomissement, douleur abdominale, somnolence, vertige
	inc.		1	angoisse, malaise, autres
			1	malaise vertiges
ET	60-69 ans		2	acouphène, confusion, tr. mémoire
			3	céphalée, asthénie
<b>Associé</b>				
alprazolam 0,75 mg	Acc.	4 ans	?	céphalée, somnolence, ataxie, troubles équilibre
metformine + glibenclamide	AT	60 ans	inc.	nausée, vertiges
metformine	inc.	50-59 ans	inc.	acidose métabolique IRA, rhabdomyolyse
bromazépam	TS	60-69 ans	inc.	coma

circ. : circonstances ; quant. : quantité ; acc. : accidentelle ; AT : accident thérapeutique ; ET : erreur thérapeutique ; inc. : inconnue

Au total, les doses ingérées ne sont pas importantes, au maximum 8 comprimés chez un enfant. Deux tentatives de suicide sont rapportées, dont l'une est asymptomatique et l'autre est associée à une prise de bromazépam. Le suivi du recueil prospectif des cas est maintenu.

### Discussion de la commission nationale de pharmacovigilance:

En complément des essais à 5 et 20 mg du dossier d'AMM, un essai clinique à 10 mg de rimonabant permettrait d'évaluer la dose dépendance de l'effet dépressogène.

Un membre de la commission s'étonne que la durée moyenne de traitement soit si courte, pour un traitement qui se conçoit au long cours. La commercialisation étant encore récente, les nouvelles introductions de traitement baissent artificiellement la durée moyenne. Cette durée n'est cependant pas beaucoup plus importante au Royaume-Uni où le produit est sur le marché depuis 2 ans. A noter que la durée moyenne de traitements des autres spécialités destinées à la réduction pondérale est d'environ 3 mois.

Un autre membre propose que les associations de patients participent à la notification des effets indésirables.

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

La commission propose que les suivis nationaux de pharmacovigilance et de toxicovigilance soient maintenus. Par ailleurs, l'Afssaps doit solliciter la CNAMTS pour obtenir des précisions sur les données de prescription du rimonabant avec des antidépresseurs.

La commission a été informée que ce dossier sera rediscuté au niveau européen à la lumière des conclusions du groupe *ad hoc* qui s'est réuni à la demande du CHMP, ainsi que des résultats définitifs de l'étude STRADIVARIUS et des études épidémiologiques à partir de la base de données THIN.

***Note post-Commission Nationale : La lettre aux professionnels de santé a été envoyée dès le 11 juillet 2008.***

#### **IV - SUIVI NATIONAL RELATIF A LA SECURITE D'EMPLOI DE LA SPECIALITE EZETROL® (EZETIMIBE) ET INEGY® (SIMVASTATINE+ EZETIMIBE)**

Nom commercial	EZETROL®/ INEGY®
DCI	ézétimibe / ézétimibe + simvastatine
Forme pharmaceutique	comprimé
Procédure d'enregistrement	Reconnaissance Mutuelle
Titulaire d'AMM	MSD/ SCHERING PLOUGH

Le CRPV de l'HEGP a présenté les données du suivi national de pharmacovigilance des spécialités Ezetrol® (ézétimibe) et Inegy® (simvastatine+ ézétimibe) dont les autorisations de mise sur le marché sont détenues par les laboratoires MSD et Schering-Plough.

#### **1- EZETROL®**

L'ézétimibe a été enregistré en Europe via une procédure de Reconnaissance Mutuelle (Allemagne : état membre de référence) en 2003. Il est commercialisé en France depuis Janvier 2005. Le suivi national a été mis en place dès sa commercialisation en France. Ce suivi avait déjà fait l'objet d'une présentation au CTPV du 6 décembre 2005, avec la synthèse des données internationales (PSUR 1 à 5) et des données françaises entre janvier 2005 et octobre 2005.

L'ézétimibe appartient à une nouvelle classe d'hypolipémiants qui inhibent de façon sélective l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols apparentés sans conséquences sur l'absorption des vitamines liposolubles, des triglycérides et des acides biliaires. Un seul dosage est commercialisé. L'ézétimibe est indiqué dans :

- l'hypercholestérolémie primaire :
  - en association à une statine, comme traitement adjuvant au régime chez les patients atteints d'une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) non contrôlés de façon appropriée par la statine seule,
  - en monothérapie, comme traitement adjuvant au régime chez les patients atteints d'une hypercholestérolémie primaire pour lesquels un traitement par statine est inapproprié ou est mal toléré,
- l'hypercholestérolémie familiale homozygote : en association avec une statine, comme traitement adjuvant au régime,
- la sitostérolémie homozygote : indiqué comme traitement adjuvant au régime.

#### **Recommandations particulières :**

La posologie est d'un comprimé à 10 mg par jour. Ezetrol® n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 10 ans (absence de données cliniques) ainsi que chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère (score de Child Pugh  $\geq 7$ ).

Absence d'ajustement thérapeutique chez le sujet âgé et chez l'insuffisant rénal.

#### **Données Nationales de Pharmacovigilance**

Toutes les observations d'effets indésirables notifiées avec ézétimibe aux CRPV et au laboratoire MSD sur la période du 10 Janvier 2005 au 31 janvier 2008 ont été analysées. Ont été exclus 52 dossiers/693 (7.5%) en raison de la poursuite (ou reprise) du traitement sans réapparition de l'effet, ou d'un autre diagnostic.

Au total 641 observations ont été retenues dont 79 ont été rapportées par des patients. Dans 60% des cas, il s'agit de patients de sexe masculin. L'âge moyen est de 61 ans. Environ 55% des patients (353/641) étaient intolérants aux statines, et dans 24% des cas une statine était associée au traitement.

10% des dossiers présentaient un critère de gravité, avec quatre décès dont trois d'origine cardiovasculaire. Les effets les plus fréquemment rapportés sont ostéomusculaires (318 patients), principalement des myalgies et des augmentations des CPK. Ces effets concernent des hommes à 66%, âgés en moyenne de 60 ans. 58% des patients présentaient une intolérance aux statines.

Lorsqu'il est connu, le délai de survenue de l'effet par rapport au début du traitement est de 4.4 semaines dans 50% des cas (dans 15% des cas ce délai est inférieur à une semaine et dans 35% des cas supérieur à 9 semaines).

Dans sept cas, les CPK étaient supérieures à >10N. Il s'agit de deux patientes VIH+ et de cinq patients présentant d'autres facteurs favorisants tels qu'une insuffisance rénale, une hypothyroïdie, un traitement concomitant par pioglitazone et rosuvastatine. Le délai moyen de survenue est de 6.4 mois [3-13].

Les autres effets rapportés sont :

- des atteintes tendineuses (12 cas dont 7 chez des patients intolérants aux statines).
- trois pancréatites aiguës
- des anomalies hépatiques d'ordre biologique (67 cas) et trois coliques hépatiques
- angioedème et œdème du visage (21 cas)
- des cas d'interactions médicamenteuses avec des AVK (2 cas)
- des atteintes pulmonaires interstitielles peu documentées et/ou autres produits suspects (3 cas).

### **Conclusions du rapporteur**

Le profil de tolérance d'ézétimibe n'a pas mis en évidence d'élément nouveau par rapport aux données internationales et à celles du premier bilan présenté en 2006.

Les effets indésirables observés sont en grande majorité des effets non graves. Aucun effet inattendu n'est rapporté. Environ 55% des patients avaient un antécédent (ATCD) documenté d'intolérance aux statines répondant à une des indications. Parmi les patients ayant présenté un effet indésirable musculaire, 58% avaient un ATCD d'intolérance aux statines.

## **2- INEGY®**

Inegy® a été enregistré en Europe selon une procédure de reconnaissance mutuelle (Allemagne : état membre de référence) en 2004 et est commercialisé en France depuis janvier 2006. Le suivi national initialement mis en place pour Ezetrol® a été élargi à l'association ézétimibe/simvastatine.

Deux dosages sont commercialisés en France (10/20mg ; 10/40mg). Inegy® est indiqué, comme traitement adjuvant au régime, dans :

- l'hypercholestérolémie primaire ou une dyslipidémie mixte chez les patients non contrôlés de façon appropriée par une statine seule, et chez les patients recevant déjà une statine et de l'ézétimibe.
- L'hypercholestérolémie familiale homozygote.

### **Recommandations particulières**

La posologie est d'un comprimé par jour (10/20 mg ou 10/40 mg). Inegy® n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent, ainsi que chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère (score de Child Pugh  $\geq$  7). Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30ml/min), des posologies supérieures à 10/10mg par jour devront être débutées avec précaution.

### **Données Nationales de Pharmacovigilance**

Toutes les observations d'effets indésirables rapportées avec Inegy® sur la période du 1<sup>er</sup> Janvier 2006 au 31 janvier 2008 ont été analysées.

Au total, 194 cas ont été retenus dont 28 rapportés par les patients.

Dans 59% des cas, il s'agit de patients de sexe masculin. L'âge moyen est de 62 ans [20-85]. Dans environ 23% des cas, Inegy® a remplacé un traitement initial par statine, et dans 5% il a remplacé une bithérapie par statine et ézétimibe. Dans 17.5% des cas, les patients étaient intolérants aux statines.

13% des dossiers présentaient un critère de gravité dont un décès (rôle douteux du médicament, dossier peu documenté). Les effets les plus fréquemment rapportés sont ostéomusculaires, principalement des myalgies et des augmentations des CPK. Ils concernent principalement des hommes (66%), âgés en moyenne de 62 ans. Six cas sont graves dont 3 rhabdomyolyses (avec dans un cas une interaction avec la ciclosporine).

Les autres effets rapportés sont :

- des atteintes tendineuses (3 cas),
- quatre pancréatites aiguës survenant après 6 mois de traitement en moyenne [3.5-10]
- anomalies hépatiques d'ordre biologique 23 cas (dont 5 cas graves).
- angioedème et œdème du visage
- atteintes hématologiques : trois thrombopénies dont l'imputabilité était douteuse.

### **Données de la littérature (interrogation Pubmed avec les mots clés ézetimibe, case report, adverse effect)**

Au total, 19 références concernant la survenue d'effets indésirables ont été rapportées depuis 2004. Dix publications décrivent des atteintes ostéomusculaires chez 29 patients (deux atteintes sévères avec CPK>100N où l'ézetimibe était associé à une statine) et trois décrivent une atteinte hépatique avec un bilan étiologique négatif et une évolution favorable à l'arrêt de l'ézetimibe. Les autres effets rapportés sont une hyperlipidémie, une atteinte mixte musculaire et hépatique chez un patient VIH+ transplanté, une pancréatite aiguë, un angio-œdème, une rupture tendineuse et une thrombocytopénie.

### **Conclusions du rapporteur**

Pour Inegy®, il s'agit du premier bilan des données de tolérance en France. Ces données ne mettent pas en évidence de signal particulier puisque la majorité des effets observés sont connus et listés dans le résumé des caractéristiques du produit.

La proportion d'effets ostéomusculaires rapportés avec Inegy® est inférieure à celle observée avec l'ézetimibe seul, ce qui est surprenant dans la mesure où l'association avec la simvastatine aurait pu entraîner une augmentation du nombre d'effets musculaires. Deux explications peuvent être envisagées : i) une sous-notification des effets musculaires sous Inegy®, les médecins les imputant à la statine et ne les déclarant pas, ii) une diminution de la notification liée à la connaissance du profil de tolérance de l'ézetimibe.

### **3- Conclusions générales :**

Compte-tenu des résultats présentés, et en l'absence de signal particulier avec les spécialités Ezetrol® et Inegy®, le CRPV de l'HGEGP propose de clore le suivi national.

Le rapporteur propose également d'annoncer la fin du suivi national de ces deux spécialités par un communiqué de presse.

### **4-Discussion :**

La discussion a porté essentiellement sur les atteintes musculaires et leurs délais de survenue. Ce délai est précisé pour les cas rapportés avec Ezetrol® seul (en moyenne 4,4 semaines). La discussion a également porté sur les atteintes hépatiques et le rapporteur a précisé qu'il s'agissait surtout d'atteintes biologiques asymptomatiques (augmentation des transaminases).

Le rapporteur a souhaité souligner la qualité du travail réalisé et l'éthique du service de pharmacovigilance du laboratoire ayant permis des échanges fructueux durant toute la période de ce suivi national.

### **5- Conclusions de la Commission Nationale :**

Après discussion, les membres de la commission nationale de pharmacovigilance ont répondu par vote à main levée à la proposition du rapporteur d'arrêter le suivi national de ces deux spécialités.

Résultats du vote :

- favorable à l'arrêt du suivi = 25
- défavorable = 0
- abstention = 0

La commission nationale de pharmacovigilance propose de clore le suivi national d'Ezetrol® et d'Inegy®.

Bien entendu, en cas de signal d'effet nouveau ou inattendu (nature, fréquence, sévérité), la nécessité de remettre en place un suivi national devra être examinée.

## **V - ENQUETE OFFICIELLE RELATIVE A L'ACIDE ALENDRONIQUE (PRINCEPS ET GENERIQUES) : SYNTHESE DES EFFETS INDESIRABLES DIGESTIFS ORGANIQUES EFFECTUEE DANS LE CADRE DU PLAN DE MINIMISATION DES RISQUES**

Le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Limoges a présenté les données de l'enquête officielle relative aux effets indésirables digestifs des spécialités à base d'acide alendronique (princeps et génériques). Cette enquête avait été mise en place en juin 2006 en accompagnement du plan de minimisation des risques afin d'évaluer une éventuelle différence de risque entre le princeps et les génériques.

L'acide alendronique est un aminobiphosphonate commercialisé en France depuis 1997 et indiqué dans le traitement de l'ostéoporose. Il possède une toxicité intrinsèque digestive, plus particulièrement œsophagienne, essentiellement liée aux conditions de prise du médicament.

Les premiers génériques de l'acide alendronique ont obtenu leur AMM à partir de novembre 2005. Le laboratoire MSD avait déposé un recours à la suite d'une étude in vitro qui tendait à montrer une toxicité œsophagienne plus importante avec les génériques qu'avec le princeps. Un plan de gestion des risques avait alors été mis en place afin de limiter le risque des effets indésirables œsophagiens pouvant éventuellement survenir après commercialisation des différents génériques.

### **Méthode**

Cette enquête regroupe les effets indésirables survenus au niveau international entre les mois de mai et de décembre 2006 ainsi que les cas français déclarés entre les mois de mai 2006 et de décembre 2007.

### **Résultats de l'analyse**

Cent trente trois observations ont été retenues (sur 2000 signalements reçus) : 129 proviennent des différents laboratoires et 4 sont issues de la base nationale de pharmacovigilance. Parmi ces observations, 125 concernent le laboratoire princeps (dont les 4 observations provenant des CRPV), 4 concernent le laboratoire ARROW, 3 le laboratoire TEVA et 1 le laboratoire MERCK.

Seulement 15 observations sont françaises.

La moyenne d'âge de la population traitée était 71 ans, essentiellement des femmes (20 femmes pour 1 homme). L'indication principale était l'ostéoporose. Dans 67% des observations, le dosage utilisé était 70 mg en une prise hebdomadaire.

Parmi ces 133 observations :

- 38 impliquaient la sphère buccale (12 ulcérations buccales, 3 atteintes gingivales, 8 stomatites, 15 dysphagies) dont 8 cas de non respect des conditions d'administration.
- 32 cas d'atteinte œsophagienne (8 ulcères œsophagiens, 11 œsophagites, 5 hémorragies, 2 perforations œsophagiennes dont 1 décès, 1 sténose œsophagienne, 3 spasmes œsophagiens, 1 pyrosis, 1 divers) dont 5 cas de non respect des conditions d'administration.
- 33 cas d'atteinte gastrique (5 ulcères gastriques, 18 gastrites, 10 hémorragies)
- 9 cas d'atteinte intestinale (3 hémorragies, 4 ulcérations, 1 incontinence fécale, 1 colite)
- 21 cas d'atteintes diverses (16 hémorragies, 5 autres dont deux décès)

Dans la plupart des cas, l'évolution était favorable (58% de guérison). Parmi ces 133 cas graves, 3 décès ont été signalés : 1 à la suite d'une perforation œsophagienne survenue 3 ans après la première prise d'acide alendronique, 1 cas d'hématémèse et méléna survenant après 9 jours de traitement et un décès survenu 14 jours après la première prise du traitement.

10% des observations sont liées à une prise incorrecte du médicament, et un quart des cas sont considérés comme graves.

### **Discussions et conclusions :**

Ces résultats confirment les résultats issus de l'enquête de 2007. Il faut cependant prendre en compte une sous-notification pour les médicaments génériques plus importante que pour le princeps. D'autre part, la

qualification des cas des laboratoires comme graves est souvent discutable et un grand nombre d'observations sont peu informatives.

L'analyse des observations fournies par les différents laboratoires et les CRPV ne met pas en évidence de différence d'effet au niveau digestif entre l'acide alendronique princeps et les génériques. Au vu de ces résultats, la Commission nationale de pharmacovigilance propose de clore cette enquête.

Bien entendu, en cas de signal d'effet nouveau ou inattendu (nature, fréquence, sévérité), la nécessité de remettre en place un suivi national devra être examinée.

#### Résultats du vote

- favorable à l'arrêt du suivi = 19
- défavorable = 0
- abstention = 0