

CSST1422017011  
26/04/2017  
Direction de la Surveillance  
Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance  
Dr. Patrick Maison

**Comité scientifique spécialisé temporaire**  
**Risque d'HTAP et Valvulopathies d'origine médicamenteuse**

Séance du 26 avril 2017 de 14h00 à 17h00 en salle A015

Nom des participants	
Michel BIOUS, Membre	
Patrick BRUNEVALL, Membre	
Philippe HERVE, Membre	<i>Par conférence téléphonique</i>
Jean-Louis MONTASTRUC, Membre	<i>Par conférence téléphonique</i>
Emmanuel OGER, Membre	<i>Par conférence téléphonique</i>
Laurent SAVALE, expert invité	<i>Par conférence téléphonique</i>
Nathalie MASSY, expert invité	<i>Par conférence téléphonique</i>

Nom des participants	Statut
ANSM	
<b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>	
Patrick MAISON, Directeur	
<b>Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance</b>	
Christelle DESITTER, Coordonnateur des réseaux de vigilance	
Béatrice POROKOVH, Evalueur bénéfice-risque	
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, NEPHROLOGIE</b>	
<b>Produits en Hématologie, Immunologie, Néphrologie</b>	
Marc MARTIN, Chef d'équipe Produits	
Marie GADEYNE, Evalueur en pharmacovigilance	
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS</b>	
<b>Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie</b>	
Catherine DEGUINES, Chef d'équipe Produits	
Mélanie LEPLAY, Evalueur en pharmacovigilance	
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES</b>	
<b>Produits en Maladies Infectieuses</b>	
Nathalie MORGENSZTEJN, Chef d'équipe Produits	
Marion PERRIN, Evalueur Préclinique	

## Gestion des conflits d'intérêt

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été déclarée ni retenue au cours de la séance du 28 avril 2017.

Monsieur le Dr. Laurent SAVAL a été entendu en sa qualité de représentant du centre de référence national de l'hypertension pulmonaire sévère.

Madame Nathalie MASSY a été entendu en sa qualité de rapporteur du suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de sofosbuvir et daclatasvir.

## Programme de séance

### Introduction

Tour de table des participants

### Dossiers Produits

Méthylphénidate

Pour information & discussion

Les antiviraux d'action directe dans le traitement de l'hépatite C

Pour information & discussion

Anagrélide

Pour discussion

### Présentation de la problématique

Le CSST a pour mission :

- d'évaluer les substances pour lesquelles un signal d'HTAP et/ou de valvulopathies est suspecté ;
- de confirmer ou d'infirmer le ou les mécanismes pouvant expliquer le lien de causalité dans la survenue d'HTAP et/ou de valvulopathies, à partir des essais cliniques, des cas de pharmacovigilance et des données de la littérature publiées pour ces substances ;
- d'établir des recommandations sur l'interprétation des données afin d'améliorer l'efficacité de l'évaluation de tels signalements.

Nom du dossier

Méthylphénidate

DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE,  
RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS

### **Rappel du contexte :**

Au regard des données disponibles, il semble nécessaire :

- d'obtenir des données plus précises sur la présence éventuelle d'autres métabolites humains du méthylphénidate et leur concentration (métabolites qui pourraient être présents uniquement chez certains types de patients, tels que les enfants, voire à des concentrations plus élevées) ;
- de transmettre les fiches denses des 4 cas notifiés d'hypertension artérielle pulmonaire sous méthylphénidate mentionnés dans le rapport du CRPV de Reims présenté au Comité technique de pharmacovigilance du 22 mars 2016 pour avis aux experts ;
- d'obtenir la méthodologie des études chez l'animal réalisées avec le benfluorex pour étudier le risque de valvulopathie afin d'envisager la réalisation de ces études in vivo avec le méthylphénidate.

### **Discussions et conclusions**

Concernant les données sur la présence éventuelle d'autres métabolites, cette demande a été adressée au laboratoire Novartis en tant que coordinateur des laboratoires titulaires d'AMM du méthylphénidate. Les études in vitro, ex-vivo, les études cliniques de mass balance de chaque laboratoire ont été demandées. Nous sommes dans l'attente d'un retour des laboratoires sur ces données.

Les 4 cas d'hypertension artérielle pulmonaire cités par le CRPV de Reims ont été transmis aux experts pour avis. Le Pr. Hervé considère qu'aucun signal n'est issu de l'évaluation de ces cas. Deux cas sont rapportés dans le cadre de pathologies cardiovasculaires préexistantes (syndrome d'Abernethy, valvulopathie préexistante), un cas n'est pas documenté, et le dernier cas est le cas publié par Karaman et *al.* rapportant un délai de survenu non compatible.

Enfin, la méthodologie des études chez l'animal a été demandée à la Direction Produit en charge de cette évaluation. Aucune étude effectuée chez l'animal dans le but d'étudier le risque de valvulopathie sous benfluorex n'a été retrouvée.

Le Dr. Saval a signalé 2 cas de cardiomyopathie publiés en 2008 et 2009 (Nymark TB et al. A young man with acute dilated cardiomyopathy associated with methylphenidate. *Vasc Health Risk Manag.* 2008; Dadfarmay S et al. A case of acute cardiomyopathy and pericarditis associated with methylphenidate. *Cardiovasc Toxicol.* 2009). Il s'agit de cas d'atteinte cardiaque primitive qui ressemblerait à ce que l'on observe chez les patients atteints d'un syndrome carcinoïde. Le Dr. Saval a également évoqué le cas de cardiomyopathie congestive rapporté au CRPV de Paris Henri Mondorl transmis aux experts pour avis. Ces cas seront revus par la DP NEURHO.

**DIRECTION DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES****Rappel du contexte**

Depuis la mise sur le marché des nouveaux antiviraux d'action directe dans le traitement de l'hépatite C, une quinzaine de cas d'HTAP chez des patients recevant ces traitements ont été rapportés en France. Le sofosbuvir est le dénominateur commun de l'ensemble de ces cas, mais ce médicament est aussi à la base de la plupart des associations d'AAD utilisées en France. Ces signalements ont fait l'objet d'une discussion lors de la réunion du groupe de travail sur les HTAP et valvulopathies d'origine médicamenteuse.

Parmi les observations, le centre de référence national des hypertensions pulmonaires sévères (CNR HTAP) a identifié un cas pur, survenu dans les suites du traitement antiviral chez un patient sans facteur de risque (score de fibrose F2-F3 mais pas d'hypertension portale) et pour lequel une réversibilité de l'HTAP a été confirmée même à distance de l'arrêt du traitement spécifique de celle-ci.

Tous les autres cas rapportés correspondent à des cas d'aggravation d'HTAP connue ou de déclenchement d'HTAP sur un mode rapide et sévère chez des patients ayant des facteurs confondants (hypertension portale et/ou une co-infection VIH notamment). Ces cas ne sont pas réversibles bien qu'une amélioration soit rapportée sous traitement spécifique de l'HTAP.

L'analyse d'un tel signal pourrait être confortée par des explorations cliniques et échocardiographiques et à ce titre, il a été proposé que soit étudiée la faisabilité d'un travail collaboratif avec l'ANRS et le centre de référence de l'HTAP.

**Discussions et conclusions**

La Direction Produit a organisé une réunion téléphonique avec l'ANRS et le Centre national de référence de l'HTAP afin de discuter de la possibilité d'un travail collaboratif pour investiguer notamment dans la cohorte Hepather le signal d'HTAP chez les patients traités par AAD.

Un retour de cette réunion a été présenté auprès des membres du CSST : compte-tenu des limites potentielles de la cohorte Hepather (manque de puissance) pour conclure sur le signal, il a été convenu qu'une requête serait réalisée dans un premier temps dans les cohortes Hepather et Cirvir afin d'identifier les cas de dyspnées inexplicables sous AAD et de les explorer en recherchant des informations de manière rétrospective dans les dossiers médicaux des patients. Dans un deuxième temps, au vu des informations recueillies, des travaux complémentaires avec la base du SNIIRAM pourront être envisagées. Cette approche séquentielle pour conforter le signal a été entendue.

Par ailleurs, des cas d'HTAP récemment notifiés dans la Base nationale de Pharmacovigilance ont été portés à la connaissance du groupe. Ces observations concernent, comme la plupart des cas précédents, des patients ayant des facteurs de risque d'HTAP. Deux cas décrivent un délai de deux ans entre le traitement antiviral et le diagnostic d'HTAP.

Au vu des éléments présentés, les membres du groupe ont considéré que la description des cas était en faveur d'une causalité du traitement antiviral par AAD, le plus probable par un mécanisme indirect via les modifications immunologiques induites par la guérison virologique, sans qu'un mécanisme précis puisse être établi.

Nom du dossier

Anagrélide

DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, NEPHROLOGIE

### **Rappel du contexte**

Le signal de risque de survenue d'HTAP sous anagrélide a été confirmé et clôturé (décision du PRAC avril 2017).

Le RCP est mis à jour comme suit pour les deux spécialités à base d'anagrélide:

- section 4.8 du RCP: la fréquence des HTAP a été augmentée de "rare" à "peu fréquent" au vu des 35 cas décrits dans les essais cliniques et non reliés à la pathologie sous-jacente
- section 4.4 du RCP: ajout d'une mise en garde visant à attirer l'attention des professionnels de santé et assurer un diagnostic rapide et une prise en charge adaptée

### **Discussions et conclusions**

Les experts confirment que ces cas, malgré le peu de données disponibles/discutées, présentent des facteurs étiologiques confondants. La revue des cas fournie par le laboratoire titulaire de l'AMM de la spécialité Xagrid sera envoyée afin d'être rediscutée dans une réunion ultérieure du CSST.

Il y a peu d'hypothèses pharmacologiques disponibles concernant les HTAP observées avec anagrélide, bien que plusieurs mécanismes soient envisageables au vu des données disponibles actuellement avec des chimiothérapies cytotoxiques: dysfonctionnement endothélial avec cross-talk avec les cellules musculaires lisses, hypothèses génétiques et épi génétiques, composante inflammatoire, composante dysimmunitaire ;

Trois cas ont été récemment rapportés avec anagrélide au centre de référence des HTAP; ils seront discutés dans une réunion ultérieure du CSST.

Les recommandations et mises en gardes proposées semblent adaptées; les HTAP nécessitent une prise en charge spécifique dans un centre compétent dans le traitement de l'HTAP.