

Compte rendu de séance

CT012016033
22/03/2016
Direction de la Surveillance
Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance
Dr. Patrick Maison

Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012016033

Séance du mardi 22 mars 2016 de 09h30 à 17h30 en salles 1, 2 & 3 et A012

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Kamel MASMOUDI	Membre	X	
Pascale LAINE-CESSAC	Membre	X	
Siamak DAVANI	Membre		X
Mélanie MOLTENIS	Suppléante	X	
Antoine PARIENTE	Membre		X
Ghada MIREMONT	Suppléante	X	
Dominique KOWALSKI	Membre	X	
Antoine COQUEREL	Membre		X
Sophie FEDRIZZI	Suppléante	X	
Marie ZENUT	Membre	X	
Catherine SGRO	Membre/Suppléante du président	X	
Michel MALLARET	Membre	X	
Régis BORDET	Membre		X
Sophie GAUTIER	Suppléante	X	
Marie-Laure LAROCHE	Membre	X	
Thierry VIAL	Membre/Président		X
Aurore GOURAUD	Suppléante	X	
Joëlle MICALLEF	Membre		X
Anne DEFAULT	Suppléante	X	
Dominique HILLAIRES-BUYS	Membre		X
Véronique PINZANI	Suppléante	X	
Pierre GILLET	Membre		X
Nadine PETITPAIN	Suppléante	X	
Pascale JOLLIET	Membre		X
Gwenaëlle VEYRAC	Suppléante	X	
Milou-Daniel DRICI	Membre		X
Fanny ROCHER	Suppléante	X	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre	X	
Thierry TRENQUE	Membre	X	
Eric BELLISSANT	Membre		X
Elisabeth POLARD	Suppléante	X	
Nathalie GUILLEMANT-MASSY	Membre	X	
Patrick MISMETTI	Membre		X
Claire GUY	Suppléante	X	
Martine TEBACHER-ALT	Membre	X	
Jean-Louis MONTASTRUC	Membre		X
François MONTASTRUC	Suppléant	X	
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	X	
Hervé LE LOUET	Membre		X
Samy BABAI	Suppléant	X	
Agnès LILLO LE LOUET	Membre		X
Christine LEBELLER	Suppléante	X	
Pirayah DUFOUR-LAMARTINIE	Membre	X	
Sixtine GINISTY	Suppléante	X	
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Membre	X	
Michel BIOUR	Membre	X (après midi)	
Joëlle MICHOT	Suppléante	X (matin)	
Françoise BAVOUX	Membre	X	
Mélissa YELEHE-OKOUMA	CRPV invité	X	
Siguine PLAISANT	CRPV invité	X	
Aurélien PREVOST	Interne CRPV (Reims)	X	
Faustine DELZOR	Interne CRPV (Toulouse)	X	
Thomas DELJEHIER	Interne CRPV (Bordeaux)	X (après midi)	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
Patrick MAISON	Directeur	X	
Céline MOUNIER	Directeur adjoint	X	
Christiane ANGOT	Chargé de mission	X	
Marie-Laure VEYRIES	Référent Information scientifique	X	
Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance			
Florence CARDONA-GIORDANO	Chef de Pôle	X	
Christelle DESITTER	Coordonnateur des réseaux de vigilance	X	
Nathalie GRENE-LEROUGE	Evaluateur	X	
Bich-Hang PHAM	Evaluateur	X	
Béatrice POROKHOV	Evaluateur	X	
Emilie VITTAZ	Coordonnateur des réseaux de vigilance	X	
Soraya BACHIRCHERIF	Evaluateur	X	
Thibault DE WITASSE-THEZY	Interne	X	
Marion LASSALLE	Interne	X	
Céline LE GALLUDEC	Interne	X	
Pôle Plateforme de réception et d'orientation des signaux			
Sylvie LEREBOURS	Evaluateur	X	
Elodie SOLE	Evaluateur	X	
DIRECTION SCIENTIFIQUE ET DE LA STRATEGIE EUROPEENNE			
Pôle coordination européenne et internationale			
Isabelle ROBINE	Chargé de mission au PRAC	X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, NEPHROLOGIE			
Produits en Hématologie, Immunologie, Néphrologie			
Marc MARTIN	Chef d'équipe Produits	X	
Marie GADEYNE	Evaluateur	X	
Véronique TONNAY	Evaluateur	X	
Produits en Oncologie, Radiopharmaceutique			
Vincent GAZIN	Chef d'équipe Produits	X	
Pascale WECHSLER	Evaluateur	X	
Liora BRUNEL	Evaluateur	X	
Emilie BRETON	Evaluateur	X	X
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE			
Produits Cardiovasculaire, Thrombose, Métabolisme			
Mouna ABANE	Evaluateur	X	
Françoise GOEBEL	Evaluateur	X	
Produits en Endocrinologie, Gynécologie, Urologie			
Isabelle YOLDJIAN	Chef d'équipe Produits	X	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Elise TOURNIEUX	Evaluateur	X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS			
Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie			
Catherine DEGUINES	Chef d'équipe Produits	X	
Carine CONDY	Evaluateur	X	
Claire FERARD	Evaluateur	X	
Mélanie LEPLAY	Evaluateur	X	
Produits Antalgie, Rhumatologie, Pneumologie, ORL, Stomatologie et Ophtalmologie			
Sylvain GUEHO	Chef d'équipe Produits	X	
Souad FAIDI	Evaluateur	X	
Marie-Caroline PESQUIDOUS	Evaluateur	X	
Aude Le MONNIER	Evaluateur	X	
Produits Stupéfiants et Psychotropes			
Marie-Anne COURNE	Chef d'équipe Produits	X	
Charlotte PION	Evaluateur	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	
Produits en Maladies Infectieuses			
Sophie CHOULIKA	Evaluateur	X	
Aurélie VITORES	Evaluateur	X	
Perrine ROBIN	Evaluateur	X	
Olivier LE BRIS	Evaluateur	X	
Produits en Dermatologie, hépato-gastroentérologie et Maladies métaboliques rares			
Nathalie DUMARCET	Chef d'équipe Produits	X	
Alexandre STOHR	Evaluateur	X	
DIRECTION DES THERAPIES INNOVANTES, DES PRODUITS ISSUS DU CORPS HUMAIN ET DES VACCINS			
Vaccins, Médicaments dérivés du sang			
Alexis JACQUET	Evaluateur	X	

Gestion des conflits d'intérêt

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été déclarée ni retenue au cours de la séance du Comité technique de pharmacovigilance du mardi 22 mars 2016.

Sujets abordés	Avis EU nécessaire avant publication
<u>1. Introduction</u> Adoption du compte-rendu du 16 février 2016 – CT012016023	Pour adoption
<u>2. Dossiers Produits – Substances (National)</u> 2.1 Suivi national de pharmacovigilance du méthylphénidate 2.2 Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité DIANE® et ses génériques 2.3 Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité EXJADE®	Pour avis Pour avis Pour avis
<u>3. Tour de Table</u> <u>Questions diverses :</u> - Suivi national de pharmacovigilance du tramadol Tour de table des cas marquants et de la littérature	Non Pour avis / information Pour discussion

Déroulement de la séance

Questions diverses	Suivi national de pharmacovigilance du tramadol
Direction en charge du dossier	Direction NEURHO
Suivi national de pharmacovigilance du tramadol	
<p>Lors de l'adoption du compte-rendu du comité technique de pharmacovigilance du 16/02/2016, les membres du CTPV sont revenus sur le dossier tramadol discuté lors du CTPV de février, suite à la notification récente d'un cas de décès d'un enfant suite à un surdosage en tramadol, avec utilisation du dispositif d'administration de la spécialité Doliprane.</p> <p>Dans ce contexte, le CTPV souhaite interpeller le directeur général de l'ANSM afin que des actions rapides soient mises en œuvre (proposition d'un travail visant à revoir l'indication, la présentation, l'information des professionnels de santé et des patients et parents).</p> <p>L'avis du comité technique de pharmacovigilance a été rendu à l'unanimité.</p>	

Nom du dossier		Suivi national de pharmacovigilance du méthylphénidate			
Direction en charge du dossier		Direction NEURHO			
CRPV en charge du dossier		CRPV de Reims			
Références documentaires					
Rapports et présentations du CRPV de Reims					
Suivi national de pharmacovigilance du méthylphénidate					
Nom commercial	Ritaline®	Ritaline® LP	Concerta® LP	Quasym®	Medikinet®
DCI	chlorhydrate de méthylphénidate				
Formes pharmaceutiques	Comprimés 10 mg	Gélules à libération prolongée 10 mg, 20 mg, 30 mg et 40 mg	Comprimés à libération prolongée 18 mg, 36 mg, 54 mg	Gélules à libération modifiée 10 mg, 20 mg, 30 mg	Gélules à libération modifiée 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg
Classe pharmacologique	Psychostimulant				
Procédure d'enregistrement	Nationale	Nationale	Reconnaissance mutuelle	Reconnaissance mutuelle	Décentralisée
Date d'obtention de l'AMM	31/07/1995	05/05/2003	28/03/2003	27/12/2006	18/07/2011
Date de commercialisation en France	19/09/1996	06/07/2005	17/05/2004	14/02/2011	13/05/2015
Titulaire de l'AMM	Novartis	Novartis	Janssen	Shire	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co.KG
Avis de la transparence	Service Médical Rendu Important (avis du 03/10/2012)				

1-Introduction

Le méthylphénidate est un psychostimulant indiqué dans le cadre d'une prise en charge globale du trouble du déficit de l'attention / hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque les mesures correctives psychologiques, éducatives, sociales et familiales seules s'avèrent insuffisantes. La spécialité Ritaline® 10 mg est également indiquée dans le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie, en cas d'inefficacité du modafinil, chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans. Toutes les spécialités à base de méthylphénidate sont inscrites sur la liste des stupéfiants et soumises à des conditions de prescription et de délivrance restreintes : la prescription est limitée à 28 jours, la prescription initiale et les renouvellements annuels sont réservés aux spécialistes et/ou services hospitaliers spécialisés en neurologie, en psychiatrie ou en pédiatrie (ou aux centres du sommeil pour Ritaline® 10 mg du fait de son indication en deuxième intention dans la narcolepsie).

En septembre 2012, une lettre à destination des professionnels de santé (prescripteurs et pharmaciens) a été diffusée par les laboratoires à la demande de l'ANSM afin de rappeler les conditions de prescription et de délivrance ainsi que les recommandations pour instaurer et surveiller un traitement par méthylphénidate.

En juillet 2013, l'ANSM a publié un rapport intitulé « Méthylphénidate : données d'utilisation et de sécurité d'emploi en France » faisant un état des lieux sur son utilisation et sa sécurité d'emploi en France. En 2013, l'ANSM a également mis à disposition des patients et de leur entourage, une brochure informative intitulée « Vous et le traitement du trouble déficit de l'attention / hyperactivité par méthylphénidate » qui a pour but de rappeler les risques liés au méthylphénidate, les modalités de surveillance et les règles de bonne utilisation.

Le suivi national du méthylphénidate a précédemment été présenté lors des Comités Techniques de Pharmacovigilance (CTPV) du 17 décembre 2000, du 07 février 2006, du 28 juin 2011, du 9 octobre 2012 et du 7 juillet 2014.

2-Méthodes

La présentation porte sur l'analyse des données rapportées du 1^{er} Janvier 2014 au 31 décembre 2015 en ce qui concerne les cas d'effets indésirables français enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) et rapportés aux laboratoires ; et du 1^{er} novembre 2013 au 31 octobre 2015 en ce qui concerne les données internationales (PSUR / PBRER).

3-Résultats et discussion

Chiffres de vente et données d'exposition

Toutes spécialités de méthylphénidate confondues, ville et hôpital compris, 608 056 boîtes ont été vendues en France en 2014 et 644 250 en 2015 soit une augmentation de 6% entre 2014 et 2015.

Données de pharmacovigilance

Au total, 441 cas (791 effets indésirables) dont 98 cas graves ont été rapportés en France du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2015 :

	2014		2015		2014-2015	
	Nb de cas total	Cas graves	Nb de cas total	Cas graves	Nb de cas total	Cas graves
Novartis	25	5 (20%)	53	8 (11,3%)	78	13
Janssen	85	3 (3,5%)	37	2 (5,4%)	122	5
Shire	48	10 (20,8%)	68	13 (19,1%)	116	23
BNPV	48	22 (45,8%)	77	35 (44,1%)	125	57
Total	206	40 (19,4%)	235	58 (24,7%)	441	98

Les SOC les plus représentées sont "lésions, intoxications et complications liées aux procédures" (n=254 effets indésirables, 32,1%) correspondant à une augmentation des cas de mésusage, "affections psychiatriques" (n=117, 14,8%), et "affections du système nerveux" (n=73, 9,2%).

Utilisation hors AMM en France

En France, une utilisation hors-AMM est rapportée dans 254 notifications (57,6%) sur la période 2014-2015. Les critères pris en compte pour identifier une utilisation hors-AMM sont l'utilisation chez des patients de plus de 18 ans et les enfants de moins de 6 ans, le non-respect de l'indication, le non-respect des contre-indications et les cas d'abus. On observe une utilisation chez des enfants de moins de 6 ans dans 13 cas (3%) et chez des adultes dans 126 cas (28,6%).

Toxicité cardiovasculaire

Le SOC « affections cardiaques » représente 4,3% de l'ensemble des effets indésirables rapportés (n=34) en France. Dans la Base Nationale de Pharmacovigilance, 21 cas ont été identifiés. La majorité de ces cas correspond à des tachycardies (14/21) et à des extrasystoles ventriculaires ou supraventriculaires (4/21).

En 2014 et 2015, en France, on note, en particulier, les cas d'affections cardiaques suivants :

- 2 cas d'infarctus du myocarde, un cas survenu après une augmentation volontaire de la dose par le patient lui-même et un cas rapporté chez un consommateur occasionnel de cocaïne,
- 1 cas rapporté de cardiomyopathie restrictive dont le diagnostic est une hypertension pulmonaire post-capillaire à l'effort, survenu chez un adulte, s'améliorant à l'arrêt du traitement,
- 1 cas d'épaississement de la valve mitrale survenu chez un adulte, l'échocardiographie réalisée avant la mise sous traitement était normale,
- 1 cas non grave de ballonnisation de la valve mitrale survenu chez un adulte, cependant aucune échocardiographie avant la mise sous traitement n'est disponible,
- 1 cas d'incompétence de la valve mitrale survenu chez un enfant, cependant ce cas est très probablement le doublon (BNPV, laboratoire) d'un cas non grave de dilatation du ventricule gauche, pour lequel il est mentionné « pas de fuite mitrale ».

Autres cas d'intérêt rapportés en France

Les autres cas d'intérêt rapportés en France sur la période considérée sont :

- 2 cas d'accident vasculaire cérébral survenus chez des adultes,
- 1 cas de pustulose exanthématique aigue généralisée survenu chez un enfant.

Données internationales et littérature

Toxicité hépatique

En France, aucun signal de toxicité hépatique grave n'a été observé. Cependant, au niveau international, un cas grave d'atteinte hépatique sévère survenu chez un enfant de 12 ans traité par méthylphénidate a été publié¹ en 2015. Un autre cas survenu chez un enfant de 16 ans a également été rapporté aux laboratoires au cours de la période considérée. Ces deux cas ont conduit à une transplantation hépatique. Une modification du Résumé des Caractéristiques du produit (RCP), déposée par les laboratoires Janssen pour Concerta® est en cours d'évaluation au niveau européen afin d'inclure le risque d'insuffisance hépatique aiguë en rubrique 4.8 « Effets indésirables » du RCP.

Toxicité cardiaque

Au niveau international, un cas d'arrêt cardiaque post-infarctus du myocarde survenu au Danemark chez un patient de 11 ans traité par méthylphénidate a été publié dans la littérature en 2015². Une communication de l'autorité de santé danoise sur le risque cardiovasculaire du méthylphénidate a été réalisée en Janvier 2016.

Données animales

Dans une étude réalisée chez la souris³ publiée en 2016, les auteurs observent une tératogénicité (polydactylies et anomalies osseuses) du méthylphénidate.

4-Conclusions et proposition du rapporteur

Comme déjà observé lors de la précédente présentation en Comité Technique, l'utilisation chez l'adulte se banalise. Le traitement de la femme de plus de 18 ans majore le risque d'exposition au cours de la grossesse. Une surveillance particulière de l'utilisation hors-AMM, notamment chez l'adulte, est nécessaire.

Compte tenu des cas d'affections cardiovasculaires rapportés, de son activité agoniste du récepteur 5HT2B, le CRPV rapporteur souhaite que la surveillance cardiovasculaire soit complétée par un ECG et une échocardiographie avant la mise sous traitement et en cours de traitement par méthylphénidate.

Concernant le risque d'hépatotoxicité, le CRPV rapporteur considère que le risque d'insuffisance hépatique aigue doit être ajouté en rubrique 4.8 « Effets indésirables » du RCP de l'ensemble des spécialités à base de méthylphénidate. Il demande que le RCP précise que cette atteinte hépatique a entraîné une transplantation hépatique dans de très rares cas.

Enfin, les données d'utilisation à long terme sont toujours insuffisantes. L'étude observationnelle à long terme ADDUCE (Attention Deficit Hyperactivity Drug Use Chronic Effects) est en cours au niveau européen. Cette étude a pour objectif d'évaluer les effets indésirables du méthylphénidate dans une population de jeunes adultes et d'enfants. Le CRPV rapporteur souhaite être informé de l'état d'avancement de cette étude.

Le CRPV rapporteur préconise une réévaluation régulière du rapport bénéfice/risque du méthylphénidate et la poursuite du suivi national.

5-Discussion et conclusion du Comité Technique

Sur la base des données présentées, le CTPV a conclu sur la nécessité :

- De mentionner le risque d'insuffisance hépatique aigue dans le RCP et la notice de l'ensemble des spécialités à base de méthylphénidate,
- De demander l'avis de la société française de cardiologie pédiatrique sur la pertinence d'effectuer une échocardiographie avant le début du traitement et sur l'intérêt de l'effectuer avant mise en place du traitement s'il n'y a pas de surveillance pendant le traitement,
- D'interroger la société française de cardiologie pédiatrique sur l'intérêt de faire un ECG avant de débiter le traitement, compte tenu du risque de troubles du rythme, et sur la nature des troubles qui pourraient contre-indiquer la prise de méthylphénidate,
- De faire remonter au niveau européen le cas de cardiomyopathie restrictive, associée à une hypertension pulmonaire post-capillaire à l'effort, rapporté en France dans le cadre du prochain PSUR,

¹ Tong HY, Díaz C, Collantes E, Medrano N, Borobia AM, Jara P, Ramírez E. Liver Transplant in a Patient under Methylphenidate Therapy: A Case Report and Review of the Literature. Case Rep Pediatr. 2015

² Munk K, Gormsen L, Kim WY, Andersen NH. Cardiac Arrest following a Myocardial Infarction in a Child Treated with Methylphenidate. Case Rep Pediatr. 2015

³ Costa Gde A, Galvão TC, Bacchi AD, Moreira EG, Salles MJ. Investigation of possible teratogenic effects in the offspring of mice exposed to methylphenidate during pregnancy. Reprod Biomed Online. 2016 Feb; 32(2):170-7

- De connaître l'état d'avancement de l'étude européenne ADDUCE,
- De maintenir le suivi national des spécialités à base de méthylphénidate.

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

Nom du dossier	Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité DIANE® et ses génériques
Direction en charge du dossier	Direction INFHEP
CRPV en charge du dossier	CRPV de Lille

Références documentaires

Rapports et présentations du CRPV de Lille

Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité DIANE® et ses génériques

Nom commercial	DIANE®	Acétate de cyprotérone /éthinyloestradiol TEVA®	EVEPAR®	MINERVA®
DCI	Acétate de cyprotérone / éthinyloestradiol			
Formes pharmaceutiques	Comprimé à 2mg/35µg			
Classe pharmacologique	Antiandrogènes et œstrogènes			
Procédure d'enregistrement	Nationale	Nationale	Nationale	Nationale
Date d'obtention de l'AMM	07/07/1987	02/03/2007	14/10/1997	17/12/1997
Date de commercialisation en France	19/09/1987	04/04/2007 (<i>arrêt de commercialisation depuis le 15/03/2015</i>)	20/02/2004	21/10/2003
Titulaire de l'AMM	Bayer Healthcare	Teva	Mylan	Bayer Healthcare /Biogaran (exploitant)

1. Introduction et éléments de contexte

A la demande du comité technique et du CRPV de Lille, l'ANSM a fait un point sur la situation de Diane® 35 et de ses génériques. Il a été présenté une chronologie des faits ayant conduit au déclenchement d'une procédure d'urgence en février 2013 auprès de l'Agence européenne des médicaments qui a permis de réévaluer le rapport bénéfice/risque de l'ensemble des spécialités au niveau européen, et *in fine*, s'est conclu par la remise sur le marché français de Diane® 35 et de ses génériques avec une nouvelle indication restreinte.

Diane® 35 est l'association d'un anti-androgène et d'un œstrogène faiblement dosé. Elle possède les propriétés des deux substances. Diane® 35 a obtenu une Autorisation de mise sur le marché (AMM) en France en juillet 1987 dans l'indication : « traitement de l'acné chez la femme : l'efficacité est modérée et ne s'observe qu'après plusieurs mois de traitement » du fait de l'effet anti-androgénique de la cyprotérone.

Préalablement à l'arbitrage européen en date de 2013, le directeur général de l'ANSM avait refusé à trois reprises une extension d'indication, en février 1995, mars 1998 et mars 2000, demandée par les laboratoires Bayer, titulaire d'AMM de la spécialité princeps, concernant l'effet contraceptif du produit qui devait être utilisé chez la femme présentant des manifestations périphériques d'androgénie. Il est en effet à noter que Diane® est commercialisée dans certains pays européens avec une indication officielle en tant que contraceptif.

Ces refus étaient basés sur les études fournies par les laboratoires Bayer qui n'ont pas évalué l'efficacité contraceptive de Diane® 35 sur la base d'études de fort niveau de preuve. En effet, en appui de ses demandes, en 1999, le titulaire d'AMM a communiqué une étude observationnelle jugée insuffisante pour valider l'indication sollicitée. Cette publication faisait état d'un indice de Pearl non corrigé et recalculé de 0,12 avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % à 0,44. Une seconde étude observationnelle, dite EURAS, publiée en 2007, a également été proposée. Elle concluait, à un indice de Pearl de 0,35 ([0,19-0,57]). Cependant, sa méthodologie ne correspondait pas aux lignes directrices élaborées par l'Agence européenne des médicaments relatives à l'efficacité des contraceptifs.

Néanmoins, il est rappelé que, dès octobre 1997, le schéma commun des contraceptifs oraux combinés (COC) a été appliqué à la spécialité Diane® 35 notamment en ce qui concerne le risque thromboembolique tant veineux qu'artériel.

Compte tenu de ces éléments, et plus spécifiquement d'une prescription importante en tant que contraceptif et de la mise en évidence d'un risque thromboembolique veineux non suffisamment pris en compte par les professionnels de santé, l'ANSM avait estimé que le rapport entre les bénéfices et les risques liés à Diane® 35 nécessitait une réévaluation. A ce titre, l'ANSM a suspendu l'AMM de Diane® 35 et de ses génériques le 21 mai 2013 dans l'attente de l'issue de l'arbitrage européen déclenché. La procédure européenne a conclu que le rapport bénéfice/risque de Diane® 35 et de ses génériques restait favorable sous réserve que la prescription soit restreinte à l'indication de seconde intention de l'acné modérée à sévère après échec d'un traitement topique ou d'un traitement antibiotique systémique. Il a été également jugé nécessaire de préciser que, du fait de l'activité contraceptive de Diane® 35 et de ses génériques, ces spécialités ne devaient pas être prescrites en même temps qu'un autre contraceptif hormonal.

Ainsi, depuis août 2013, l'indication thérapeutique de Diane® 35 et de ses génériques est la suivante :

- Traitement de l'acné modérée à sévère liée à une sensibilité aux androgènes (associée ou non à une séborrhée) et/ou de l'hirsutisme, chez les femmes en âge de procréer.
- Pour le traitement de l'acné, DIANE® 35 microgrammes, comprimé enrobé doit être utilisé uniquement après échec d'un traitement topique ou de traitements antibiotiques systémiques.
- Dans la mesure où DIANE® 35 microgrammes, comprimé enrobé est également un contraceptif hormonal, il ne doit pas être utilisé en association avec d'autres contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.3).

Parallèlement à la restriction de l'indication de Diane® 35 et de ses génériques, dans le cadre de la remise sur le marché des médicaments intervenue en janvier 2014 sur le marché français, il a été décidé de :

- Renforcer les informations relatives au risque thromboembolique associé à Diane® 35 et ses génériques dans les rubriques contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi du RCP ;
- Instaurer par chacun des laboratoires concernés un plan de gestion des risques (PGR) avec des mesures de réduction des risques, incluant des études d'utilisation (DUS) du médicament et la mise à disposition auprès des prescripteurs et des patientes d'un matériel éducationnel.

Plus particulièrement, le PGR comprend la réalisation de deux études sur l'utilisation du médicament afin de caractériser les pratiques de prescription des médicaments dans des groupes représentatifs de prescripteurs et d'évaluer les principales raisons de la prescription (résultats attendus en mai 2016). Le PGR comprend également la réalisation d'une étude de sécurité après autorisation (PASS) afin d'évaluer l'efficacité des mesures de réduction des risques (soumission du rapport final avant le 30 juin 2016).

Ces modifications se sont accompagnées d'une information par l'ANSM, en janvier 2014, sous la forme d'une lettre aux professionnels de santé dans laquelle il était rappelé que des études observationnelles avaient montré le risque thromboembolique veineux 1,5 à 2 fois supérieure chez les utilisatrices de Diane® 35 et de ses génériques que chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés (COC) contenant du lévonorgestel (progestatif de deuxième génération) et similaire à celui associé aux COC contenant du désogestrel, du gestodène ou de la drospirénone (progestatifs de troisième ou quatrième générations). Ces études réalisées en 2011 et 2012 sur des cohortes danoises de 1,2 et 1,6 millions de femmes suivies pendant respectivement 8 et 15 ans) ont conclu que chez les femmes recevant Diane® 35, le risque thromboembolique veineux était multiplié par 4 par rapport aux femmes ne prenant ni acétate de cyproterone ni contraception orale (RR = 4,10 [3,37 – 4,99]) et comparable au risque observé chez les femmes recevant une pilule de troisième ou quatrième génération.

Ces données ont induit une modification des contre-indications et un renforcement des mises en garde présentes dans le RCP de Diane® 35 et de ses génériques remis sur le marché en janvier 2014.

2. Rappel quant aux données d'évaluation du profil de sécurité de Diane® 35 et de ses génériques

Dans le cadre de l'arbitrage européen, il a été procédé par l'ANSM à une évaluation du profil de sécurité de Diane® 35 et de ses génériques en janvier 2013. Le rapport d'évaluation qui prenait en compte notamment les cas de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) (127 cas concernant les événements emboliques et thrombotiques) et les données des PSURs couvrant la période d'octobre 2008 à mai 2012 (145 cas présentant des effets indésirables thrombotiques) confirmaient le profil de sécurité de Diane® 35 et de ses génériques en matière de thrombose avec une nette prédominance du risque veineux.

Les données sur le risque thromboembolique lié à Diane® 35 et de ses génériques sont annuellement mises à jours sur le site de l'ANSM. Lors de la dernière mise à jour de ces données, intervenue en août 2015, après interrogation de la BNPV et agrégation des informations relatives aux ventes et prescriptions de ces spécialités, il apparaît que 347 évènements thromboemboliques sont associés à la prise de Diane® 35 et de ses génériques. 331 cas concernent des effets indésirables thrombotiques veineux et des embolies pulmonaires avec une utilisation majoritaire pour la contraception associée ou non à de l'acné. L'âge médian au moment de la survenue de l'effet est de 23 ans et le délai de survenue de l'évènement est dans 59 % des cas inférieur ou égal à un an (délai précisé pour 246 des 347 cas).

3. Suivi national de Pharmacovigilance relatif à Diane® 35 et à ses génériques conduite par le CRPV de Lille

Suite à un cas marquant présenté par le CRPV de Lille lors du CTPV du 23 septembre 2014 relatif à une jeune patiente décédée des suites d'une embolie pulmonaire massive 5 mois après le début du traitement par Diane pour une acné, et en l'attente de la diffusion du matériel éducatif prévu pour les prescripteurs et les patients, un suivi national de pharmacovigilance portant sur les années 2014 et 2015 a été ouvert. Ce suivi national de pharmacovigilance a porté sur les données françaises reçues entre janvier 2014 et décembre 2015 en excluant les effets indésirables intervenus avant 2014 et concernant la spécialité Androcur® (acétate de cyprotérone).

Il est noté que le document d'aide à la prescription accompagné d'une carte patiente, intégré au PGR en qualité de mesure additionnelle de réduction du risque thromboembolique, a été mis à disposition en décembre 2014.

Les ventes ont été d'environ 1 million et 1,3 millions de plaquettes pour les années 2014 et 2015, ce qui représente une estimation d'exposition d'environ 75 000 patientes – année pour l'année 2014 et 100 600 patientes pour 2015. Il est donc constaté une évolution importante des données de vente de Diane® 35 et de ses génériques depuis sa remise sur le marché. Pour rappel, les chiffres de vente variaient avant la suspension d'AMM intervenue en mai 2013, entre 4 à 5 millions de plaquettes annuelles.

Il a également été constaté que la prescription de Diane® 35 et de ses génériques (données de prescription par spécialité pharmaceutique – données IMS) était majoritairement faite par un généraliste (41 % et 49 % des prescriptions en 2014 et 2015) ou un gynécologue (47 % et 41 % en 2014 et 2015). Les dermatologues représentent environ 9 % des prescripteurs. Concernant les indications de traitement, on constate une prescription qui se déploie entre 2014 et 2015 sur l'indication contraception (53 % en 2014 contre 70,5 % en 2015 tandis que le traitement de l'acné passe de 33,5 % à 20,6 %). Cette évolution est consécutive, selon le rapporteur, à la mise à disposition des documents d'information qui ont vraisemblablement permis une information sur l'indication contraception de Diane® 35 par les Laboratoires

Le suivi national retrouve, pour les cas notifiés aux CRPV du 01/01/2014 au 31/12/2015, 32 observations d'effets indésirables concernant le risque thromboembolique (sur 39 cas au total dont 34 graves) dont un d'évolution fatale (cas ayant motivé l'ouverture du suivi en septembre 2014). Pour la plupart des cas (30/39), l'évolution est sans séquelle ou en cours. Les facteurs de risques sont présents dans 64 % des cas (18/28 cas pour lesquels l'information est présente) : poids, tabac, antécédents personnels ou familiaux. On note une diminution des cas notifiés (23 en 2014 versus 16 en 2015). Le délai de survenue est en moyenne de 12 mois (mais 21/23 cas soit 91 % ont un délai inférieur à un an).

Concernant les données rapportées aux laboratoires, les laboratoires BAYER ont reçu sur les deux années 10 cas graves dont 8 cas concernant un effet thromboembolique et 43 cas non graves, hors BNPV. Une extraction des données de littérature fait état de quelques cas d'effets indésirables thromboemboliques et neurologiques et de l'utilisation comme alternative à considérer dans le traitement des ovaires polykystiques et de l'hirsutisme.

Le rapporteur conclut à l'absence de nouveau signal avec Diane® 35 et ses génériques concernant le risque thromboembolique survenant pour un tiers des observations dans l'indication contraception. Les facteurs de risque associés sont présents dans 64 % des cas. La prescription est de plus en plus le fait des généralistes et des gynécologues depuis la mise à disposition des documents de minimisation du risque. Il est proposé au CTPV de clore le suivi national de pharmacovigilance et de suivre les évolutions des prescriptions et de leurs caractéristiques via des études épidémiologiques spécifiques.

4. Evolution des recommandations des sociétés savantes quant à la prise en charge de l'acné

Alors que les recommandations de bonne pratique de l'Afssaps sur le traitement de l'acné, en 2007, cite l'hormonothérapie mais ne la placent pas dans la stratégie thérapeutique dans le cadre du traitement d'entretien de l'acné de sévérité mineure et moyenne, les recommandations de bonne pratique dans la prise en charge de l'acné par voie locale et générale, publiées par la société française de dermatologie le 10 juin 2015, avec le label de la HAS, ont pris en compte la réévaluation de la balance bénéfice/risque centrée sur les risques thromboemboliques ainsi que les modifications de l'indication de Diane® 35 et de ses génériques intervenues en 2013. Aussi, ces nouvelles recommandations indiquent, qu'en l'absence de besoin contraceptif, il n'est pas recommandé de prescrire un oestroprogestatif dans l'objectif de traiter l'acné. Cette recommandation est fondée sur des études de fort niveau de preuve. Il est préconisé de prescrire Diane® 35 et ses génériques en seconde intention chez la femme présentant de l'acné avec un besoin de contraceptif si l'acné persiste malgré un traitement dermatologique bien conduit en concertation avec la patiente et un gynécologue. Diane® 35 et ses génériques peuvent être proposés en tenant compte des recommandations de l'ANSM concernant le risque thromboembolique.

Il est également précisé que Diane® 35 et ses génériques ne doivent pas être prescrits dans le cadre d'un traitement par isotrétinoïne orale (accord d'experts).

5. Discussion du Comité Technique de Pharmacovigilance et conclusion

Il a été précisé que l'indication présente dans le RCP de Diane® 35 et de ses génériques était la stricte traduction de l'indication issue de l'arbitrage européen. Au vu du précédent arbitrage communautaire, il n'est pas possible de faire évoluer l'indication sans déclencher une nouvelle évaluation européenne des modifications envisagées. De même, les possibilités de modifications de la rubrique 4.4 – Mise en garde - du RCP seront étudiées, s'agissant d'un médicament qui a fait l'objet d'une procédure d'arbitrage européen.

L'évolution de la prescription a été jugée préoccupante du fait notamment du libellé des indications qui précise « Dans la mesure où Diane® 35 microgrammes, comprimés enrobé est également un contraceptif hormonal, il ne doit pas être utilisé en association avec d'autres contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.3) » qui est jugé ambigu par la majorité des membres du CTPVet pouvant favoriser l'utilisation hors AMM de Diane® 35 et de ses génériques comme contraceptif. Cette évolution de la prescription dans la contraception pourrait être, selon le CRPV rapporteur, un effet non anticipé de la communication intervenue suite à l'arbitrage et de la mise à disposition des documents de minimisation du risque. Il est recommandé de continuer à suivre l'évolution de la prescription de Diane® 35 et de ses génériques et de préciser les données relatives au profil des prescripteurs. Sur ces points, les études d'utilisation (DUS) du médicament et de sécurité après autorisation (PASS) sont attendues (mai et juin 2016). Il est proposé que ces études fassent l'objet d'une présentation à un prochain CTPV.

Le CTPV propose, via une lettre aux professionnels de santé (DHPC), de communiquer quant :

- aux indications officielles de l'AMM ;
- au risque thromboembolique connu pour Diane® 35 et ses génériques, risque similaire à celui associé aux COC contenant du désogestrel, du gestodène ou du drospirénone ;
- et à la nécessité de la prise en compte par le prescripteur des facteurs de risques.

Il est demandé que le projet de communication soit présenté, préalablement à sa publication, lors d'un prochain CTPV.

Le CTPV demande que l'ANSM clarifie, en lien avec la société française de dermatologie, le cadre des recommandations concernant l'arsenal thérapeutique de l'acné en ce qui concerne l'hormonothérapie et le traitement concomitant par l'isotrétinoïne orale. L'efficacité contraceptive de Diane® 35 et de ses génériques reposant sur des études méthodologiques moins robustes que celles utilisées pour les autres pilules pour définir l'activité contraceptive, selon les guidelines officiels, doit être prise en compte en cas d'association avec l'isotrétinoïne orale.

L'usage de Diane® 35 et de ses génériques dans la contraception conduit le comité à s'interroger sur l'opportunité d'un encadrement de sa prescription.

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

Nom du dossier	Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité EXJADE®
Direction en charge du dossier	Direction ONCOH
CRPV en charge du dossier	CRPV de Paris HEGP

Références documentaires

Rapports et présentations du CRPV de Paris HEGP

Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité EXJADE®

Nom commercial	EXJADE®
DCI	déférasirox
Formes pharmaceutiques	Comprimés dispersibles 125 et 500mg
Classe pharmacologique	Chélateur du fer
Procédure d'enregistrement	Centralisée (Rapporteur : France, Corapporteur : Italie)
Date d'obtention de l'AMM	28/08/2006
Date de commercialisation en France	22/12/2006
Titulaire de l'AMM	Novartis Pharma SAS

1-Introduction

Le déférasirox (Exjade®) est un chélateur du fer administré per os. Ce produit a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne (procédure centralisée, France état rapporteur) le 28 août 2006 et est commercialisé en France depuis le 22 décembre 2006. Le déférasirox est indiqué dans le traitement de la surcharge en fer secondaire à des transfusions sanguines fréquentes (chez les patients présentant une beta-thalassémie majeure âgés de 6 ans et plus) ou lorsque le traitement par Desféral® (déferoxamine) est contre-indiqué ou inadapté (chez les patients de plus de 2 ans) mais également depuis 2013, chez les patients présentant des syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions (chez les patients âgés de 10 ans et plus).

En France, un suivi national de Pharmacovigilance a été mis en place dès l'obtention de l'AMM, afin d'encadrer la sécurité d'emploi de ce produit. Un premier rapport de ce suivi national (données à un an portant sur tous les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation du produit jusqu'au 31 décembre 2007) avait conclu à la nécessité de poursuivre le suivi, compte tenu du profil de sécurité d'emploi, des petits effectifs des essais cliniques, de l'utilisation en pédiatrie et des comorbidités des patients traités. Un deuxième rapport de ce suivi national (période du 01/01/2008 au 31/04/2013) avait conclu à la nécessité de poursuivre le suivi en raison du taux de notification soutenu à distance de l'AMM, de la part importante d'effets indésirables graves, de l'utilisation en pédiatrie et de la nouvelle indication chez des patients de plus de 10 ans avec un syndrome thalassémique non dépendant des transfusions.

2-Méthode

Ce 3ème rapport est réalisé à partir des cas d'effets indésirables déclarés en France au laboratoire ou issus de la base nationale de pharmacovigilance, rapportés entre le 1er mai 2013 et le 31 décembre 2015 (2 ans et 8 mois), après élimination des doublons. Le nombre de patients exposés a été estimé à partir des données de vente sur cette période et ventilé par année et selon l'âge des patients (enfant < 18 ans/adultes). Trois rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) ont également été fournis couvrant la période du 1er novembre 2012 au 31 octobre 2015. Enfin, une recherche bibliographique avec «déférasirox» comme mot clé a été effectuée dans la base de données Pubmed.

3-Résultats

Au total, 155 cas ont été analysés sur la période dont 85 (soit 55%) comportent un critère de gravité. Parmi ces dossiers, 21% (33 cas) concernent des enfants de moins de 18 ans.

Le taux de notification global est augmenté de manière non significative, alors que le taux de notification des cas pédiatriques est en baisse sans différence significative par rapport au dernier bilan présenté en 2013. En revanche, on note une forte proportion des cas pédiatriques sur la période du PSUR 15 (29,2%) par rapport aux données globales recueillies depuis la commercialisation (15,9%), mais Novartis ne présente aucune donnée concernant la répartition des ventes en fonction de l'âge. Cependant, les chiffres de vente sont stables dans l'ensemble depuis 2008.

Comme attendu, le profil de sécurité d'emploi observé sur la période de ce suivi est dominé par les atteintes du tractus gastro-intestinal, les atteintes rénales, les atteintes hépatiques puis les atteintes

cutanées. Les données de la littérature vont également dans ce sens. Quelques cas d'effets indésirables inattendus sont recensés (ex : érythroblastopénie, éruption pustuleuse, eczéma, coloration des dents, toux...) mais leur caractère isolé et/ou bénin et l'imputabilité douteuse d'Exjade® ne conduisent pas à proposer de modification de l'information médicale.

4-Conclusions et propositions du rapporteur

Les données issues de ce suivi national ne conduisent pas à proposer de modification de l'information médicale.

Lors de l'analyse des PSUR, un suivi des cas d'érythroblastopénie a été demandé à la firme l'année dernière à la suite de la publication de deux observations japonaises. Une alerte OMS a été émise en juin 2015 concernant des pancréatites aiguës survenant dans la population pédiatrique. Le laboratoire demande l'ajout du risque de pancréatite dans le RCP ainsi que l'inclusion de nécrolyse épidermique toxique suite à un cas publié dans la littérature, mais aussi la levée de la contre-indication de l'association de chélateurs du fer. Ces données doivent être évaluées dans le cadre du PSUR 15 au niveau européen. Une demande d'AMM pour une nouvelle forme comprimé pelliculé sous un nouveau nom (JADENU®) est prévue pour Avril 2016. Compte tenu de cette soumission, la poursuite du suivi national avec réorientation sur cette forme pelliculée paraît nécessaire.

5-Discussion

Les discussions des membres du Comité technique de pharmacovigilance ont essentiellement porté sur la nouvelle forme comprimé pelliculé, en particulier chez la population pédiatrique.

Il a été précisé que les comprimés pelliculés pourront être écrasés et pris avec de la compote ou un yaourt chez les patients qui ne peuvent avaler les comprimés en entier (notamment les enfants). Cette nouvelle forme est déjà commercialisée aux Etats-Unis mais un manque de données subsiste pour s'assurer du profil de sécurité chez l'enfant (tolérance gastro-intestinale). La question du maintien de la forme comprimé dispersible à la plus faible dose pour la population pédiatrique a été posée. Compte tenu des difficultés d'administration de la forme dispersible chez les plus jeunes enfants (grand verre d'eau ; à jeûn), il a été rappelé que la forme comprimé pelliculé avait été mise en place pour faciliter l'administration. De plus, une forme granule est en développement mais sans visibilité à ce jour sur le calendrier.

Les membres du comité se sont également interrogés sur l'association d'Exjade® avec d'autres chélateurs du fer. Ce point est en cours d'évaluation dans le cadre du PSUR 15.

6- Conclusions du Comité technique de Pharmacovigilance

Les membres du Comité technique de Pharmacovigilance se sont prononcés à l'unanimité en faveur de la poursuite du suivi national avec réorientation sur la forme comprimé pelliculé compte tenu du risque d'erreurs médicamenteuses lors du passage de la forme dispersible à la forme pelliculée (en termes de posologie et de modalités d'administration) et du manque de données sur la tolérance gastro-intestinale suite à l'écrasement des comprimés pelliculés.

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

Nom du dossier	Tour de table des cas marquants et de la littérature
Direction en charge du dossier	Direction SURVEILLANCE
Synthèse des avis émis par le comité technique de pharmacovigilance	
<p>Lors du tour de table de la séance du 22 mars, les principaux avis rendus par le CTPV à l'issue de la présentation des cas marquants sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - OPDIVO® (nivolumab) : Plusieurs cas marquants ont été remontés (Néphropathie immuno-allergique, Erythrodermie, Myosite Syndrome coronaire aigu). Dans ce contexte, il a été proposé l'ouverture d'un suivi national de PV des deux anti-PD1 (OPDIVO® et KEYTRUDA® (pembrolizumab)). - BCG SSI® : Des cas de BCGites disséminées ont été présentés lors du tour de table. La proposition d'ajout du risque de BCGites disséminées en rubrique 4.8 sera adressée à l'Etat membre rapporteur lors de l'évaluation du prochain PSUR. Le CTPV souhaite une actualisation de l'enquête de pharmacovigilance concernant le vaccin BCG SSI®, avec redéfinition du périmètre de l'enquête. 	