

CT012016093
17/11/2016
Direction de la Surveillance
Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance
Dr. Patrick Maison

Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT01201609

Séance du mardi 08 Novembre 2016 de 09h30 à 17h00 en salles 1, 2 & 3

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Kamel MASMOUDI	Membre	x	
Pascale LAINE-CESSAC	Membre	x	
Siamak DAVANI	Membre		x
M-Blanche VALNET -RABIER	Suppléante	X	
Antoine PARIENTE	Membre		x
Françoise HARAMBURU	Invité	X	
Dominique KOWALSKI	Membre		x
Hélène JANTZEM	Suppléante	x	
Antoine COQUEREL	Membre	x	
Marie ZENUT	Membre	x	
Anne DAUTRICHE	Membre		
Aurélie GRANDVUILLEMIN	Membre/Suppléante de la présidente	x	
Michel MALLARET	Membre	x	
Régis BORDET	Membre		x
Sophie GAUTIER	Suppléante	x	
Marie-Laure LAROCHE	Membre	x	
Thierry VIAL	Membre		x
Aurore GOURAUD	Suppléante	x	
Joëlle MICALLEF	Membre		x
Anne DEFAULT	Suppléante	x	
Dominique HILLAIRE-BUYS	Membre		x
Véronique PINZANI	Suppléante	x	
Pierre GILLET	Membre		x
Lucie JAVOT	Suppléante	X	
Pascale JOLLIET	Membre		x
Gwenaëlle VEYRAC	Suppléante	X	
Milou-Daniel DRICI	Membre		x
Caroline VIGIER	Suppléante	X	
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre/Présidente du CTPV	X	
Thierry TRENQUE	Membre		x
Brahim AZZOUZ	Suppléante	X	
Éric BELLISSANT	Membre		x
Marie -Noëlle OSMONT-NICOLET	Suppléante	X	
Nathalie GUILLEMANT-MASSY	Membre	X	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Marie Noëlle BEYENS	Membre	X	
Martine TEBACHER-ALT	Membre	X	
Jean-Louis MONTASTRUC	Membre		x
Emmanuelle BONDON	Suppléante		x
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	X	
Hervé LE LOUET	Membre		x
Laure THOMAS	Suppléant	X	
Agnès LILLO LE LOUET	Membre	X	
Pirayeh DUFOUR-LAMARTINIE	Membre		x
Sixtine GINISTY	Suppléante	X	
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Membre	X	
Michel BIOUR	Membre	X	
Joëlle MICHOT	Suppléante	X	
Jean –Marc TRELUYER	Membre		x
Laurent CHOUCHANA	Suppléant	X	
Françoise BAVOUX	Invité	X	
Laurence MOACHON	Invité	X	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
Patrick MAISON	Directeur	X	
Claire FERARD	Représentant PRAC	x	
Marie-Laure VEYRIES	Référent Information scientifique	x	
Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance			
Christelle DESITTER	Coordonnateur des réseaux de vigilance	x	
Dorothée DURAND	Evaluateur	X	
Laure DAVAL	Interne	x	
Pôle Plateforme de réception et d'orientation des signaux			
Irène BIDAULT	Evaluateur	x	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, TRANSPLANTATION, NEPHROLOGIE, Des PRODUITS DE THERAPIE CELLULAIRE, TISSUS ET PRODUITS SANGUINS LABILES			
Produits en Hématologie, Transplantation, Néphrologie, MDS			
Marc MARTIN	Chef d'équipe Produits	x	
Produits en Oncologie Solide			
Liora BRUNEL	Evaluateur	X	
Produits en Hémovigilance, PSL, Thérapie Cellulaire, Radiopharmaceutiques			
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE			
Jean-Michel RACE	Directeur	x	
Produits Cardiovasculaire, Thrombose, Métabolisme, Rhumatologie, Stomatologie			
Françoise GOEBEL	Evaluateur	X	
Alice HARIBAUD	Evaluateur	X	
Produits en Endocrinologie, Gynécologie, Urologie, CRL, Pneumologie, Allergologie			
Pauline DAYANI	Evaluateur	X (Cas marquants)	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS			
Nathalie RICHARD	Directeur adjoint	X	
Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie			
Laura ANDREOLI	Evaluateur	x	
Claire FERARD	Evaluateur	X	
Sylvain RRIOT	Evaluateur	X	
Marie PAREL / Sylvain PERRIOT	Evaluateur	X	
Produits Antalgie, Anti –Inflammatoire non stéroïdiens, Ophtalmologie et médicaments de l'addiction au tabac			
Sylvain GUEHO	Chef d'équipe Produits	X	
Marie-Caroline PESQUIDOUS	Evaluateur	X	
Nicolas DELAUNAY	Evaluateur	X	
Eliane MOUGANG-NGONGANG	Stagiaire	x	
DIRECTION DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES			
Caroline SEMAILLE	Directeur	X	
Alban DHANANI	Directeur Adjoint	X	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Produits en Virologie et Thérapie			
Nathalie MORGENSZTEJN	Chef d'équipe Produits	x	
Aurélié VITORES	Evaluateur	x	
Produits en Dermatologie, hépato-gastroentérologie et Maladies métaboliques rares			
Nathalie DUMARCET	Chef d'équipe Produits	X	
Dina SANCTUSSY	Evaluateur	X	
Alexandre STOEHR	Evaluateur	X	
Violaine VERMILLARD	Evaluateur	x	
Produits Vaccins, Antifongiques et Antiparasitaire			
Alexis JACQUET	Evaluateur	x	
Ophélie BROCA	Evaluateur	x	
Camille PIZZOFERRATO	Interne	x	
Thérèse BARJON	Interne	x	

Monsieur Antoine Coquerel n'a pas participé à la présentation ni aux délibérations relatives au suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de sofosbuvir et daclatasvir, SOVALDI®, HARVONI®, DAKLINZA®, en raison de l'existence d'un conflit d'intérêt.

Aucune autre situation de conflit d'intérêt majeur n'a été déclarée ni retenue au cours de la séance du Comité technique de pharmacovigilance du 08 novembre 2016.

Sujets abordés	Avis	EU nécessaire avant publication
<u>1. Introduction</u>		
Adoption du CR du CTPV du 13 septembre et 11 octobre 2016 Réadoption du CR du 22 mars 2016 : <i>Dossier DIANE uniquement</i>	Pour adoption	
Erreur ! Source du renvoi introuvable.		
<u>2. Dossiers Produits – Substances (National)</u>		
2.1 Sofosbuvir/daclatasvir	Pour avis	
2.2 Phényléphrine (collyres)	Pour avis	Non
2.3 Fentanyl transmuqueux		
2.4 Ibuprofène PEDEA®	Pour avis	
<u>3. Tour de Table & questions diverses</u>		
3.1 Pharmacovigilance européenne		
3.2 Tour de table des cas marquants		

Nom du dossier	Suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de sofosbuvir et daclatasvir
Direction en charge du dossier	Direction INHEP
CRPV en charge du dossier	CRPV de Rouen
Références documentaires	
Rapport et présentation du CRPV de Rouen	
Suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de sofosbuvir et daclatasvir	

1 – Introduction

Nom commercial	SOVALDI®	HARVONI®	DAKLINZA®
DCI	Sofosbuvir	Ledipasvir /sofosbuvir	Daclatasvir
Forme pharmaceutique	Comprimés pelliculés 400mg	Comprimés pelliculés 90mg/400mg	Comprimés pelliculés 30mg ou 60mg
Classe pharmacologique	Inhibiteur de polymérase NS5B	Inhibiteur de protéine NS5A/ Inhibiteur de polymérase NS5B	Inhibiteur de protéine NS5A
Procédure d'enregistrement / PRAC Rapporteur	Centralisée Royaume-Uni	Centralisée Portugal	Centralisée Portugal
Titulaire de l'AMM	Gilead Sciences International Ltd	Gilead Sciences International Ltd	Bristol-Myers-Squibb Pharma
Date obtention AMM	16/01/2014	17/11/2014	22/08/2014

SOVALDI® et DAKLINZA® sont des antiviraux d'action directe (AAD) indiqués dans le traitement de l'hépatite C chronique chez les adultes. SOVALDI® et DAKLINZA® doivent être utilisés en association à d'autres médicaments. HARVONI® est une association fixe de deux AAD, le sofosbuvir et le lédipasvir.

La notification de cas d'arythmies cardiaques ainsi que de cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez des patients traités par SOVALDI® avec ou sans DAKLINZA® ont conduit le Comité Technique de Pharmacovigilance du 10 février 2015 à demander l'ouverture d'un suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de sofosbuvir et de daclatasvir.

Un premier bilan à six mois de la mise en place du suivi national a été présenté au Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) du 15 décembre 2015. Ce deuxième bilan a pour objectif de faire le point sur les données de pharmacovigilance 18 mois après l'ouverture du suivi et à un an des précédentes recommandations du CTPV.

2 – Méthode

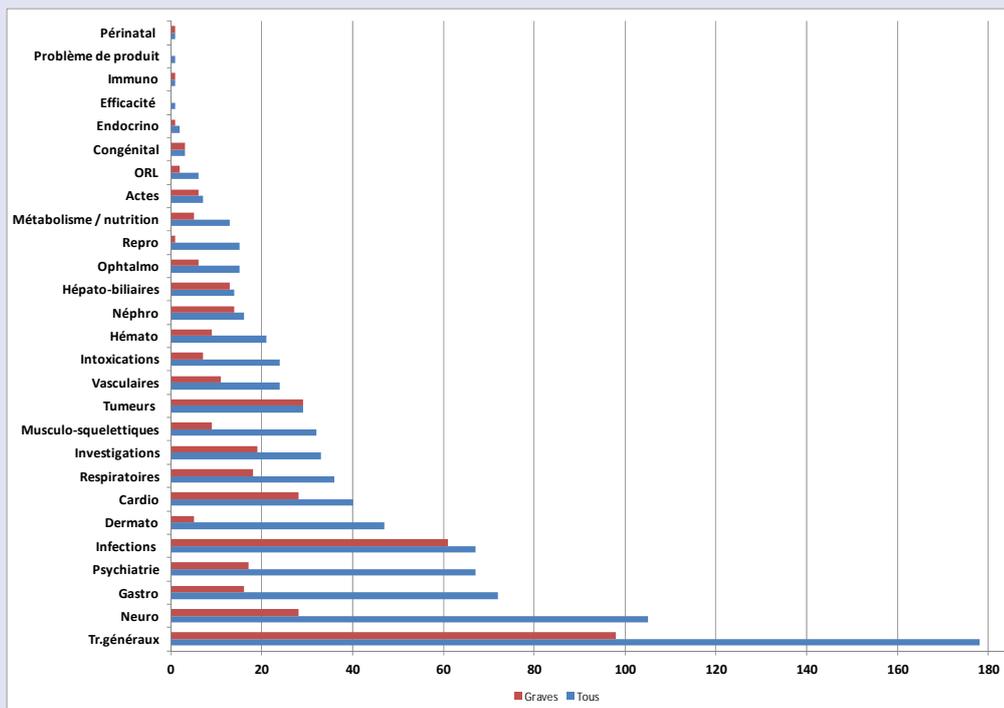
L'analyse a porté sur l'ensemble des cas notifiés dans la base nationale de Pharmacovigilance (BNPV) du 16 octobre 2015 au 15 septembre 2016, les cas rapportés au laboratoire du 1^{er} septembre 2015 au 31 août 2016 ainsi que les derniers rapports périodiques de pharmacovigilance pour ces trois spécialités. Une analyse de la littérature via Ovid et PubMed a également été réalisée.

3 – Résultats et Discussion

Au total, 477 cas impliquant le sofosbuvir ont été analysés dont 255 ayant au moins un critère de gravité pour un total de 1075 effets indésirables dont 489 graves. La majorité des cas est représentée par l'association au lédipasvir (281 cas), ce qui est cohérent compte-tenu de la plus grande exposition des patients à ce traitement.

Une évolution fatale est rapportée dans 24 observations (21 hommes et 3 femmes). Parmi ces 24 décès, la cause n'était pas précisée dans 8 cas. La cause de décès la plus fréquemment rapportée est une progression tumorale dans 6 cas. L'âge médian de ces patients est de 56 ans [48 – 72ans], inconnu pour deux patients.

La répartition des effets indésirables par classe organe est résumée dans la figure ci-après :



Ce suivi met également en exergue les points d'intérêt suivants :

Affections cardiaques :

Quarante-et-un cas (dont 29 graves) sont rapportés dans la classe organe affections cardiaques. Vingt-cinq d'entre elles impliquent la spécialité HARVONI®. Ce bilan identifie 28 cas de troubles du rythme et de conduction cardiaque chez des patients traités par le sofosbuvir en association à d'autres antiviraux, certains d'entre eux étant survenus avant la période de suivi. La co-administration avec l'amiodarone qui est un facteur de risque bien identifié est retrouvé dans 2 observations. L'analyse retrouve également 4 cas d'insuffisance cardiaque dont deux cas d'intérêt, un cas de myocardite et 6 cas d'angor/infarctus du myocarde.

Le PSUR 4 de SOVALDI® couvrant la période du 6 juin 2015 au 05 décembre 2015 comportait des synthèses sur le risque d'arythmies cardiaques en dehors de l'association avec l'amiodarone et sur le risque de cardiomyopathie et d'insuffisance cardiaque.

Concernant les arythmies cardiaques sans l'amiodarone, le PRAC de juillet 2016 a considéré qu'à ce stade la force du signal n'était pas comparable à celle observée avec l'amiodarone et a préconisé une poursuite de la surveillance. Dans le PSUR 5 (06/12/15 – 05/06/16), le laboratoire a versé une synthèse actualisée pour laquelle il ne conclut pas à la nécessité de modifier le RCP. Cette nouvelle revue sera évaluée prochainement par le PRAC.

Concernant l'insuffisance cardiaque, le PRAC a considéré qu'à ce stade il était difficile d'établir le lien de causalité du traitement antiviral notamment au regard de la cardiomyopathie liée à la cirrhose et de l'impact de la ribavirine (RBV) et a demandé à ce qu'une analyse actualisée des cas d'insuffisance cardiaque/cardiomyopathie incluant une stratification des cas avec et sans RBV soit soumise dans le PSUR 6 de SOVALDI®.

Concernant les mécanismes de ces atteintes cardiaques, les investigations menées ont montré à ce stade qu'une interaction pharmacodynamique entre le sofosbuvir +/- un autre antiviral (notamment daclatasvir) et l'amiodarone était à l'origine des observations d'arythmies cardiaques rapportées lors de ces co-administrations sans qu'une conclusion ait pu être donnée sur le mécanisme précis de cette synergie. Des investigations complémentaires ont actuellement été versées et seront analysées par le PRAC dans les prochains mois.

Affections respiratoires

Trente-cinq cas ont été rapportés dans cette classe organe dont 17 graves. On dénombre notamment 7 nouveaux cas d'HTAP (dont un déjà présenté lors du dernier CTPV bien que hors période), ce qui porte à 13 cas le nombre total d'observations d'HTAP ou d'aggravations d'HTAP rapportées en France à ce jour.

A ce jour, sept cas ont été publiés dans la revue Chest^{1,2}. Il s'agit des trois premiers cas notifiés au CRPV de Marseille, de trois cas notifiés au CRPV de Henri Mondor (dont un considéré comme pur du fait de l'absence de facteurs confondants et régressant après le traitement) ainsi qu'un autre cas de Marseille en réponse à la publication du centre national de référence du Kremlin-Bicêtre. En réponse aux inquiétudes émises quant à d'éventuels cas publiés non notifiés, un point a été fait en post-CTPV qui a écarté ce doute: à ce jour, tous les cas évoqués dans ces deux publications sont enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance. Il n'est pas retrouvé d'autres articles hors équipes françaises sur ce sujet.

La majorité des patients présentent des facteurs de risque (coinfection HIV, hypertension portale, antécédents de traitement par interféron, etc...). Néanmoins, la chronologie des événements semble troublante chez ces patients *a priori* stabilisés. Compte tenu de la gravité de cette pathologie et de la bonne évolution rapportée dans les cas connus après traitement de la phase aiguë, une information des professionnels de santé et des patients serait nécessaire afin de favoriser l'identification des troubles et la prise en charge rapide et spécialisée des patients.

Cette position a été défendue à plusieurs reprises par la France au niveau du PRAC. A ce stade, celui-ci a considéré que le lien de causalité avec le traitement antiviral et la survenue de l'HTAP n'était pas établi et n'a donc pas souhaité de mise à jour des RCP ni de communication. Il a recommandé de poursuivre la surveillance dans les PSURs de SOVALDI® et de DAKLINZA®.

Par ailleurs, le ou les mécanismes pharmacologiques pouvant éventuellement expliquer une telle association ne sont pas établis. A ce titre, l'ANSM est actuellement en train de constituer un groupe d'experts (CSST) qui devrait se réunir dans le courant du mois de décembre.

Affections hépato-biliaires

Quatorze cas dont 13 graves ont concerné cette classe organe au cours de ce suivi. Un point sur les atteintes hépatiques graves a été demandé par le PRAC qui a conclu qu'à ce stade il n'y avait pas lieu de modifier les RCP. Une poursuite de la surveillance est préconisée.

Tumeurs hépatiques, hépatocarcinomes (CHC)

Sur la période de suivi, 29 cas de tumeurs, tous graves, ont été rapportés dont 11 cas de CHC *de novo* et 4 récives.

Le risque de récive précoce de CHC chez des patients traités par AAD fait actuellement l'objet d'une procédure d'arbitrage au niveau européen. A la suite de la publication de l'étude espagnole³ à l'origine du signal, ce sujet a fait l'objet de nombreuses publications avec des résultats assez hétérogènes. En France, les données publiées des cohortes ANRS n'ont pas mis en évidence l'existence d'un sur-risque de récive de CHC chez les patients traités. Un groupe d'experts s'est réuni en octobre 2016 à l'EMA et a émis des recommandations à l'attention du PRAC pour mieux interpréter ce signal ainsi que celui moins clair du risque de CHC *de novo*. Une nouvelle discussion sur ce sujet est attendue au PRAC de décembre 2016.

Par ailleurs, trois cas de lymphome ont été déclarés sur la période de suivi dont deux chez des patients ayant une charge virale négative. Ces cas mériteraient d'être davantage explorés (anatomopathologie exacte, traitements antérieurs, etc...) et d'être surveillés étroitement dans les PSURs.

Infections

Soixante-sept cas ont été rapportés pour cette classe organe. Le rapporteur note un nombre important d'échecs thérapeutiques (n=83 dont 51 récives d'hépatite C et 71 inefficacités du traitement). Ceci n'est pourtant pas attendu au regard de l'efficacité des antiviraux d'action directe observée dans les essais cliniques. Cependant, ces cas sont souvent très peu documentés. Ce nombre important de cas d'inefficacité a été souligné dans le dernier PSUR 3 de HARVONI® (PSUR 3 couvrant la période du 10 octobre 2015 au 09 avril 2016).

Deux cas de réactivations du virus de l'hépatite B (VHB) sont également signalés dans ce suivi. Lors du précédent CTPV, il avait été souligné que le risque de réactivation du VHB pendant le traitement de l'hépatite C était un phénomène connu et pris en compte dans les recommandations thérapeutiques, mais qui semblait avoir plus d'acuité avec les nouveaux AAD du fait de leur action plus puissante sur le virus C et de leur inactivité sur le virus B contrairement à l'interféron. Ce sujet fait l'objet actuellement d'une procédure d'arbitrage au niveau européen et a été discuté par le groupe d'experts à l'EMA en octobre 2016, en phase avec les conclusions du CTPV. Une mise à jour des RCP de l'ensemble des AAD

¹ Renard et al. Severe pulmonary arterial hypertension in patients treated for hepatitis C with sofosbuvir. Chest 2016;149 (3): e69-e73).

² Savale et al. Direct-Acting Antiviral Medications for Hepatitis C Virus Infection and Pulmonary Arterial Hypertension. Chest 2016 Jul;150(1):256-8

³ Reig et al. Unexpected early tumor recurrence in patients with hepatitis C virus -related hepatocellular carcinoma undergoing interferon-free therapy: a note of caution, J of Hepatol 2016 Apr 12

a été recommandée. Il n'y a pas à ce jour de signal quant à un risque de réactivation d'autres virus hépatotropes.

Affections psychiatriques

Soixante-sept cas affectant cette classe organe ont été signalés pendant la période du suivi (dont 17 cas graves, et 42 ne rapportant pas l'association à la RBV considéré comme facteur confondant). Parmi les cas non graves, on note des troubles du sommeil (insomnie), des troubles de l'humeur et l'irritabilité. Ces effets ne sont pas listés uniformément dans les RCP. Une synthèse a été versée dans le PSUR 5 de SOVALDI® qui sera prochainement évaluée par le PRAC. A ce stade, une poursuite de la surveillance des cas d'affections psychiatriques en l'absence d'IFN et/ou RBV est recommandée.

Affections neurologiques

Cent-cinq observations dont 28 graves ont concerné cette classe organe. Les céphalées sont majoritairement décrites (n=53) et bien mentionnées dans les trois RCP. Néanmoins, on retrouve 14 cas de troubles de la mémoire ou du langage (dont 10 avec HARVONI®) et 4 cas de crises convulsives (dont deux concomitants de la prise d'HARVONI® et sans facteur précipitant identifié). Le Rapporteur note l'absence de la RBV dans la majorité des cas. Il convient donc de poursuivre la surveillance des cas de troubles mnésiques et de convulsions en l'absence d'IFN/RBV. Par ailleurs, 4 cas d'accidents vasculaires cérébraux ont été signalés pour lesquels on peut s'interroger sur le rôle potentiel d'une éventuelle poussée d'hypertension artérielle.

Affections vasculaires

Vingt-cinq cas dont 12 graves ont été notifiés pour cette classe organe. On note 12 cas d'hypertension artérielle et deux cas d'instabilité tensionnelle, trois avec SOF/DCV et 11 avec SOF/LDV. Une synthèse actualisée des cas d'hypertension artérielle a été demandée par le PRAC dans le PSUR 3 de HARVONI®. A noter que les autorités de santé japonaises ont ajouté récemment ce risque dans leur RCP.

Métabolisme et nutrition

On note 13 cas dans cette classe organe dont 4 cas de troubles glycémiques sous HARVONI®. Un signal sur les hyperglycémies a été ouvert dans le PSUR 3 de HARVONI® et, à la demande de la France suite à un cas marquant d'hypoglycémie, l'évaluation de ce signal sera étendue à l'ensemble des troubles glycémiques.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Quarante-six cas ont été décrits dans cette classe organe dont 4 cas graves. Sont retrouvés essentiellement dans ce suivi les xéroses cutanées, prurits et éruptions, qui sont inégalement listés dans les RCP. Pendant la période, l'effet indésirable « rash » a été ajouté au RCP de HARVONI®. Il n'y a pas eu de cas de toxidermie bulleuse ou de syndrome d'hypersensibilité type DRESS identifié dans ce suivi. Enfin, un point sur les vascularites a été analysé dans le dernier PSUR de DAKLINZA® (PSUR 3 couvrant la période du 04/07/15 au 03/01/16) pour lequel le PRAC n'a pas recommandé de mesures particulières. Les vascularites sont également en cours de suivi dans le PSUR 5 de SOVALDI®.

Affections rénales :

Quinze cas dont 13 graves sont rapportés dans cette classe organe. Une insuffisance rénale aiguë est décrite dans 7 cas dont quatre en association au ténofovir (2 avec SOF/LDV et 2 avec SOF/DCV). L'augmentation des concentrations du ténofovir lors de la co-administration avec le LDV est connu et listé dans le RCP de HARVONI® mais n'est pas attendu avec l'association SOF/DCV. Le signal sur les atteintes rénales a été clôturé dans le PSUR 3 de DAKLINZA® et est toujours en cours dans les PSURs de SOVALDI® et HARVONI®. La littérature porte essentiellement sur des études avec le sofosbuvir chez les patients insuffisants rénaux et ne soulève pas d'inquiétudes majeures dans cette population. Il n'y a donc pas de signal fort identifié sur cette période et une surveillance de routine des effets indésirables rénaux est préconisée.

Affections musculo-squelettiques

Sur la période, 32 cas de patients ayant présenté 41 effets indésirables rentrant dans cette classe organe ont été signalés dont 9 cas considérés comme graves. Comme souligné dans le précédent suivi, il s'agit principalement de douleurs articulaires et de myalgies, mais ces cas restent peu documentés notamment quant à la présence ou non de cryoglobulinémie ou quant à l'évolution des douleurs après arrêt du traitement. A la demande de la FDA, une analyse des cas de rhabdomyolyse a été réalisée mais celle-ci n'a pas abouti à des modifications du RCP. Un point sur les troubles musculaires a été soumis dans le PSUR 5 de SOVALDI® qui sera évalué prochainement par le PRAC. Au total, il n'y a pas de nouveau

signal identifié dans la période du suivi. A noter que le risque de myalgie et d'arthralgies n'est pas listé dans le RCP de HARVONI® contrairement à celui de DAKLINZA®.

Affections gastro-intestinales

Au cours de cette période, 47 cas concernent cette classe organe dont 16 jugés graves. Il n'y a pas de signal particulier identifié sur cette période. On note un cas de colite du CRPV de Besançon déjà évoqué lors du précédent CTPV et une publication d'un cas de colite au cours d'un traitement par sofosbuvir lors de la période, ainsi que deux cas graves de pancréatites. Les nausées et vomissements, qui sont des effets fréquemment rapportés, sont listés dans le RCP de SOVALDI® (en association à la ribavirine) et dans celui de DAKLINZA® (en association au sofosbuvir) mais pas dans celui de HARVONI® alors que la grande majorité des cas a été rapportée dans ce suivi avec cette spécialité.

Autres points dans ce suivi méritant d'être signalés :

- Le PRAC a recommandé récemment l'ajout d'une mention dans les RCP de tous les AAD concernant les patients traités par anti-vitamines K afin de rappeler la nécessité d'une surveillance étroite de l'INR chez ces patients, compte-tenu de l'amélioration de la fonction hépatique attendue sous traitement antiviral. A ce titre, le Rapporteur propose d'étendre cette précaution aux autres médicaments à marge thérapeutique étroite et qui pourraient être fortement impactés par cette modification de la fonction hépatique.
- Des cas de sécheresses oculaires et de vision floue ont été décrits et pourraient être rajoutés au RCP

4 – Conclusions et propositions du rapporteur

Le Rapporteur propose :

- 1- de poursuivre la surveillance des cas d'HTAP dans les PSUR et de travailler sur les mécanismes physiopathologiques sous-jacents avec l'aide du groupe de travail mis en place par l'ANSM. Par ailleurs, le Rapporteur considère qu'une information des professionnels de santé et des patients est nécessaire afin d'optimiser la prise en charge rapide et adaptée des patients concernés.
- 2- De poursuivre la surveillance des cas d'affections cardiaques (troubles du rythme et de la conduction, insuffisance cardiaque, myocardiopathie, ..) dans les PSUR et de travailler à en comprendre les mécanismes.
- 3- Concernant le signal sur les hépatocarcinomes *de novo* et récurrences précoces, d'attendre les résultats de l'évaluation en cours au niveau européen. Les cas de lymphome doivent être davantage investigués afin de déterminer l'existence ou pas d'un signal. Une vigilance attentive sur les lymphomes sera apportée dans les PSUR.
- 4- Concernant les réactivations du virus de l'hépatite B, un message sera ajouté rapidement dans les RCP des AAD suite à l'évaluation de ce signal au niveau européen.
- 5- De suivre les synthèses demandées sur les cas d'hypertensions artérielles et de déséquilibres glycémiques et de considérer une mise à jour du RCP le cas échéant.
- 6- D'envisager une information des professionnels de santé sur le risque de perturbations thérapeutiques potentiellement liées à la restauration de la fonction hépatique avec le traitement par AAD.
- 7- De poursuivre la surveillance des cas d'altérations de la fonction hépatique et de troubles neuropsychiatriques dans les PSUR
- 8- De manière moins urgente, de rajouter le risque de sécheresse oculaire dans les RCP.

Le Rapporteur souligne également que la rubrique 4.8 des RCP, notamment celui de HARVONI® nécessiterait d'être plus exhaustive.

5– Discussion et conclusions du Comité technique de pharmacovigilance

Les membres du CTPV ont approuvé à l'unanimité l'ensemble des propositions du Rapporteur.

Le CTPV est interpellé par le nombre de cas d'HTAP rapportés dans ce suivi et souhaite qu'une information soit diffusée auprès des cliniciens afin de les sensibiliser sur l'existence de ce signal. Il a souligné la nécessité de raisonner en termes d'incidence d'effets indésirables lors de l'analyse des cas. Concernant le risque d'HTAP, il est important de calculer le taux de notification avec son intervalle de confiance à 95%. A titre indicatif, en population générale, l'incidence annuelle de l'HTAP idiopathique est de l'ordre de 2.4 /millions d'habitants/ an.

Concernant la communication, la Direction Produit envisage de relayer ce signal *via* le point d'information qui sera diffusé après la finalisation de la procédure d'arbitrage sur les récurrences de carcinomes hépatocellulaires attendue au PRAC de décembre.

Concernant les perturbations thérapeutiques liées à la restauration de la fonction hépatique, il est également proposé d'ajouter dans ce point d'information le message relatif aux patients sous AVK adopté récemment par le PRAC et d'étendre la mise en garde aux autres médicaments à marge thérapeutique étroite ayant un métabolisme hépatique qui pourraient être impactés par les modifications de la fonction hépatique sous AAD. De façon générale, ce point d'information pourra évoquer les signaux faisant l'objet d'un suivi.

Enfin, le suivi national qui porte notamment sur les spécialités à base de sofosbuvir sera étendu à la spécialité EPCLUSA® (association de fixe de sofosbuvir et velpatasvir) des laboratoires GILEAD qui a obtenu une AMM le 6 juillet 2016.

Nom du dossier		Collyres à base de phényléphrine		
Dossiers Produits – Substances (National)				
Direction en charge du dossier		Direction NEURHO		
CRPV en charge du dossier		CRPV de Toulouse		
Références documentaires				
Rapport et présentation du CRPV de Nancy				
Suivi national de pharmacovigilance des collyres à base de phényléphrine				
1. Introduction				
<p>La phényléphrine est utilisée en ophtalmologie pour ses propriétés agonistes alpha1 adrénérique. Elle entraîne une mydriase active par contraction du dilatateur de l'iris mais également des effets indésirables systémiques, principalement de type cardiovasculaires et notamment chez le nouveau-né chez lequel le passage systémique de la phényléphrine est plus important.</p> <p>Plusieurs points et enquêtes ont été réalisés et présentés au CTPV depuis 2005 d'abord sur les collyres mydriatiques atropiniques puis sur les collyres à base de phényléphrine et particulièrement pour la population pédiatrique. Plusieurs recommandations ont été émises par l'ANSM pour les spécialités à base de phényléphrine à la suite du CTPV de juin 2011 dont une contre-indication chez l'enfant de moins de 12 ans de la NEOSYNEPHRINE FAURE 10%® et l'harmonisation des RCP. Un nouveau dosage de la phényléphrine collyre à 2,5% a été commercialisé en mai 2015 permettant ainsi de traiter de façon plus sûre les patients à risque comme les nouveau-nés et les prématurés.</p> <p>Les objectifs de ce suivi étaient de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Décrire les effets indésirables et les erreurs médicamenteuses/mésusages rapportés avec les différentes spécialités ophtalmiques à base de phényléphrine et en particulier avec la NEOSYNEPHRINE FAURE 2,5%®. • Evaluer l'impact des mesures prises par l'ANSM suite au comité technique du 28/06/2011 				
Nom commercial	NEOSYNEPHRIN E 2.5, 5 et 10%®	MYDRIASERT®	ISODRIL PHENYLEPHRINE®	VISIODOSE®
DCI	Chlorhydrate de phényléphrine	Chlorhydrate de phényléphrine/ tropicamide	chlorhydrate de phényléphrine, gluconate de chlorhexidine	chlorhydrate de phényléphrine, gluconate de chlorhexidine
Forme pharmaceutique et dosage	Collyre 25mg/ml, 50mg/ml et 100mg/ml	Insert ophtalmique (5.40 mg par insert)	Collyre 1 mg/ml	Collyre 1 mg/ml
Classe pharmacologique	S01FB01	S01FA56	S01GA55	S01GA55
Indication	Obtention d'une mydriase à visée diagnostique, thérapeutique, ou pré-opératoire.	Obtention d'une mydriase préopératoire, ou à visée diagnostique quand la monothérapie est connue pour être insuffisante	Traitement antiseptique et décongestif des hyperhémies conjonctivales	Traitement antiseptique et décongestif des hyperhémies conjonctivales
Condition de prescription et de délivrance (France)	Non listé Agréé aux collectivités	Liste I Agréé aux collectivités	Non listé- Vente libre	Non listé- Vente libre
Procédure d'enregistrement	Procédure nationale	Procédure de reconnaissance mutuelle	Procédure nationale	Procédure nationale
Titulaire d'AMM / Exploitant	EUROPHTA	THEA	MERCK MEDICATION FAMILIALE SAS	COOPERATION PHARMACEUTIQUE FRANÇAISE

2. Méthode

Les données fournies par les firmes depuis la commercialisation des spécialités jusqu'au 30/06/2016 (cas français et étrangers, PSUR, revue de la littérature) et les cas de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) jusqu'au 06/07/2016 ont été analysés.

3. Résultats et discussion

Au total, 147 cas d'effets indésirables ont été notifiés aux laboratoires et aux CRPV.

Six cas de décès ont été enregistrés dans la BNPV, dont 3 chez des enfants de moins de 12 ans. Ces 3 cas sont antérieurs à la commercialisation de la NEOSYNEPHRINE FAURE 2,5%®. Pour tous les cas, d'autres médicaments sont aussi suspectés.

Parmi les effets indésirables inattendus, les plus fréquents étaient :

- les affections de la peau : prurit (3 cas laboratoires, 5 cas CRPV, 2 cas dans la littérature) et eczéma (1 cas laboratoires, 2 cas CRPV). Plusieurs cas avaient des tests cutanés positifs pour la phényléphrine,
- les troubles généraux : malaise (plusieurs cas mais non concluants).

Deux cas de choc anaphylactique ont été rapportés avec MYDRIASERT® (phényléphrine + tropicamide). Les tests cutanés étaient négatifs pour un cas et n'ont pas été réalisés pour le 2ème. Des facteurs confondants étaient rapportés pour ces cas. Dans la littérature, plusieurs cas de réactions allergiques avec des tests cutanés positifs pour la phényléphrine ont été retrouvés.

Dix-huit cas dont 12 graves concernaient des enfants de moins de 12 ans. Depuis les mesures prises par l'ANSM en 2011 et 2015, aucun cas n'a été rapporté chez des enfants avec NEOSYNEPHRINE FAURE 5 et 10%®.

Quinze cas dont 11 graves concernaient des nourrissons (28 jours à 23 mois). Les effets indésirables graves étaient principalement d'origine cardiovasculaire. Quatre cas rapportent une entérocolite nécrosante dont 2 d'évolution fatale. Ces 2 cas déclarés entre janvier et mars 2015 avec la NEOSYNEPHRINE FAURE® (dosage non précisé) concernent des nourrissons nés prématurément et âgés de 54 jours et 2 mois. D'autres médicaments sont suspectés. Parmi les 4 cas rapportés avec la phényléphrine 2.5%, 2 cas concernaient la spécialité NEOSYNEPHRINE FAURE 2.5%®. Il s'agissait d'1 cas grave de bradycardie d'évolution favorable chez un prématuré de 31 jours et de bas poids (560g) et d'un cas non grave de pâleur de la peau chez un nourrisson de 34 jours né prématurément. Pour ces 2 cas rapportés chez des prématurés, la posologie d'une goutte était respectée.

En incluant les données de la littérature, les 13 enfants ayant présenté un effet indésirable avec la phényléphrine 2,5% étaient nés prématurément. Parmi les 9 cas issus de la littérature, huit d'entre eux ont reçu plus d'une goutte de collyre mais il s'agissait de cas étrangers.

Le nombre total de cas rapportés au nombre d'unités vendues était le plus élevé pour NEOSYNEPHRINE FAURE 2,5%® commercialisée depuis mai 2015.

Les cas d'effets indésirables étaient plus fréquents avec MYDRIASERT® (38 cas) et NEOSYNEPHRINE FAURE 10%® (40 cas). Cependant, rapportés au nombre d'unités vendues, ce nombre était plus élevé pour MYDRIASERT® que pour NEOSYNEPHRINE FAURE 10%®.

Les erreurs médicamenteuses/mésusages étaient davantage rapportées avec MYDRIASERT® (17 cas dont 9 avec effets indésirables) et concernaient une durée d'administration non conforme aux recommandations préconisées dans l'AMM ou une utilisation hors-AMM chez des enfants. Parmi eux, 2 cas d'endophtalmie et 1 cas de pseudopendophtalmie ont été rapportés. Quelques cas d'erreurs ont été rapportés avec VISIODOSE® et NEOSYNEPHRINE FAURE® (erreur de médicament) dont un cas grave d'hypertension pulmonaire, tachycardie sinusale et vasoconstriction chez un enfant de 11 mois après confusion de NEOSYNEPHRINE FAURE 5%® avec du sérum physiologique.

Un arrêt de commercialisation de la spécialité ISODRIL PHENYLEPHRINE® a été notifié à l'ANSM en janvier 2016.

4. Conclusion et propositions du rapporteur

Les mesures prises par l'ANSM en 2011 de contre-indiquer chez l'enfant de moins de 12 ans la NEOSYNEPHRINE FAURE 10%® semblent être efficaces. Dans ce contexte, il est proposé que le suivi national de cette spécialité puisse être clos. La contre-indication chez l'enfant de moins de 12 ans de la NEOSYNEPHRINE FAURE 5%® est récente (depuis 2015) et il faudrait prévoir d'évaluer l'impact de cette mesure dans 1 an.

Le CRPV rapporteur propose :

- la poursuite du suivi national uniquement pour les spécialités NEOSYNEPHRINE 2.5 et 5%®, en particulier chez les nourrissons nés prématurément,
- l'arrêt du suivi pour les spécialités NEOSYNEPHRINE FAURE 10%® et MYDRIASERT®,
- l'harmonisation des rubriques 4.2 Posologie et mode d'administration des spécialités NEOSYNEPHRINE FAURE 5 et 10%®. En effet, toutes les rubriques des spécialités NEOSYNEPHRINE FAURE® sont bien conformes aux conclusions du CTPV de 2011. Cependant, les RCP de NEOSYNEPHRINE FAURE 5% et 10%® diffèrent pour la section 4.2 concernant la posologie,
- l'ajout en section 4.8 Effets indésirables de prurit et eczéma pour les spécialités MYDRIASERT® et NEOSYNEPHRINE FAURE® ainsi que des réactions allergiques pour MYDRIASERT®

5. Discussion du Comité Technique de Pharmacovigilance

La cellule erreurs médicamenteuses a informé le CTPV des cas rapportés dans leur base interne (rapportant des cas depuis 2005).

Au total : 9 erreurs médicamenteuses dont 6 ont entraîné la survenue d'effets indésirables dont 3 considérés comme graves (chez une personne âgée, un adulte et une enfant).

4 erreurs se sont produites à domicile et 5 en établissement de santé. 8 ont eu lieu à l'étape de l'administration du médicament et une à l'étape de la délivrance.

Il s'agissait de :

- 3 cas d'erreurs de médicament (2 confusions entre VISIODOSE® et sérum physiologique et une confusion entre INEXXIUM® en préparation buvable et NEOSYNEPHRINE FAURE®),
- 3 erreurs de posologie ou de concentration (2 erreurs d'administration totale d'une unidose de VISIODOSE®, utilisation de NEOSYNEPHRINE FAURE 10%® en quantité non précisée chez un enfant de <12 ans)
- 1 erreur de durée d'administration (MYDRIASERT®),
- 1 erreur de voie d'administration : une administration orale de MYDRIASERT®,
- 1 erreur de dosage en lien avec le conditionnement de NEOSYNEPHRINE FAURE®,

Aucune confusion entre les différents dosages de NEOSYNEPHRINE FAURE® n'a été déclarée.

L'ajout des effets indésirables « prurit » et « eczéma » en section 4.8 du RCP a ensuite été discuté. Pour certains membres du CTPV, il convenait de préciser la réaction et sa localisation afin d'informer au mieux les professionnels de santé. Le CRPV rapporteur a précisé qu'il s'agissait d'eczéma de contact (parmi les 10 cas de prurit et les 3 cas d'eczéma notifiés aux laboratoires, aux CRPV et décrits dans la littérature, 11 étaient des eczémats de contact avec des tests cutanés positifs pour la phényléphrine. Seuls 2 cas d'eczéma de contact étaient rapportés avec MYDRIASERT® et l'un d'eux était associé à NEOSYNEPHRINE FAURE®).

Il a été également demandé de préciser le type d'hypersensibilité à ajouter dans le RCP de MYDRIASERT®, notamment en section 4.8. La France étant état Rapporteur au niveau européen pour cette spécialité, une revue des cas de réaction allergique sera ainsi demandée dans le prochain PSUR par la Direction Produit.

Une potentielle réaction croisée avec l'éphédrine a été évoquée par un membre du CTPV.

La proposition d'arrêt du suivi de la spécialité NEOSYNEPHRINE FAURE 10%® a été discuté. Pour les membres du CTPV s'étant exprimés la poursuite du suivi permettrait de continuer à surveiller le respect de la contre-indication du dosage 10% chez les enfants de moins de 12 ans. De plus, pour assurer une certaine cohérence du suivi, les 3 dosages devraient être inclus.

6. Conclusion du Comité Technique de Pharmacovigilance

Le Comité Technique a voté à la majorité pour :

- la poursuite du suivi des spécialités NEOSYNEPHRINE FAURE® et l'arrêt du suivi de la spécialité MYDRIASERT®, ISODRIL PHENYLEPHRINE® et VISIODOSE®,
- l'harmonisation des rubriques 4.2 Posologie et mode d'administration des spécialités NEOSYNEPHRINE FAURE 5 et 10%®,
- l'ajout en section 4.8 Effets indésirables d'eczéma de contact pour la spécialité NEOSYNEPHRINE FAURE®.

Note 1 post-CT : Le laboratoire COOPER a confirmé à l'ANSM après le CTPV que la VISIODOSE® était en rupture de stock et qu'aucun arrêt de commercialisation n'est prévu à ce jour.

Note 2 post-CT : le CRPV de Paris Pitié-Salpêtrière propose l'ajout en section 4.8 Effets indésirables « eczéma de contact » pour MYDRIASERT® comme cela a été proposé pour NEOSYNEPHRINE FAURE®.

Nom du dossier	Suivi national de pharmacovigilance des spécialités ABSTRAL®, ACTIQ®, EFFENTORA®, INSTANYL® et PECFENT® (fentanyl)
Direction en charge du dossier	Direction NEURHO
CRPV en charge du dossier	CRPV de Nancy
Références documentaires	
Rapport et présentation du CRPV de Nancy	
Suivi national de pharmacovigilance de spécialités à base de fentanyl à action rapide (transmuqueux)	
Noms commerciaux	ABSTRAL® et PECFENT® (Kyowa Kirin Pharama) ACTIQ® et EFFENTORA® (Teva) INSTANYL® (Takeda)
DCI	Fentanyl
Formes pharmaceutiques	<u>Formes buccales :</u> ABSTRAL® : comprimé sublingual de 100, 200, 300, 400, 600 et 800 µg ACTIQ® : comprimé avec applicateur buccal de 200, 400, 600, 800, 1200 et 1600 µg EFFENTORA® : comprimé gingivaux de 100, 200, 400, 600 et 800 µg <u>Formes nasales :</u> INSTANYL® : solution pour pulvérisation nasale de 50, 100 et 200 µg PECFENT® : solution pour pulvérisation nasale de 100 et 400 µg
Classe pharmacologique	Antalgique opioïde, dérivés de la phénylpipéridine, code ATC : N02AB03
Procédure d'enregistrement	ABSTRAL® et ACTIQ® : Reconnaissance Mutuelle EFFENTORA®, INSTANYL® et PECFENT® : Centralisée
Date de la première AMM	ABSTRAL® le 23/02/2009 ACTIQ® le 14/03/2002 EFFENTORA® le 04/04/2008 INSTANYL® le 20/07/2007 PECFENT® le 31/08/2010
Date de commercialisation	ABSTRAL® le 27/07/2009 ACTIQ® le 02/09/2002 EFFENTORA® le 01/02/2010 INSTANYL® le 26/04/2010 PECFENT® le 27/09/2011
Titulaires des AMM	Kyowa Kirin Pharama, Teva et Takeda
SMR	Important pour tous (dans l'indication de l'AMM)

1-Introduction

Le fentanyl est un opioïde de synthèse, qui appartient chimiquement à la classe des 4 anilino-pipéridines (phénylpipéridine). C'est un agoniste morphinomimétique pur, agissant essentiellement sur les récepteurs μ , dont l'effet analgésique est environ 100 fois supérieur à la morphine.

Le fentanyl est un antalgique opioïde de palier III classé sur la liste des stupéfiants⁴. Utilisé par voie intraveineuse dans le cadre d'une anesthésie générale⁵, il est également utilisé pour ses propriétés antalgiques par voie transdermique (patches) et par voie transmuqueuse (forme à action rapide).

7 spécialités de fentanyl par voie transmuqueuse ont une AMM en France, dont 5 reposent sur une administration buccale (ABSTRAL®, ACTIQ®, EFFENTORA®, BREAKYL® et RECIVIT®) et 2 sur une administration nasale (INSTANYL® et PECFENT®).

Les spécialités de fentanyl par voie transmuqueuse à action rapide sont indiquées dans le traitement des accès douloureux paroxystiques chez des patients adultes recevant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse. Un accès douloureux paroxystique correspond à une exacerbation transitoire et spontanée d'une douleur chronique d'origine cancéreuse par ailleurs contrôlée par un traitement de fond à posologie stable.

La Commission de Transparence a considéré que toutes les spécialités de fentanyl à action rapide possèdent un SMR important et une ASMR absente (V), exception faite d'ACTIQ®, la première spécialité commercialisée pour qui l'ASMR a été évaluée comme modérée (III).

Cinq spécialités de fentanyl (ABSTRAL®, ACTIQ®, EFFENTORA®, INSTANYL®, PECFENT®) font l'objet d'un suivi national de Pharmacovigilance et d'Addictovigilance en raison du risque d'abus, d'usage détourné, d'utilisation hors-AMM et d'intoxication accidentelle, en particulier chez l'enfant. Ces spécialités sont également soumises à un plan de gestion de risque européen et national.

Les mesures européennes du PGR consistent en :

- La sécurisation du produit et de l'accès au produit (emballage sécurisé, incitation des patients à garder le médicament hors de la portée et de la vue des enfants et à rapporter les produits à la pharmacie). La réalisation d'études de surveillance post-AMM et d'études d'utilisation (spécifiques pour chaque produit).

Les mesures nationales du PGR consistent en :

- La restriction du cadre de prescription et de délivrance pour tous les fentanyl (statut de médicament stupéfiant) :
 - ✓ Prescription sur ordonnance sécurisée, la durée maximale de prescription est limitée à 28 jours,
 - ✓ Délivrance limitée à 7 jours maximum (sauf mention expresse du prescripteur pour les formes orales).
- La mise à disposition de documents de minimisation du risque
 - ✓ Un guide destiné aux professionnels de santé visant à aider à la prescription et à la délivrance ainsi qu'à la prise en charge des patients,
 - ✓ Un guide pour le patient.
- La mise en place d'un suivi renforcé de toxicovigilance pour surveiller le risque d'intoxication accidentelle en particulier chez l'Enfant.
- La réalisation de mesures de communication auprès des professionnels de santé afin de favoriser le bon usage de ces spécialités.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des spécialités fentanyl ont été modifiées depuis le point précédent en 2013 :

- Une harmonisation de la rubrique 4.8 des différentes spécialités,
- L'ajout en rubrique 4.2 de recommandations quant à la nécessité d'arrêt du traitement en l'absence d'épisode douloureux paroxystique et à la nécessité du suivi des patients arrêtant le traitement afin de pouvoir prendre en charge la survenue d'un syndrome de sevrage.
- L'ajout en rubrique 4.3 de contre-indication pour les patients ne recevant pas de traitement de fond opiacé ainsi que pour ceux atteints de douleurs paroxystiques non cancéreuses.
- L'ajout en rubrique 4.4 de précaution d'emploi chez les patients
- Modification de la section 4.5 afin de mentionner la possibilité d'un syndrome de sevrage lors de la prise concomitante d'analgésiques mixtes agonistes/antagonistes (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine).
- Ajout en section 5.1 du myosis en temps qu'effet pharmacologique.

En septembre 2013, une lettre aux prescripteurs a été envoyée afin de rappeler les principaux effets indésirables et la nécessité du respect des indications.

⁴ Il s'agit d'un analgésique classé stupéfiant dont les propriétés sont au moins 80 fois plus puissantes que celles de la morphine.

⁵ Analgésique central réservé à l'anesthésie de courte, moyenne ou longue durée. Il peut également être administré par voie péridurale, de façon isolée ou en association aux anesthésiques locaux.

2-Suivi National de pharmacovigilance :

2.1-Méthode

Les données analysées dans ce rapport sont :

- les cas de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), couvrant la période du 01/01/2013 au 31/12/2015 (3^{ème} point de suivi),
- les cas transmis par le laboratoire (cas graves français, cas de mésusage, PSURs et PGR)
- les cas notifiés aux réseaux des CEIP sur la même période,
- les chiffres de vente et données d'exposition en France,
- la bibliographie,

2.2-Résultats et discussion

2.2.1 ABSTRAL® :

Données globales de pharmacovigilance (BNPV, CRPV et CEIP) :

Un total de 25 notifications rapportées dont 39 EI et à noter une absence d'EI dans 9 cas de mésusage.

Décès : 4 cas de décès sont rapportés dont 3 sont sans lien avec l'effet indésirable.

Analyse par « System Organ Class » de la classification MedDRA : Les SOC les plus fréquents sont les « affections psychiatriques » (n=9) avec une prédominance de syndrome de sevrage, les « affections du système nerveux » (n=8) avec une prédominance de somnolence, les « affections gastro-intestinales » (n=8) avec une prédominance de nausée et vomissement.

Données internationales :

Au niveau international, au 30 avril 2014, 476 notifications ont été enregistrées. Les SOC les plus fréquents sont les « troubles généraux » (n=115) avec une prédominance d'inefficacité, de décès, de réaction au site d'administration et d'asthénie/fatigue, les « affections gastro-intestinales » (n=65) avec une prédominance de nausée et vomissement, effets locaux et de constipation, les « affections du système nerveux » (n=61) avec une prédominance de somnolence et de vertiges, les « actes chirurgicaux et médicaux » (n=59) avec une prédominance d'utilisation hors AMM, les « affections psychiatriques » (n=44) avec une prédominance des cas de confusion et d'abus/dépendance.

Données relatives au mésusage, abus, dépendance :

Des données récentes rapportent des taux non négligeables de mésusage (entre 21 et 29%, tous opioïdes confondus), notamment en termes d'abus et d'addiction aux opioïdes, en particulier lorsqu'ils sont utilisés pour le traitement de douleurs chroniques non cancéreuses (prévalence d'addiction de 0 à 50% chez des patients douloureux chroniques non cancéreux et entre 0 et 8% chez des patients cancéreux algiques)

Il a été observé un total de 63 mésusages pour 21 cas, aussi le mésusage concerne 62% des cas notifiés.

Surdosage :

3 cas de surdosage dont 1 cas avéré chez une femme de 85 ans, insuffisante rénale dialysée qui a pris 4 comprimés en une fois et 2 évocateurs d'un surdosage.

2.2.2 ACTIQ® :

Données globale de pharmacovigilance (BNPV, CRPV et CEIP) :

Un total de 46 notifications rapportés dont 84 EI et à noter une absence d'EI dans 76 cas de mésusage.

Décès : 2 cas de décès sont rapportés. Aucun EI n'est mentionné.

Analyse par « System Organ Class » de la classification MedDRA :

Les SOC les plus fréquents sont les « affections gastro-intestinales » (n=25) avec une prédominance des atteintes locales (pertes de dents, caries, douleurs,..) constipation et de nausées/vomissements, les

«affections psychiatriques» (n=15) avec une prédominance de syndrome de sevrage, les « troubles généraux » avec une prédominance d'inefficacité.

Données internationales :

Au niveau international, au 30 avril 2014, 16 068 notifications ont été enregistrées. Les SOC les plus fréquents sont les « actes chirurgicaux et médicaux» (n=4255) avec une prédominance d'utilisation hors AMM et mésusage intentionnel, « troubles généraux» (n=3510) avec une prédominance d'inefficacité/tolérance, effets locaux (non dentaires), de décès, syndrome de sevrage et asthénie/fatigue, les « affections gastro-intestinales» (n=2801) avec une prédominance des effets locaux dentaires et gingivaux, nausée et vomissement et sécheresse buccale, les « lésions, intoxications » (n=1261) avec une prédominance des erreurs d'administration/prescriptions/dispensation, d'exposition accidentelle pédiatrique et fractures dentaires, les « affections psychiatriques » (n=1072) avec une prédominance des cas d'abus/dépendance, de syndrome de sevrage, insomnie, anxiété et convulsions, les « affections du système nerveux» (n=982) avec une prédominance de somnolence, vertiges, maux de tête, tremblements, léthargie et convulsions.

Données relatives au mésusage, abus, dépendance :

Il a été observé un total de 257 mésusages pour 113 cas, aussi le mésusage concerne 93% des cas notifiés. Le nombre moyen de mésusage par patient est de 2.3 (vs 2,1 lors du point 2).

Surdosage :

3 cas de surdosage dont 1 cas avéré pédiatrique chez un jeune garçon de 14 ans suite au détournement du traitement de son grand père. Il a été retrouvé somnolent, confus et 2 cas évocateurs d'un surdosage.

2.2.3 EFFENTORA® :

Données globale de pharmacovigilance (BNPV, CRPV et CEIP) :

Un total de 61 notifications rapportés dont 133 EI et à noter une absence d'EI dans 30 cas de mésusage.

Décès : 36 cas de décès sont rapportés par le laboratoire durant la période d'étude, la totalité de ces cas provenant d'une étude de sécurité post-autorisation (PASS 3365). 34 d'entre eux ont été considérés comme non liés par l'investigateur et/ou le laboratoire.

Analyse par « System Organ Class » de la classification MedDRA :

Les SOC les plus fréquents sont les « affections gastro-intestinales » (n=29) avec une prédominance des nausée, vomissement, atteintes locales, occlusion et constipation, les « affections du système nerveux » (n=24) avec une prédominance de somnolence, céphalée et coma, les « troubles généraux » (n=17) avec une prédominance d'inefficacité et d'altération de l'état général, les «affections psychiatriques» (n=11) avec une prédominance de syndrome de sevrage, hallucination, euphorie et dépression, les « affections respiratoires » (n=12) avec une prédominance de dyspnée.

Données internationales :

Au niveau international, au 30 avril 2014, 4287 notifications ont été enregistrées. Les SOC les plus fréquents sont les « actes chirurgicaux et médicaux» (n=1334) avec une prédominance d'utilisation hors AMM, « troubles généraux» (n=974) avec une prédominance d'inefficacité, effets locaux (non dentaires) et de décès, les « lésions, intoxications » (n=584) avec une prédominance des erreurs d'administration ou prescriptions et problème de qualité, les « affections gastro-intestinales» (n=466) avec une prédominance des effets locaux (stomatite, atteintes gingivales, dentaires), nausée et vomissement, les « affections du système nerveux» (n=217) avec une prédominance de somnolence, vertiges, maux de tête et troubles de la conscience, les « affections psychiatriques » (n=202) avec une prédominance des cas d'abus/dépendance, de syndrome de sevrage et insomnie.

Données relatives au mésusage, abus, dépendance :

Il a été observé un total de 85 mésusages pour 44 cas, aussi le mésusage concerne 48% des cas notifiés. Le nombre moyen de mésusage par patient est de 1.9 (vs 1.8 lors du point 2).

Surdosage :

11 cas de surdosage dont 1 cas avéré associant bradypnée et sensation d'oppression thoracique chez une patiente de 46 ans traitée à la demande depuis une semaine, évolution favorable à l'arrêt d'EFFENTORA®.

10 cas évocateurs d'un surdosage.

2.2.4 INSTANYL®

Données globale de pharmacovigilance (BNPV, CRPV et CEIP) :

Un total de 34 notifications rapportées dont 51 EI et à noter une absence d'EI dans 41 cas de mésusage.

Décès : 5 cas de décès sont rapportés par le laboratoire durant la période d'étude. 2 cas faisant suite à la progression de la pathologie cancéreuse et 1 cas en lien avec une détresse respiratoire.

Analyse par « System Organ Class » de la classification MedDRA :

Les SOC les plus fréquents sont les «affections psychiatriques» (n=10) avec une prédominance de syndrome de sevrage, les «affections du système nerveux» (n=10) avec une prédominance de somnolence et coma, les « affections respiratoires » (n=9) avec une prédominance de dépression respiratoire, les « troubles généraux » (n=7) avec une prédominance d'inefficacité.

Données internationales :

Au niveau international, au 30 avril 2014, 649 notifications ont été enregistrées. Les SOC les plus fréquents sont les « actes chirurgicaux et médicaux» (n=199) avec une prédominance d'utilisation hors AMM et mésusage intentionnel, les « affections psychiatriques » (n=123) avec une prédominance des cas d'abus/dépendance et de syndrome de sevrage, les « troubles généraux» (n=106) avec une prédominance d'inefficacité, les « lésions, intoxications » (n=61) avec une prédominance de surdosage et d'erreur d'administration, dispensation ou prescriptions, les « affections respiratoires » (n=52) avec une prédominance des effets locaux (épistaxis, gêne nasale,..), dyspnée/dépression respiratoire, les « affections du système nerveux» (n=48) avec une prédominance de somnolence, vertiges et perte de la conscience, les « affections gastro-intestinales» (n=35) avec une prédominance de nausée et vomissement.

Données relatives au mésusage, abus, dépendance :

Il a été observé un total de 160 mésusages pour 168 cas, aussi le mésusage concerne 91% des cas notifiés. Le nombre moyen de mésusage par patient est de 2.3 (vs 2.3 lors du point 2).

Surdosage :

11 cas de surdosage avérés dont 8 chez des patients ayant reçu des doses excessives.
5 cas évocateurs d'un surdosage.

2.2.5 PECFENT®

Données globale de pharmacovigilance (BNPV, CRPV et CEIP) :

Un total de 19 notifications rapportées dont 36 EI et à noter une absence d'EI dans 3 cas de mésusage.

Décès : 1 cas de décès rapporté chez un patient de 57 ans suite à la progression de son cancer.

Analyse par « System Organ Class » de la classification MedDRA :

Les SOC les plus fréquents sont les «affections du système nerveux» (n=9) avec une prédominance de somnolence et sensation de vertige, les « affections respiratoires » (n=6) avec une prédominance d'anomalie respiratoire (dépression respiratoire), les « troubles généraux » (n=5) avec une prédominance d'inefficacité, les « affections gastro-intestinales » avec une prédominance de nausée et vomissement.

Données internationales :

Au niveau international, au 30 avril 2014, 246 notifications ont été enregistrées. Les SOC les plus fréquents sont les « troubles généraux» (n=48) avec une prédominance de décès et d'inefficacité, les « affections du système nerveux» (n=37) avec une prédominance de somnolence, vertiges, neurotoxicité et perte de la conscience, les « affections respiratoires » (n=31) avec une prédominance des effets locaux (épistaxis, sécheresse nasale,..) et dépression respiratoire, les « affections gastro-intestinales» (n=24) avec une prédominance de nausée et vomissement.

Données relatives au mésusage, abus, dépendance :

Il a été observé un total de 27 mésusages pour 13 cas, aussi le mésusage concerne 59% des cas notifiés. Le nombre moyen de mésusage par patient est de 2.1 (vs 1.6 lors du point 2).

Surdosage :

3 cas de surdosage avérés dont 8 cas de dépression respiratoire. 8 cas évocateurs d'un surdosage.

2-3-Conclusion générale et propositions du CRPV Rapporteur

Toutes spécialités confondues, 344 cas ont été analysés : 151 (44%), rapportent uniquement un (ou plusieurs) mésusage(s) alors que 185 (54%) font état d'un (ou plusieurs) EI(s) et que 8 (2%) mentionnent un décès sans EI ni mésusage. Le nombre total d'EI est de 343 (dont 241 graves).

Les problématiques de mésusage persistent avec principalement une utilisation hors AMM dans 52% des cas (n=178), un abus et/ou une dépendance dans 32% (n=109), une absence de traitement de fond ou un traitement de fond inexistant ou insuffisant dans 24% (n=83) et la prescription d'une dose excessive dans 26% (n=90).

Il n'y a pas de fait majeur nouveau et marquant de sécurité. La majorité des effets indésirables rapportés sont listés et typiques de opioïdes (syndrome de sevrage (n=20), somnolence (n=18), nausées (n=17), vomissements (n=10), céphalées (n=8), dépression respiratoire (n=8), coma (n=7), constipation (n=7), dyspnée (n=6)). Les effets indésirables locaux (n=19 cas) sont toujours observés avec principalement des pertes de dents, focales, diffuses voire totales avec ACTIQ®.

Seuls des cas d'atteintes non listés pourraient faire l'objet d'une modification de RCP (inefficacité, urticaire, apnée du sommeil, dyspnée, perte de connaissance, arrêt cardiorespiratoire) pour certaines des spécialités.

Concernant les situations particulières, 17 cas de surdosage avérés sont identifiés ainsi que 27 cas évocateurs (administration de doses excessives, survenues lors des 1^{ères} prises, erreur de switch ou co-prescription de 2 spécialités de fentanyl à action rapide). Trois cas d'exposition pédiatrique ont été notifiés.

3-Propositions du CRPV

Pour toutes les spécialités

- Inefficacité : Ajout d'une mention visant à informer sur la nécessité d'arrêter rapidement le traitement en cas d'inefficacité
- Demande de retrait de la mention en 4.4 (Risque d'utilisation abusive et d'accoutumance) : « Cependant la toxicomanie iatrogène est rare dans le cadre de l'utilisation thérapeutique des opioïdes. »
- Harmonisation du 4.8 afin de mentionner le risque d'abus et de dépendance

Par spécialité

- ABSTRAL®: ajout de l'urticaire en 4.8, listé pour les autres produits et plusieurs cas ont été rapportés dans les PSUR, listé pour EFFENTORA®.
- ACTIQ® et PECFENT®: ajout apnée du sommeil en 4.8
- INSTANYL®: ajout de dyspnée et de perte de connaissance en 4.8 et d'arrêt cardiorespiratoire en 4.9

Le mésusage persiste de façon importante, et il apparait nécessaire de prendre des mesures au niveau national afin de limiter l'accès au traitement pour les patients auxquels il n'est pas destiné. Aussi, il est proposé une nouvelle fois de limiter la prescription initiale des spécialités de fentanyl à action rapide à certains spécialistes.

4-Discussion et conclusion du Comité technique de pharmacovigilance

Les propositions de modification des RCP faites par le CRPV rapporteur ont été acceptées par les membres du CTPV. Le CRPV et la direction produit travailleront sur la formulation des libellés notamment concernant l'ajout de l'information sur l'inefficacité.

Concernant la demande de restriction de la prescription initiale, la directrice adjointe de la direction produit informe les membres du CTPV qu'une présentation des résultats de cette étude sera faite lors d'une prochaine commission des stupéfiants et psychotropes et un avis sera émis à cette occasion.

Le CTPV ne se prononcera pas sur la prescription initiale ce jour et attendra l'avis de la commission des stupéfiants qui siègera en février 2017.

Nom du dossier	Ibuprofène (PEDEA®)
Direction en charge du dossier	Direction CARDIO
CRPV en charge du dossier	CRPV de Paris Cochin
Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité PEDEA® (ibuprofène)	
Faute de temps, ce dossier n'a pu être présenté et a été programmé au CTPV du 06 décembre 2016.	

Questions organisationnelles	Pharmacovigilance européenne
Direction en charge du dossier	DSSE – pôle stratégie européenne et internationale
Présentation DSSE	
http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-pour-l-evaluation-des-risques-en-matiere-de-pharmacovigilance-PRAC/Signal-Riociquat-et-arbitrages-antiviraux-d-action-directe-de-l-hepatite-C-SGLT2-facteurs-VIII-paracetamol-retour-d-information-sur-le-PRAC-de-novembre-2016-Point-d-Information	

Nom du dossier	Tour de table des cas marquants et de la littérature
Direction en charge du dossier	Direction de la surveillance
Synthèse des avis émis par le comité technique de pharmacovigilance	
cas d'un syndrome de Brugada sous LAMICTAL® (lamotrigine) : ce cas fera l'objet d'un signal européen via EPITT	