

**Direction de l'Évaluation
des Médicaments et des Produits Biologiques**

Saint-Denis, le 26 janvier 2010

Département de Pharmacovigilance

COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

Compte rendu de la réunion du mardi 24 novembre 2009

Etaient présents :

Membres de la Commission nationale de pharmacovigilance :

M. MERLE (président)
Mme LAINE-CESSAC (vice-présidente)
Mme CASTOT (représentante de la Direction Générale de l'Afssaps)
Mme BOUXIN-METRO (représentant l'INSERM)
Mme DELOFFRE (représentant de la Direction Générale de la Santé)
M. ANDREJAK
Mme AUTRET-LECA
M. CARLIER
M. CARON
Mme DE LARRE DE LA DORIE-LEROY
M. DERAY
M. FARINOTTI
Mme FOURRIER-REGLAT
M. GOULLE (suppléant de M. GIROUD)
M. JACQUES
Mme JOLLIET
M. LARRUMBE
Mme LEMERMALLE
Mme LOBATO DE FARIA
M. MEILLER (suppléant de Mme PAULMIER-BIGOT)
M. MUNERA (suppléant de M. SMADJA)
M. OLLAGNIER (suppléant de M. VIAL)
M. POLACK (suppléant de M. BONNETERRE)
M. RATINEY
M. SAINT-PIERRE (suppléant de M. SANTINI)
M. SAVIUC
M. VAN AMERONGEN (suppléant de M. BERNARD)
M. WESTPHAL (suppléant de M. PELLETIER)

Membres suppléants présents :

Mme DUGAST
Mme MOACHON
Mme PERAULT-POCHAT
M. TRENQUE

Experts présents :

M. BABAI
Mme LEBRUN-VIGNES

DOSSIERS TRAITES PAR LABORATOIRES

ARROW GENERIQUES: *Evaluation de l'étude EMERIAU relative à la trimétazidine, par la cellule pharmacocinétique de l'Afssaps.*

RATIOPHARM : *Evaluation de l'étude EMERIAU relative à la trimétazidine, par la cellule pharmacocinétique de l'Afssaps.*

SANOFI AVENTIS : *Evaluation de l'étude EMERIAU relative à la trimétazidine, par la cellule pharmacocinétique de l'Afssaps.*

SANDOZ : *Evaluation de l'étude EMERIAU relative à la trimétazidine, par la cellule pharmacocinétique de l'Afssaps.*

SERVIER / BIOGARAN : *Evaluation de l'étude EMERIAU relative à la trimétazidine, par la cellule pharmacocinétique de l'Afssaps.*

TEVA CLASSICS : *Evaluation de l'étude EMERIAU relative à la trimétazidine, par la cellule pharmacocinétique de l'Afssaps.*

ZYDUS France : *Evaluation de l'étude EMERIAU relative à la trimétazidine, par la cellule pharmacocinétique de l'Afssaps.*

JANSSEN CILAG : *Présentation de l'enquête officielle de pharmacovigilance concernant le méthylphénidate*

NOVARTIS PHARMA SAS : *Présentation de l'enquête officielle de pharmacovigilance concernant le méthylphénidate*

SHIRE France : *Présentation de l'enquête officielle de pharmacovigilance concernant le méthylphénidate*

PFIZER : *Bilan du suivi national de Champix® (varénicline)*

GSK : *Alli® (orlistat) : Bilan des données de pharmacovigilance à 5 mois de commercialisation.*

GESTION DES CONFLITS D'INTERETS

Des situations de conflits d'intérêts importants concernant les points à l'ordre du jour, Vastarel®(Trimétazidine) et Champix®(varénicline), ont été déclarées et évaluées préalablement à la séance de la Commission nationale de pharmacovigilance. Monsieur Alain SAINT-PIERRE (membre suppléant du représentant de l'académie nationale de pharmacie) ayant déclaré des liens durables avec le laboratoire Sanofi-Aventis et Monsieur DERAY (chef de service de néphrologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière) ayant déclaré une activité régulière auprès du laboratoire PFIZER, ont quitté la séance lors du traitement du dossier concerné.

TABLE DES MATIERES

I - ADOPTION DU COMPTE-RENDU DU 29/09/2009	6
II - EVALUATION DE L'ETUDE EMERIAU RELATIVE A LA TRIMETAZIDINE PAR LA CELLULE PHARMACOCINETIQUE	7
III - POINT SUR LE SUIVI NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE DU METHYLPHENIDATE	10
IV - SUIVI NATIONAL DE CHAMPIX® (VARENICLINE) : BILAN A 29 MOIS.....	13
V - ALLI® (ORLISTAT)- SUIVI NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE : BILAN APRES 5 MOIS DE COMMERCIALISATION	17
VI - QUESTION DIVERSE :	20

I - ADOPTION DU COMPTE-RENDU DU 29/09/2009

Le compte-rendu de la commission nationale du 29 septembre 2009 a été adopté avec les modifications suivantes :

- Page 9, lignes 30 et 33 : Remplacer « cardiotoxicité » par « « toxicité valvulaire ».

- Page 10, ligne 25 : Remplacer « 8 notifications sollicitées » par « 8 notifications sont des cas recherchés dans une base de données d'échographie cardiaque ».

II - EVALUATION DE L'ETUDE EMERIAU RELATIVE A LA TRIMETAZIDINE PAR LA CELLULE PHARMACOCINETIQUE

Nom commercial	Vastarel® et génériques (Trimétazidine Arrow, Trimétazidine Biogaran, Trimétazidine EG, Trimétazidine Merck, Trimétazidine Qualimed, Trimétazidine Ratiopharm, Trimétazidine Teva, Trimétazidine Torlan, Trimétazidine Winthrop, Trimétazidine Zydus)
DCI	Trimétazidine
ATC	C01EB15
Forme pharmaceutique	- comprimés pelliculés (20 mg) - comprimés à libération modifiée (35 mg) - solution buvable en gouttes (20 mg/mL)
Classe pharmacologique	Antiangineux, antvertigineux
Procédure d'enregistrement	Nationale
Titulaire de l'AMM	- spécialité de référence : laboratoires SERVIER - génériques : Arrow génériques (Trimétazidine Arrow et Almus), Biogaran, EG labo, Plus Pharmacie SA (Trimétazidine Isomed), Ivax, Mylan SAS (Trimétazidine Merck), Qualimed, Ratiopharm, RPG, Sandoz, Teva Classics, Actavis France (Trimétazidine Torlan), Sanofi-Aventis (Trimétazidine Winthrop), Zydus France

Nom du rapporteur : Cellule pharmacocinétique- Afssaps

Nom du CRPV rapporteur : CRPV de Paris – Cochin – Saint-Vincent de Paul

La trimétazidine (TMZ) a fait l'objet d'une enquête de pharmacovigilance présentée par le CRPV de Cochin-Saint-Vincent de Paul lors de la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 19 mai 2009, à l'issue de laquelle, il a été proposé : i) une mise à jour des rubriques 4.4 et 4.8, ii) une inscription de la TMZ sur la liste II ; iii) une demande de réévaluation du bénéfice/risque de ce produit portant sur toutes les indications.

Lors de cette enquête, le CRPV a revu les données de l'étude Emeriau qui avait été déposée par le laboratoire princeps (Servier) lors de la demande d'AMM pour VASTAREL LP® 35 mg. L'objectif était d'analyser la survenue des effets indésirables graves chez des patients âgés traités par trimétazidine 35 mg deux fois par jour pendant un an et de rechercher l'existence d'un lien avec la pharmacocinétique en se basant sur un modèle de pharmacocinétique (PK) de population. Cette étude avait montré une augmentation des concentrations plasmatiques chez le sujet âgé (augmentation de l'AUC jusqu'à dix fois la normale chez le sujet très âgé de plus de 80 ans).

Pour mémoire cette étude, réalisée par le laboratoire Servier, a déjà fait l'objet d'une évaluation par l'Afssaps en 2000, dans le cadre de la demande d'AMM du Vastarel LP® 35 mg. Cependant, la commission d'AMM n'avait pas jugé nécessaire d'adapter la posologie chez le sujet âgé.

A la suite des résultats de l'enquête menée par le CRPV, devant l'utilisation large du produit principalement chez le sujet âgé, et dans l'hypothèse d'une corrélation entre l'augmentation des taux plasmatiques de la trimétazidine et la survenue des effets indésirables dans une population âgée et insuffisante rénale (chute, hypotension orthostatique), la Commission nationale a demandé une réévaluation de l'étude Emeriau par la cellule pharmacocinétique de l'Afssaps.

1 – Introduction :

La trimétazidine (TMZ) est indiquée dans :

- le traitement prophylactique de la crise d'angine de poitrine (s) (service médical rendu (SMR) « modéré »)
- le traitement symptomatique d'appoint des vertiges et des acouphènes (SMR « modéré »)
- le traitement d'appoint des baisses d'acuité visuelle et des troubles du champ visuel, présumés d'origine vasculaire (SMR « insuffisant »)

Il s'agit d'un médicament qui a obtenu la première AMM en 1978 pour le Vastarel® (laboratoire Servier) ; des génériques ont été commercialisés, à partir de 1999, par les laboratoires Arrow, Biogaran, EG labo, Mylan, Qualimed, Teva, Ratiopharm, Sanofi-Aventis, Torlan et Zydus. D'après les données des chiffres de vente 2006-

2007, l'exposition est estimée à environ 1 500 000 patient-années. La moitié des patients traités par trimétazidine est âgée d'au moins 75 ans et 14% sont âgés d'au moins 85 ans.

2 – Présentation de l'étude Emeriau par le rapporteur :

Le rapporteur a rappelé que l'étude Emeriau est une étude, réalisée par le laboratoire SERVIER, qui a été déposée dans le cadre de l'AMM du Vastarel® LP 35 mg en 2000. Il précise que les critères d'évaluation de l'époque n'étaient pas les mêmes que ceux d'aujourd'hui du fait de l'actualisation des connaissances scientifiques. Le rapporteur a évalué la validité de la démarche utilisée pour l'estimation de l'exposition systémique à la trimétazidine dans le groupe témoin et le groupe sujets âgés.

Descriptif de l'étude

Il s'agit d'une analyse PK de population lors de laquelle des données issues de l'étude Emeriau ainsi que les données de 5 études PK conventionnelles ont été *poolées* dans le but de développer un modèle PK de population. Les données émanant des 5 études de PK ont été incorporées dans l'analyse PK-population. Il s'agit d'études réalisées antérieurement à l'étude EMERIAU dans le cadre du développement de la forme VASTAREL LP 35 mg.

L'étude EMERIAU porte sur des patients âgés (> 75 ans) chez lesquels cinq prélèvements sanguins ont été effectués sans répétition de ces mesures au cours du temps (2 prélèvements pour la mesure de la concentration résiduelle, 3 prélèvements à des temps aléatoires compris entre 1 et 12 h après la prise). Ces prélèvements ont été réalisés entre 3 et 7 mois après l'instauration du traitement par trimétazidine. Des résultats exploitables ont été obtenus chez 105 sujets (sur 107 participants). Seuls les résultats de 89 patients ont été inclus dans l'analyse PK.

Les 5 études conventionnelles sont des études lors desquelles le profil PK a été établi de façon exhaustive chez des volontaires (40 sujets sains adultes jeunes, 12 sujets âgés sains, 8 sujets insuffisants rénaux (IR) sévères et 4 sujets IR modérés). Les données ont été obtenues après administration d'une dose unique ou répétée.

Biais mis en évidence par le rapporteur concernant la méthodologie utilisée

➤ Concernant les données utilisées pour la construction du modèle :

- Remise en cause de la rigueur de l'étude EMERIAU :
 - exclusion de 17 % des résultats exploitables car estimés « invraisemblables » (concentrations résiduelles supérieures aux taux plasmatique après prise) ;
 - variabilité inter-occasion non estimée (aucune répétition des prélèvements au cours du temps) ;
- Hétérogénéité des données (mélange de données issues de volontaires sains (jeunes pour la plupart) et de données issues d'EMERIAU provenant de patients âgés sous TMZ).

➤ Concernant le développement du modèle PK de population :

- Absence de validation externe du modèle ;
- Non prise en compte de la co-variable « fonction hépatique » importante chez le sujet âgé : seuls l'âge et la clairance de la créatinine ont été identifiés comme co-variables pouvant affecter la clairance plasmatique de la trimétazidine.

➤ Concernant l'exploitation du modèle :

L'exposition systémique (AUC) des patients de l'étude EMERIAU (groupe placebo et groupe TMZ) et celle dans un groupe témoin (223 patients non âgés et souffrant d'angine de poitrine) a été estimée à partir de ce modèle. Cependant, l'origine de ce groupe témoin n'est pas décrite. De plus, le modèle PK-population n'étant pas validé, les estimations des AUC ne peuvent être considérées comme valides.

3 – Conclusion et proposition du rapporteur :

La méthodologie utilisée dans l'étude Emeriau comporte plusieurs biais ne permettant pas d'interpréter les résultats.

Ainsi, la comparaison et l'interprétation des effets indésirables graves basés sur les estimations pharmacocinétiques décrites plus haut ne peuvent être considérées comme valides. Par conséquent, la mention suivante insérée dans le RCP en paragraphe 5.2, ne paraît pas fondée : « *une étude clinique spécifique menée dans une population âgée, à la posologie de deux comprimés par jour en deux prises, analysée par une approche de cinétique de population, a montré une augmentation de l'exposition plasmatique ne justifiant pas de modification de la posologie* ».

4 – Présentation du laboratoire Servier :

Le laboratoire a rappelé que l'objectif principal d'EMERIAU était d'estimer l'exposition de la TMZ dans la population âgée à très âgée et que l'objectif secondaire était de déterminer les co-variables influençant la PK de TMZ et de détecter une éventuelle corrélation entre l'exposition à la TMZ et le risque de survenue d'un évènement indésirable.

Le laboratoire considère que la base de données est suffisante pour établir le modèle et a précisé qu'il n'était pas possible ni pertinent de faire des dosages répétés chez le sujet âgé. En effet, la base de données ayant servi pour la construction du modèle, intègre des mesures en doses uniques et en doses répétées. Le laboratoire estime également que les 5 prélèvements réalisés décrivent correctement le profil, d'autant plus qu'à l'époque, une évaluation interne du modèle avait été réalisée et avait validé le modèle. De plus, depuis, le laboratoire a réalisé une nouvelle validation en interne (par simulation) qui valide le modèle de l'époque. Enfin, l'âge et la clairance de la créatinine sont les co-variables importantes pour la cinétique de la TMZ.

Le laboratoire princeps a également revu l'ensemble des données disponibles des études de phases III, randomisées, en double aveugle, concernant Vastarel 35 mg versus placebo. 2417 sujets ont été inclus dans 3 études à moyen-long terme (3 à 12 mois) et 2419 patients dans 2 études à très long terme (2 à 5 ans). Le laboratoire a calculé la fréquence des effets indésirables (EI) sous Vastarel vs placebo. Une analyse détaillée pour 4 classes d'âge : < 65 ans, 65-75 ans, 75-85 ans et > 85 ans, chez des patients recevant de la TMZ (n=2743) et des patients ne recevant pas de TMZ (n=2093) a été réalisée pour les évènements d'intérêt particulier, de types hypotension orthostatique, hypotension, malaise, chute, Parkinson et symptômes parkinsoniens, vertige, tachycardie, palpitations, extrasystoles. Le laboratoire conclut que la TMZ n'augmente pas l'incidence globale des effets indésirables (EI) par rapport au placebo, ni l'incidence des effets indésirables d'intérêt particulier sur les classes d'âge analysées (fréquence Vastarel vs placebo : < 65 ans : 2,8% vs 3,4% ; 65-75 ans : 4,3% vs 6,8%, 75-85 ans : 14,2% vs 14,4%). Cependant, pour les patients âgés de plus de 85 ans, on observe une proportion d'EIs légèrement supérieure pour le groupe TMZ (21.2% vs 19.3%, soit 14 vs 12 cas). Ce chiffre doit être pris avec précaution car le nombre de patients âgés de plus de 85 ans est faible (n=66 dans le groupe TMZ versus n=62).

5 –Conclusions de la Commission Nationale de Pharmacovigilance :

Compte tenu de la survenue d'EI chez les patients âgés sous TMZ et d'une augmentation des concentrations plasmatiques de TMZ chez ces patients, la Commission Nationale de Pharmacovigilance :

- a demandé une modification de la mention insérée dans le RCP en 5.2 : « *une étude clinique spécifique menée dans une population âgée, à la posologie de deux comprimés par jour en deux prises, analysée par une approche de cinétique de population, a montré une augmentation de l'exposition plasmatique **ne justifiant pas de modification de la posologie*** » ;
- a recommandé la mise en place d'une étude de pharmacocinétique évaluant l'exposition à la trimétazidine en fonction de la clairance de la créatinine et de l'âge afin de définir un schéma posologique adapté à ces deux groupes de patients à risque (sujet âgé et insuffisant rénal). Les modalités de cette étude seront fixées ultérieurement.

De plus, la commission a proposé la communication aux professionnels de santé des modifications du RCP de la trimétazidine. Cette communication se fera par le biais des bulletins de pharmacovigilance.

III - POINT SUR LE SUIVI NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE DU METHYLPHENIDATE

DCI	Méthylphénidate
Nom commercial / Titulaire AMM / Procédure	Ritaline [®] 10 mg*, Ritaline LP [®] 20 mg, 30 mg et 40 mg / Novartis Pharma : Procédure nationale 1 ^{er} AMM en 1954 et dernière en 1995 (France) Concerta LP [®] 18 mg, 27mg (non commercialisée), 36 mg, 54 mg / Janssen Cilag : Reconnaissance Mutuelle Quasym LP [®] 10mg, 20mg, 30 mg (non commercialisées) / SHIRE : Reconnaissance Mutuelle
Indication	Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de plus de 6 ans. Narcolepsie avec ou sans cataplexie, en cas d'inefficacité du modafinil, chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans*.
Conditions de prescription et de délivrance	Prescription limitée à 28 jours Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie et pédiatrie, et aux centres du sommeil. Renouvelable par tous les médecins.

I. Introduction

Un point sur le suivi national de pharmacovigilance du méthylphénidate a été souhaité dans le cadre des résultats de l'arbitrage européen déclenché en juillet 2007 concernant la réévaluation du rapport bénéfice/risque des produits à base de méthylphénidate. Une évaluation des données de sécurité du méthylphénidate, et plus particulièrement des effets indésirables cardiaques, psychiatriques et neurologiques, des effets à long terme sur la croissance et la maturation sexuelle a été menée par l'Agence Européenne (EMA). A l'issue de cette évaluation européenne, de nouvelles recommandations ont été émises par l'EMA (cf. Point d'information Afssaps 23 janvier 2009), et les différents résumés des caractéristiques du produit (RCPs) des spécialités à base de méthylphénidate ont été harmonisés.

Ce point fait suite à celui du 19 décembre 2000 (Ritaline[®]), et du 7 février 2006 (Ritaline[®], Ritaline LP[®], Concerta LP[®]).

II. Méthode

Le CRPV de Reims a analysé :

- les données enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) sur la période du 08 février 2006 au 31 décembre 2008 (méthylphénidate considéré 'suspect' selon les critères d'imputabilité de l'OMS).
- les données nationales et internationales pour la période du 01 janvier 2006 au 31 décembre 2008 fournies par les laboratoires commercialisant le méthylphénidate.
- les données de vente de 2004 à 2007 du méthylphénidate : données GERS et données SNIIR-AM de l'Assurance maladie.

III. Résultats et discussion :

- **Cas notifiés en France entre le 7 février 2006 et le 31 décembre 2008 :**

	Cas notifiés aux CRPVs du 07/02/06 au 31/12/08	Cas notifiés aux laboratoires du 01/01/06 au 31/12/08	Total
Ritaline [®] et Ritaline LP [®]	21	96 (32 graves)	117
Concerta LP [®]	20	65 (19 graves)	85
Total	41	161	202

Les effets indésirables les plus fréquents sont de type neuropsychiatrique, cutané, et cardiovasculaire.

- **Données de la BNPV, et des laboratoires Novartis et Janssen-Cilag**

Concerta® LP :

Vingt-trois prescriptions hors AMM et 23 observations dont l'indication n'est pas précisée ont été rapportées. 2 cas d'atteintes thyroïdiennes, 2 cas d'atteintes hépatiques (biologiques), un suicide chez un enfant de 11 ans et 1 cas d'accident vasculaire cérébral chez un enfant de 14 ans ayant des antécédents cardiovasculaires ont également été notifiés.

Ritaline® et Ritaline ® LP :

30 prescriptions hors AMM et 30 observations dont l'indication n'est pas précisée concernent la Ritaline® et Ritaline ® LP.

Un cas de dépendance, 3 cas d'atteinte thyroïdienne, 3 cas d'abus médicamenteux, 2 cas de retards de croissance et un syndrome de Wolff Parkinson White ont été rapportés avec ce médicament.

- **Cas notifiés en France depuis le début de la commercialisation du méthylphénidate :**

Depuis le début de la commercialisation du méthylphénidate en 1991 jusqu'au 31 décembre 2008 :

- 90 notifications ont été enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance. Ces notifications concernant 61 garçons et 13 filles de moins de 18 ans (âge moyen de 10 ans +/- 3 ans) et 16 adultes (9 hommes, 7 femmes).
- 527 notifications ont été enregistrées par les laboratoires Novartis et Janssen-Cilag.

Le profil de risque est similaire pour les deux formes de méthylphénidate (forme à libération rapide et forme à libération prolongée). Les manifestations neuropsychiatriques sont les plus fréquentes avec en particulier des convulsions, des troubles du comportement, des hallucinations et des syndromes dépressifs.

- **Données d'utilisation :**

Les données GERS (ville et hôpital) montrent une augmentation du nombre total de patients-années traités par méthylphénidate entre 2004 (10140) et 2007 (18106).

Les données de l'Assurance Maladie montrent que le nombre de boîtes de méthylphénidate remboursées a augmenté de 33% entre 2004 et 2007 avec une progression plus importante de la forme à libération prolongée.

Une différence de 3,6% est notée entre le nombre de boîtes remboursées et le nombre de boîtes vendues.

Par ailleurs, ces données de l'Assurance Maladie estiment à 30% les prescriptions initiales faites par des médecins généralistes, alors que les conditions de prescription imposent une prescription initiale hospitalière.

- **Données des laboratoires :**

Le laboratoire Novartis a annoncé que dans le cadre du PGR européen, une étude d'utilisation (modalités de prescription, utilisation hors AMM) sera mise en place au niveau européen. Le nombre des sujets à inclure dans l'étude est estimé à 60 000 patients (adultes et enfants). Le protocole de cette étude devrait être déposé à l'agence européenne (Emea) d'ici la fin de cette année.

IV. Conclusions et propositions du rapporteur :

Le CRPV de Reims propose:

- La poursuite du suivi national de pharmacovigilance
- La mise en place d'un suivi prospectif des enfants traités par méthylphénidate et des études d'utilisation permettant notamment d'évaluer l'utilisation hors AMM.
- L'élaboration de recommandations sur le bon usage des traitements du TDAH
- La diffusion d'une lettre d'information aux professionnels de santé afin de rappeler les indications, les contre-indications et les mises en garde relatives à ce médicament.

Le CRPV de Reims réitère sa demande de mise en place d'études concernant les données à long terme.

V. Conclusions du comité technique du 5 mai 2009 :

Le comité technique du 5 mai 2009 était favorable aux propositions du rapporteur, et a souligné la nécessité d'obtention de données françaises d'utilisation du méthylphénidate, et de données sur les effets à long terme (retentissement sur la croissance, risque de pharmacodépendance, effets cardiovasculaires...). Il a également souhaité la mise en place d'une cohorte française d'enfants traités par méthylphénidate, et d'un groupe d'experts chargé d'élaborer des recommandations sur le bon usage du méthylphénidate

VI. Discussion et conclusions de la commission nationale de pharmacovigilance :

Les principaux effets concernant le méthylphénidate et qui sont à surveiller sont la dépression et les idées suicidaires, le potentiel d'abus et de dépendance, les troubles de la croissance et de perte de poids, ainsi que les conditions de prescription et de délivrance (utilisation chez l'adulte, indications hors AMM, prescription initiale non conforme au RCP).

La Commission nationale s'est prononcée en faveur de la constitution d'un groupe ad hoc tel que proposé par le rapporteur et le Comité technique, chargé d'émettre des recommandations sur le bon usage des traitements du TDAH.

La Commission nationale a souhaité qu'un nombre important de patients français soit inclus dans l'étude européenne évoquée par le laboratoire Novartis.

Par ailleurs, la Commission a souhaité que le Conseil de l'Ordre des pharmaciens soit contacté afin de proposer que les conditions de délivrance du méthylphénidate fassent l'objet d'un rappel, par exemple dans la revue « les nouvelles Pharmaceutiques ».

IV - SUIVI NATIONAL DE CHAMPIX® (VARENICLINE) : BILAN A 29 MOIS

1 – Introduction :

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

Nom du CRPV rapporteur : CRPV de Paris-Pitié-Salpêtrière

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

Un plan de gestion des risques a été instauré au niveau européen. De plus, en France, un suivi national de pharmacovigilance a été mis en place et confié au CRPV de Paris-Pitié-Salpêtrière.

En raison de la survenue de cas de troubles de l'humeur, d'idées suicidaires et de tentatives de suicide, une modification du RCP et de la notice a été décidée au niveau européen. Cette décision a été accompagnée d'un communiqué de presse de l'Afssaps (17 décembre 2007), dans lequel il est précisé que la relation de causalité n'était pas établie entre la prise du médicament et ces symptômes, ceux-ci pouvant apparaître au cours du sevrage tabagique indépendamment de toute prise médicamenteuse. Le RCP et la notice de CHAMPIX® ont été renforcés au cours de l'année 2008 et un nouveau communiqué de presse a été publié par l'Afssaps (8 juillet 2008), mettant en garde les prescripteurs sur le risque de survenue d'humeur dépressive, d'idées suicidaires ou de modifications du comportement chez des patients en cours de sevrage tabagique.

2 – Méthodologie :

L'ensemble des cas notifiés au laboratoire a été transmis au CRPV de Paris-Pitié-Salpêtrière. Chaque cas grave a été requalifié en grave ou non grave et imputé par le CRPV.

Cette analyse a inclus également l'ensemble des cas notifiés aux CRPV. Les doublons ont été identifiés.

Lors de la dernière présentation des résultats de ce suivi national, la Commission nationale de pharmacovigilance a proposé que le suivi national de pharmacovigilance de CHAMPIX® soit maintenu ; néanmoins, celui-ci devra dorénavant être ciblé sur la surveillance des effets psychiatriques graves et les cas de décès.

3 – Résultats :

Durant la période de suivi (du 12 février 2007 au 31 août 2009), 2 674 cas ont été notifiés au laboratoire Pfizer et au réseau des CRPV, dont 313 cas graves. Il est à noter que 72 observations graves notifiées au laboratoire proviennent de patients ou de non professionnels de santé.

Synthèse des cas graves psychiatriques et des cas de décès

	Total
Nombre d'observations graves dont	313
Décès	21
Hospitalisation ou prolongation	153
Mise en jeu du pronostic vital	46
Autres situations médicales graves :	93
<i>dont idées suicidaires</i>	77
<i>grossesse (fausse-couche)</i>	5
Incapacité	1
Troubles psychiatriques graves dont	175
Dépressions graves	12
Tentatives de suicide	41
Idées suicidaires	80
Suicides	12
Autres troubles psychiatriques (agressivité, décompensation...)	31

Les cas de décès font suite à douze suicides, quatre infarctus du myocarde, deux arrêts cardiaques, un accident vasculaire cérébral, une embolie pulmonaire et une suspicion d'ischémie mésentérique.

Les cas d'effets indésirables psychiatriques (175) représentent 56 % de l'ensemble des cas graves. Lorsque l'âge est connu, ils concernent des patients âgés de 18 à 66 ans.

Dans 76 % des cas graves de troubles psychiatriques, il s'agit de manifestations suicidaires (idées suicidaires, tentatives de suicide ou suicide).

L'analyse de ces cas ne révèle aucun antécédent psychiatrique pour 29 % (51) des patients ayant présenté des troubles psychiatriques graves. Les délais de survenue de ces troubles sont variables et se répartissent tout au long du traitement (du 1^e jour de traitement à 5 mois). Seuls quelques cas sont survenus après l'arrêt du traitement (17). Environ 50 % des patients avaient totalement arrêté ou fortement diminué leur consommation de tabac au moment de la survenue des effets indésirables.

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

Synthèse des autres cas graves/non graves

Les autres notifications d'effets graves concernent principalement des effets cardiovasculaires (13 %), des effets neurologiques (10 %) et des effets gastro-intestinaux (5 %).

Par ailleurs, au 31 août 2009, 2 361 cas non graves ont été analysés (issus des CRPV, du laboratoire ou de la requalification des cas graves du laboratoire). Ces notifications rapportent environ 4 600 effets indésirables dont :

- 30 % d'effets indésirables psychiatriques,
- 29 % d'effets indésirables gastro-intestinaux,
- 15 % d'effets généraux,
- 15 % d'effets indésirables neurologiques.

Taux de notification

Au cours de la période considérée (jusqu'à fin août 2009), il a été estimé, à partir du nombre de boîtes d'initiation de traitement vendues, que 793 242 patients ont été exposés à la varénicline.

Le taux de notification des cas graves jusqu'au 31 août 2009 est de 3,9/10 000 patients traités. Le taux de notification des effets psychiatriques graves est de 2,2/10 000 et le taux de notification des suicides de 0,15/10 000.

4 – Analyse synthétique de la littérature :

Une recherche dans PubMed (varénicline AND Adverse effects) a permis de retrouver 148 références.

Parmi celles-ci, 18 articles rapportent des observations de possibles effets indésirables liés à la prise de varénicline, dont :

- 13 rapportent des effets neuropsychiatriques, dont 9 (70 %) surviennent chez des patients ayant une pathologie psychiatrique sous-jacente ou des antécédents psychiatriques,
- 1 cas de surdosage chez une adolescente de 16 ans, 30 comprimés (de sa mère) sans effet indésirable en dehors de vomissements qui ont limité l'absorption,
- 1 cas d'arrêt cardiaque (cas notifié au réseau des CRPV et au laboratoire Pfizer),
- 1 cas d'insuffisance rénale aiguë,
- 1 cas d'exanthème cutané,
- 1 cas de diabète de type I.

Par ailleurs, les résultats d'une étude de cohorte à partir des données de la base GPRD (Grande-Bretagne), chez 80 660 patients âgés de 18 à 95 ans, ayant reçu une prescription dans le cadre d'un sevrage tabagique entre le 1^e septembre 2006 et le 31 mai 2008 ont été publiés¹.

La répartition des patients était la suivante : substituts nicotiques pour 63 265 patients, bupropion pour 6 422 patients et varénicline pour 10 973 patients.

Les patients recevant bupropion ou varénicline par rapport à ceux recevant des substituts nicotiques

- sont plus souvent des hommes,
- ont moins consulté pour des raisons psychiatriques,
- sont moins consommateurs d'alcool,
- ont eu moins de prescriptions de psychotropes,
- ont moins d'antécédents suicidaires (tentative de suicide et idées suicidaires).

Les patients recevant du bupropion sont plus jeunes que les autres.

Ont été observés pendant la période considérée :

- 2 suicides (patients sous substituts nicotiques),
- 166 tentatives de suicides et autre auto-agression,
- 37 idées suicidaires,
- 2 244 nouveaux traitements antidépresseurs.

L'analyse statistique a été d'une part ajustée sur l'âge et le sexe et d'autre part sur l'âge, le sexe et les antécédents psychiatriques.

Les résultats de cette étude ne montrent pas d'augmentation du risque suicidaire ni de dépression chez les patients traités par varénicline ou bupropion par rapport aux patients traités par substituts nicotiques.

5 – Discussion et conclusion du rapporteur :

Les ventes de CHAMPIX® se stabilisent depuis le début de l'année 2009.

Au 31 août 2009, le taux de notification des effets indésirables sous CHAMPIX® en France est stable par rapport aux bilans précédents. De même, le taux de notification des effets graves est stable.

Les effets psychiatriques représentent 56 % des effets graves notifiés. Leur taux de notification est également stable depuis le dernier bilan (2,2/10 000). Dans 76 % des cas d'effets indésirables psychiatriques graves, il s'agit de manifestations suicidaires (idées suicidaires, tentatives de suicide et suicides). Les manifestations suicidaires concernent pour une part importante des patients sans antécédent connu de troubles psychiatriques. Les données recueillies dans ce suivi national ne permettent pas de distinguer le rôle du sevrage tabagique de celui de CHAMPIX® dans la survenue de ces manifestations.

Hormis les effets psychiatriques, il n'existe pas de signal particulier portant sur les autres effets indésirables. Après les troubles psychiatriques, les effets cardiovasculaires sont les plus fréquemment rapportés, suivis des effets neurologiques et des troubles gastro-intestinaux.

Au total, le suivi national à 2 ans et demi de commercialisation confirme le bilan précédent et montre une stabilisation de la notification spontanée, aussi bien quantitativement que qualitativement.

6 – Conclusion du comité technique de pharmacovigilance :

Après environ 2 ans et demi de commercialisation de CHAMPIX®, les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés sont des effets psychiatriques. Aucun nouveau signal n'est apparu.

¹ Gunnelle D et al. Varenicline and suicidal behaviour: a cohort study based on data from the General Practice Research Database. BMJ 2009; 339:b3805.

En conclusion, les résultats de ce nouveau bilan du suivi national de CHAMPIX® sont conformes au profil de sécurité d'emploi attendu et ne révèlent pas la survenue d'effets indésirables inattendus majeurs.

7 – Données présentées par le laboratoire Pfizer :

Les laboratoires Pfizer ont présenté des données relatives à la prise de CHAMPIX® au cours de la grossesse. Dans les 6 rapports actualisés de pharmacovigilance disponibles pour CHAMPIX® et couvrant la période de mai 2006 à mai 2009, 171 expositions au cours de la grossesse ont été colligées au niveau international. L'évolution de la grossesse est inconnue dans la grande majorité des cas (74 %). En revanche, lorsque celle-ci est renseignée, les autres cas rapportent 18 naissances normales, 18 interruptions de grossesse spontanée, 6 interruptions volontaires et 1 cas de décès non documenté du nouveau-né après la naissance.

8 – Discussion de la Commission nationale de pharmacovigilance :

Les résultats du bilan à 29 mois du suivi national de CHAMPIX® sont conformes au profil de sécurité d'emploi attendu et ne révèlent pas la survenue d'effets indésirables inattendus majeurs. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des troubles psychiatriques et des troubles gastro-intestinaux. Vingt et un décès ont été rapportés (dont 12 cas de suicide). Néanmoins, aucun lien n'a pu être établi avec la prise de CHAMPIX®. Compte-tenu du contexte d'utilisation, il est néanmoins difficile de distinguer la responsabilité de CHAMPIX® de celle liée à la consommation de tabac ou au sevrage tabagique, notamment dans la survenue des effets cardiovasculaires et des effets neuropsychiatriques.

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

Concernant les expositions au cours de la grossesse, une revue des données existant dans les bases françaises colligeant ces expositions sera effectuée lors du prochain bilan.

9 – Conclusions de la Commission nationale de pharmacovigilance :

La commission propose que le suivi national de pharmacovigilance de CHAMPIX®, ciblé sur la surveillance des effets psychiatriques graves et les cas de décès soit maintenu.

Le prochain point concernant le suivi national de pharmacovigilance de CHAMPIX® sera effectué dans un an.

V - ALLI® (ORLISTAT)- SUIVI NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE : BILAN APRES 5 MOIS DE COMMERCIALISATION

1- Introduction :

Nom commercial	ALLI®
DCI	Orlistat
Forme pharmaceutique	Gélule
Classe pharmacologique	Agent anti-obésité d'action périphérique
Procédure d'enregistrement	Procédure centralisée Rapporteur : Grande-Bretagne, co-rapporteur : Grèce
Titulaire de l'AMM	Glaxo Group Limited
Date AMM	20 janvier 2009
Date commercialisation	6 mai 2009
Statut	Médicament OTC

Alli® est indiqué en association à un régime modérément hypocalorique et pauvre en graisses, dans le traitement du surpoids (Indice de masse corporelle (IMC) > 28 kg/m²) chez l'adulte.

En complément du plan de gestion des risques européen, les mesures suivantes ont été mises en œuvre à la demande de l'Afssaps:

- Mise à disposition d'une fiche d'aide à la dispensation à l'attention des pharmaciens d'officine
- Envoi d'une lettre d'information aux médecins généralistes, aux diabétologues, endocrinologues et nutritionnistes
- Mise en place d'une étude d'utilisation comprenant 2 phases.

La phase I de cette étude, conduite auprès de 348 officines de ville, avait pour objectif de déterminer les caractéristiques démographiques et cliniques des demandeurs d'Alli® et de décrire les conditions réelles d'utilisation de ce produit. Les résultats ont notamment montré un taux de mésusage d'Alli® lié à l'IMC de l'ordre de 16%. (Prise d'Alli® par des patients ayant un IMC<28)

La phase II de l'étude d'utilisation devrait débuter en mars 2010. Elle a pour objectif primaire d'évaluer le mésusage d'Alli® en termes d'IMC, de posologie et de durée de traitement. Les objectifs secondaires seront de déterminer les caractéristiques des demandeurs d'Alli® et le profil de sécurité de ce produit. L'inclusion des patients qui auront rempli l'auto-questionnaire sera réalisée par le pharmacien. Des entretiens téléphoniques seront effectués avec le patient à 3 et à 6 mois.

Par ailleurs, un suivi national de pharmacovigilance a été mis en place et confié au CRPV de Créteil.

2- Résultats

➤ **Données d'exposition :**

La durée moyenne de traitement par Alli® est estimée à 4 semaines de traitement par le laboratoire. La posologie de traitement par Alli® est de 3 gélules par jour. Compte tenu de ces éléments et des chiffres de vente communiqués par le laboratoire, le nombre de patients exposés à Alli®, sur une période de 4 mois, est estimé à environ 320 000 patients.

➤ **Résumé des effets indésirables rapportés à 5 mois de commercialisation :**

146 effets indésirables concernant 112 patients ont été rapportés au 30 septembre 2009.

Tableau I : Répartition des EI du suivi national

NATURE DES EI	LABORATOIRE-BNPV	TOTAL
CARDIOVASCULAIRES	Tachycardie(4), hypertension(2)	6
CUTANES	Prurit(7), éruption(7), rash(3), sudation(2), décollement peau(1)	20
DIGESTIFS	Constipations(24), douleurs abdominales (12), diarrhée (5), rectorragies(5), nausées(4), stéatorrhée (4) , selles jaunâtres(4), selles liquides (1)	59
GENERAUX	Asthénie(4), absence d'efficacité thérapeutique(15)	19
HEPATIQUES	Pancréatite aigue(1), hépatite cytolytique(2)	2
METABOLISME-NUTRITION	Prise de poids (4)	4
MUSCULO-SQUELETTIQUE	Spasme musculaire(1),	2
NEUROLOGIQUES	Vertiges (5), céphalées(4), perte de connaissance(1)	10
ORGANES DE REPRO	Pertes vaginales(1), métrorragies(4), aménorrhée(3)	8
PSYCHIATRIQUES	Anxiété(2)	2
SYSTEME IMMUNITAIRE	Œdème de Quincke(2), choc anaphylactique(1), urticaire(1), angioedème(1)	4
REINS	Mictions impérieuses(2)	2
RESPIRATOIRES	Bronchospasme(2) asthme(2), dyspnée(4)	8
TOTAL		146

Sur les 112 cas rapportés, 11 ont été jugés graves soit 8% des observations et 101 cas non graves (soit 92%). Trois cas ont nécessité une hospitalisation. Il s'agit d'une pancréatite aigue, d'un malaise général ayant entraîné un accident automobile et d'une rectorragie. Huit cas notifiés comme médicalement significatifs ont également été signalés : 4 réactions d'hypersensibilité, 2 dyspnées-bronchospasme, 1 rectorragie, 1 dépression aggravée et idées suicidaires. L'évolution a été favorable pour tous les cas graves. Les cas rapportant un manque d'efficacité représentent 14% des observations. Le mésusage lié à l'IMC (prise d'Alli par des patients ayant un IMC <28) a concerné environ 20% des observations. Ce taux de mésusage est probablement sous estimé car on peut supposer que le poids du patient n'est pas vérifié systématiquement par le pharmacien lors de la délivrance.

Concernant les procédures européennes en cours, le RCP et la notice d'Alli ont été récemment modifiés pour inclure le risque de néphropathie à l'oxalate et de pancréatite, et le risque d'interaction de l'orlistat avec la lévothyroxine et les antiépileptiques. A noter que ces ajouts avaient déjà été effectués pour Xenical® (orlistat 120mg, médicament soumis à prescription médicale), à l'occasion du renouvellement quinquennal de cette spécialité. Dorénavant, les patients présentant une maladie rénale, ou traités par lévothyroxine ou par antiépileptiques doivent consulter leur médecin traitant avant de débuter un traitement par Alli®. Compte tenu de ces nouvelles mises en garde, un plan de communication à destination des pharmaciens d'officine et des médecins généralistes a été demandé au laboratoire GSK Santé Grand Public. Ces nouvelles informations seront également mises en exergue pendant trois mois dans la notice et sur les boîtes d'Alli® afin d'attirer l'attention des patients.

3- Discussion et conclusion du Comité Technique :

La majorité des cas rapportés avec Alli® sont non graves (90% des observations). Par ailleurs, les cas graves sont tous d'évolution favorable. L'exploitation des données de pharmacovigilance disponible reste cependant limitée car la déclaration des effets indésirables provient principalement des patients eux-mêmes (63%). En effet, les informations contenues dans les observations de pharmacovigilance sont généralement insuffisantes et par conséquent, l'imputabilité médicamenteuse est souvent douteuse. De plus, ces déclarations-patient rapportent principalement les effets indésirables visibles et perçus par l'utilisateur d'Alli®.

Le Comité Technique s'est prononcé en faveur de la poursuite du suivi national. L'AFSSAPS a par ailleurs indiqué qu'elle souhaitait communiquer sur le bilan à 5 mois de commercialisation d'Alli® et sur les résultats de l'étude d'utilisation.

4- Discussion et conclusion de la Commission Nationale de Pharmacovigilance :

Les membres de la Commission Nationale se sont interrogés sur le nombre de cas déclarés de constipation (n=24). D'après le laboratoire, ceci pourrait être relié à l'intérêt plus important qu'accorderaient les patients à leur transit intestinal lors de la prise d'Alli®, compte tenu du mode d'action de l'orlistat et des effets digestifs connus et

attendus avec ce médicament. Par ailleurs, le laboratoire a précisé que la prise d'Alli® est accompagnée d'un régime modérément hypocalorique et pauvre en graisses et que ce changement de régime alimentaire pourrait également influencer le transit intestinal. Il a été rappelé que l'orlistat est associé à un risque d'interaction avec certains médicaments probablement par diminution de leur absorption digestive.

Les membres de la Commission Nationale se sont prononcés en faveur de la poursuite du suivi national de Pharmacovigilance (18 voix pour, 1 voix contre, 1 abstention).

Un point d'information relatif au bilan de pharmacovigilance après sept mois de commercialisation d'Alli®, une fiche d'aide à la dispensation et une lettre d'information aux professionnels de santé, ont été mis en ligne sur le site de l'Afssaps (www.afssaps.sante.fr) le 17 décembre 2009.

VI - QUESTION DIVERSE :

Le département de pharmacovigilance a présenté à la commission quelques données relatives aux dispositions mises en place pour la surveillance de la sécurité d'emploi des vaccins et des antiviraux utilisés au cours de la pandémie grippale H1N1 :

Les vaccins antigrippaux A(H1N1):

Deux vaccins sont non adjuvantés :

- **Celvapan®** (laboratoire Baxter)
- **Panenza®** (laboratoire Sanofi Pasteur)

Les adjuvants type squalène retrouvés dans les autres vaccins sont :

- AS03 : **Pandemrix®** (laboratoire GSK),
- AF03 : **Humenza®** (laboratoire Sanofi Pasteur)
- MF59C : **Focetria®** (laboratoire Novartis).

Trois parmi ces vaccins (Baxter, GSK, Novartis) avaient déjà obtenu une AMM pour un vaccin contre le virus H5N1. Le remplacement de la souche antigénique H5N1 par H1N1 a fait l'objet d'une variation européenne.

Les médicaments antiviraux :

Le comité de lutte contre la grippe (CLCG) a émis le 10 août 2009 (mise à jour du 12 août) des recommandations sur l'utilisation des antiviraux en extrahospitalier et en période pandémique (<http://www.sante-sports.gouv.fr/grippe/>).

Les antiviraux autorisés en France sont :

- **Tamiflu®** (oseltamivir), laboratoires Roche :

Les formes de Tamiflu® autorisées en France comprennent des gélules à 30, 45 et 75 mg. En ville et à l'hôpital, seule la gélule à 75 mg est disponible. Les gélules à 30 et 45 mg font parties des stocks de l'Etat et seront libérées en cas de pandémie. La poudre pour suspension buvable à 12 mg/ml pour un usage pédiatrique est aussi commercialisée mais sa disponibilité est actuellement limitée du fait de difficultés d'approvisionnement. A ce titre, des recommandations sur l'utilisation de Tamiflu® chez les nourrissons de moins de 1 an et pour la préparation d'une solution buvable à partir de la gélule 75 mg ont été diffusées le 6 août (mise à jour du 7 septembre) sur le site de l'Afssaps ([http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Pandemie-grippale/Antiviraux-et-vaccins/\(offset\)/1](http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Pandemie-grippale/Antiviraux-et-vaccins/(offset)/1)).

- **Relenza®** (zanamivir), laboratoires GSK :

Relenza® est un médicament inhalé se présentant sous la forme d'un Diskhaler à 5 mg/dose. Ce médicament ne sera pas distribué dans les officines et fait partie des stocks de l'Etat, libérés si nécessaire.

Une autre forme pharmaceutique, Rotahaler, ayant reçu un avis favorable au niveau européen pourrait obtenir en situation pandémique une autorisation exceptionnelle et transitoire de mise sur le marché (probablement selon l'article L.3131-1).

- Oseltamivir PG :

La Pharmacie Centrale des Armées (PCA) tiendra à disposition des stocks d'Oseltamivir PG, comprimés à 30 mg qui seront exploités par l'EPRUS (Etablissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires). La pharmacovigilance de cette forme pharmaceutique sera assurée par l'AGEPS (Agence Générale des Equipements et Produits de Santé de l'assistance publique des hôpitaux de Paris).

Bilan de pharmacovigilance des vaccins antigrippaux A(H1N1):

Au 15 novembre 2009, 107 effets indésirables avaient été signalés avec les vaccins antigrippaux A(H1N1). 94 cas étaient non graves et 5 cas graves dont 2 affections neurologiques, une réaction allergique, une affection respiratoire et une mort in-utéro. 8 cas étaient médicalement significatifs.