

Compte rendu de séance

CT012015063
 19/06/2015
 Direction de la Surveillance
 Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance
 Dr. Patrick Maison

Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012015063

Séance du mardi 16 juin 2015 de 09h30 à 17h00 en salle 1 & 2

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Kamel MASMOUDI	Membre	X	
Pascale LAINE-CESSAC	Membre	X	
Siamak DAVANI	Membre	X	
Françoise HARAMBURU	Membre	X	
Christian RICHE	Membre		X
Antoine COQUEREL	Membre	X	
Sophie FEDRIZZI	Suppléante	X	
Alain ESCHALIER	Membre		X
Chouki CHENAF	Suppléant	X	
Catherine SGRO	Membre/Suppléante du président	X	
Sandrine COMBRET	Invité CRPV	X	
Michel MALLARET	Membre	X	
Jacques CARON	Membre	X	
Sophie GAUTIER	Suppléante	X	
Marie-Laure LAROCHE	Membre	X	
Thierry VIAL	Membre/Président	X	
Joëlle MICALLEF	Membre	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	
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre	X	
<i>Thierry TRENQUE</i>	Membre	X	
Malak ABOU TAAM	Suppléante	X	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Eric BELLISSANT	Membre		X
Elisabeth POLARD	Suppléante	X	
Nathalie GUILLEMANT-MASSY	Membre	X	
Patrick MISMETTI	Membre		X
Marie-Noëlle BEYENS	Suppléante	X	
Martine TEBACHER-ALT	Membre	X	
Jean-Louis MONTASTRUC	Membre	X	
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	X	
Hervé LE LOUET	Membre		X
Samy BABAI	Suppléant	X	
Agnès LILLO LE LOUET	Membre	X	
Faustine VIDIL	Invité CRPV	X	
Pirayeh DUFOUR-LAMARTINIE	Membre	X	
Sixtine GINISTY	Suppléante	X	
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Membre	X	
Michel BIOUR	Membre	X	
Joëlle MICHOT	Suppléante	X	
Françoise BAVOUX	Membre		X
Caroline PECRIAUX	Suppléante	X	
Agathe CABARROT	Interne CRPV	X	
Marion LECURU	Interne CRPV	X	
Charlotte MICHARD	Externe CRPV	X	
Lucie POUCHE	Interne CRPV	X	

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	
Isabelle ROBINE	Chargé de mission au PRAC		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	
Emilie VITTAZ	Coordonnateur des réseaux de vigilance		X	
Pôle Plateforme de réception et d'orientation des signaux				
Irène BIDAULT	Evaluateur		X	
Sylvie LEREBOURS	Evaluateur		X	
Julia PORTEBOIS	Evaluateur		X	
Emmanuelle RIPOCHE	Evaluateur		X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, NEPHROLOGIE				
Produits en Oncologie, Radiopharmaceutique				
Samantha AKAKPO	Evaluateur		X	
Liora BRUNEL	Evaluateur		X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE				
Céline DRUET	Directeur adjoint		X	
Produits Cardiovasculaire, Thrombose, Métabolisme				
Lofti BOUDALI	Chef d'équipe Produits		X	
Aude Le MONNIER	Evaluateur		X	
Solène VILLANOVA	Evaluateur		X	
Gwenaëlle EVEN	Evaluateur		X	
Produits en Endocrinologie, Gynécologie, Urologie				
Muriel ECHEMANN	Evaluateur		X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS				
Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie				
Mélanie LEPLAY	Evaluateur		X	
Produits Antalgie, Rhumatologie, Pneumologie, ORL, Stomatologie et Ophtalmologie				
Sylvain GUEHO	Chef d'équipe Produits		X	
Benjamin BURRUS	Evaluateur		X	
Souad FAIDI	Evaluateur		X	

Nom des participants		Statut	Présent	Absent /excusé
ANSM				
DIRECTION DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES				
Produits en Maladies Infectieuses				
Sophie CHOULIKA	Evaluateur		X	
Aurélié VITORES	Evaluateur		X	
Produits en Dermatologie, hépato-gastroentérologie et Maladies métaboliques rares				
Nathalie DUMARCET	Chef d'équipe Produits		X	
Elodie SOLE	Evaluateur		X	
DIRECTION DES THERAPIES INNOVANTES, DES PRODUITS ISSUS DU CORPS HUMAIN ET DES VACCINS				
Vaccins, Médicaments dérivés du sang				
Alexis JACQUET	Evaluateur		X	
ANSM – Stagiaires -Internes				
Fatma BEN-ARAB BRINI	Stagiaire Direction produit CARDIO		X	
Sophie BONNET	Stagiaire Direction produit BIOVAC		X	
Saad BOUOIDINA	Stagiaire Direction produit CARDIO		X	
Basile CHRETIEN	Interne Direction surveillance		X	
Matthieu GAUTHIER	Interne Direction surveillance		X	
Morgane HERVE-BAZIN	Interne Direction produit NEURHO		X	
Carine MULLENS	Stagiaire Direction produit CARDIO		X	
Julie TARANSAUD	Stagiaire Direction surveillance		X	

Gestion des conflits d'intérêt

Monsieur Milou DRICI n'a pas participé à la présentation ni aux délibérations relatives à l'enquête sur les risques d'entéropathies au cours de l'utilisation de l'olmesartan, en raison de l'existence d'un risque de conflit d'intérêt.

Aucune autre situation de conflit d'intérêt n'a été déclarée ni retenue au cours de la séance du Comité technique de pharmacovigilance du mardi 16 juin 2015.

Sujets abordés		Avis EU nécessaire avant publication
<p><u>1. Introduction</u></p> <p>Adoption du compte-rendu du comité technique de pharmacovigilance 12 mai 2015 – CT012015053</p>	Pour adoption	
<p><u>2. Dossiers Produits – Substances (National)</u></p> <p>2.1 Suivi national de pharmacovigilance de PROCORALAN® (Ivabradine)</p> <p>2.2 Suivi de pharmacovigilance des anticoagulants oraux directs – Point semestriel - PRADAXA® (Dabigatran), XARELTO® (Rivaroxaban), ELIQUIS® (Apixaban)</p> <p>2.3 Enquête de pharmacovigilance sur les risques d'entéropathies au cours de l'utilisation de l'olmésartan</p> <p>2.4 Enquête de pharmacovigilance sur le risque d'HTAP sous léflunomide (ARAVA®, LÉFLUNOMIDE WINTHROP®, LÉFLUNOMIDE MYLAN®)</p>	<p>Pour avis</p> <p>Pour avis</p> <p>Pour avis</p> <p>Pour avis</p>	Non
<p><u>3. Tour de Table et questions diverses</u></p> <p>Tour de Table: Synthèse des avis émis par le comité technique de pharmacovigilance</p>	Pour discussion	

Déroulement de la séance

Nom du dossier	Suivi national de pharmacovigilance de PROCORALAN® (Ivabradine)
Dossiers Produits – Substances (National)	
Direction en charge du dossier	Direction CARDIO
CRPV en charge du dossier	CRPV de Lille
Références documentaires	
Rapport et présentation du CRPV de Lille	
Suivi national de pharmacovigilance de PROCORALAN® (ivabradine)	
Nom commercial	PROCORALAN®
DCI	Ivabradine
Forme pharmaceutique	Comprimé pelliculé sécable à 5 mg (boite de 56) Comprimé pelliculé à 7.5 mg (boite de 56)
Classe pharmacologique	C01EB autres médicaments en cardiologie (C système cardiovasculaire) Bradycardisant (par inhibition du courant « pacemaker » If du nœud sinusal)
Procédure d'enregistrement	Européenne : Centralisée (Pays Bas rapporteur – Finlande co-rapporteur)
Date d'AMM	25/10/2005
Date de commercialisation	03/09/2007
Titulaire de l'AMM	Laboratoire Servier / Biopharma
SMR/ASMR	<p><u>Dans l'angor</u> Le PROCORALAN® possède un SMR important et une ASMR modérée (ASMR III) chez « les patients ayant un angor stable chronique avec une contre-indication ou une intolérance aux bêtabloquants et ayant une dysfonction ventriculaire gauche (FEVG < 45%) asymptomatique contre-indiquant l'emploi des inhibiteurs calciques bradycardisants ». (avis du 26/11/2006, Commission de la Transparence de la HAS).</p> <p><u>Dans l'insuffisance cardiaque</u> Le PROCORALAN® possède un SMR important et une ASMR mineure (ASMR IV) chez « les patients insuffisants cardiaques stables de classe II à III de la NYHA avec dysfonction systolique, en rythme sinusal, dont la fréquence cardiaque est ≥ 77 bpm et chez lesquels les bêtabloquants sont contre-indiqués ou mal tolérés. Chez les autres patients, PROCORALAN® n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) » (avis du 19/09/2012, Commission de la Transparence de la HAS).</p>
<u>1-Introduction</u>	
<p>Ce quatrième suivi national de pharmacovigilance du PROCORALAN® (ivabradine) concerne les années 2013 et 2014 et fait suite aux 3 premiers suivis qui s'étendaient du 03 septembre 2007, date de la commercialisation du produit, au 31 décembre 2012. Ce suivi n°4 s'en est tenu aux préconisations faites le 10 septembre 2013 par le CTPV qui avait décidé de limiter le suivi aux effets indésirables (EI) cardiaques liés aux prolongations de la repolarisation ventriculaire, aux EI oculaires, aux atteintes hépatiques graves et aux confusions.</p>	
<u>2-Méthode</u>	
Ont été analysés :	
1. Les données fournies par les Laboratoires Servier :	
<ul style="list-style-type: none"> • Ensemble des notifications, validées ou non par un professionnel de santé, enregistrées en France en 2013 et 2014 ; • Ventes du PROCORALAN® en volume en France en 2013 et 2014 ; 	

- Résultats d'études cliniques ;
- Expertise demandée par les laboratoires Servier concernant les atteintes hépatiques en présence d'ivabradine ;
- Rapports du PRAC relatif aux PSURs semestriels 9 (26/10/2012 – 25/04/2013), 10 (26/04/2013-25/10/2013), 11 (26/10/2013-25/04/2014) et 12 (26/04/2014-25/10/2014) ;

2. L'ensemble des notifications enregistrées du 1^{er} janvier 2013 au 31 décembre 2014 en France dans la base nationale de pharmacovigilance, dont ont été extraites les observations d'intérêt avec identification des doublons ;

3. Les publications extraites d'une recherche bibliographique MEDLINE relative aux EI et à la pharmacologie de l'ivabradine.

3-Résultats

Ce suivi n°4 concerne la période s'étendant du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2014. Les 4 types d'effets indésirables d'intérêt déclarés en France sont envisagés successivement.

- Les EI oculaires nouveaux :

La notification spontanée réunit 37 observations, donc 4 émanant de patients, faisant état de 50 EI différents. Aucun signal nouveau n'est présent dans ce suivi.

- Les atteintes hépatiques :

L'ensemble des 20 observations françaises d'atteintes hépatiques notifiées en France, de la date de commercialisation au 31 décembre 2014, ne permet pas de valider une hépatotoxicité du produit. Un rapport d'expert, mandaté par les Laboratoires Servier et portant sur les données internationales jusqu'au 25 janvier 2015, arrive à la même conclusion.

- Les confusions :

Seuls deux cas sont retrouvés dans ce suivi, associés à des facteurs confondants bien validés et multiples. La même constatation est faite au niveau du bilan des cas de confusion enregistrés dans la base de données de pharmacovigilance des laboratoires Servier.

- Les EI cardiaques à type de torsades de pointes et/ou d'augmentations de l'intervalle QT :

- Les données cliniques depuis 2013 (4 cas d'allongements du QT déclarés en pharmacovigilance dans ce suivi n°4, dont un avec torsades de pointes, et 3 cas publiés d'allongement du QT et de torsades de pointes dans la littérature internationale), sans valider un effet direct de l'ivabradine sur la repolarisation ventriculaire chez l'homme en conditions normales d'utilisation du produit, attestent de cas survenant en présence d'ivabradine et de facteurs de risque de torsades de pointes et/ou d'augmentations du QT bien validés et souvent multiples.
- Des données expérimentales, récemment publiées, traduisent d'autre part un possible retentissement de l'ivabradine au niveau de la repolarisation ventriculaire cardiaque et au niveau du courant potassique I_{Kr} pour des concentrations étudiées moins élevées que celles retrouvées dans les études antérieurement réalisées^{1,2,3} ;

Enfin, les données de l'étude SIGNIFY, qui visait à déterminer les effets de l'adjonction d'une posologie forte d'ivabradine (10 mg x 2/j) à un traitement standard chez des patients coronariens stables, sans signe clinique d'insuffisance cardiaque, et avec une fréquence cardiaque ≥ 70 bpm, ont mis en évidence que l'ivabradine n'avait pas de bénéfice en termes de morbi-mortalité dans l'angor, augmentait le risque cardiovasculaire chez les sujets symptomatiques et était associée, comparativement au placebo, à une incidence de bradycardie élevée et à un risque de fibrillation atriale plus important. Ces résultats ont conduit l'Agence européenne des médicaments (EMA) à entreprendre une réévaluation du bénéfice/risque de l'ivabradine en 2014. L'EMA a conclu que le bénéfice/risque restait favorable en adjoignant au produit un pictogramme de surveillance renforcée et en modifiant plusieurs sections du résumé des caractéristiques du produit afin de minimiser les risques

¹ 1. Melgari D, Brack KE, Zhang C et al. hERG potassium channel blockade by HCN channel inhibitor bradycardic agent ivabradine. J Am Heart Assoc 2015;4:e001813 doi:10.1161/JAHA.115.001813

² 2. Lees-Miller JP, Guo J, Wang Y et al. Ivabradine prolongs phase 3 of cardiac repolarization and blocks the hERG1 (KCNH2) current over a concentration-range overlapping with that required to block HCN4. J Mol Cell Cardio 2015;85:71-8. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.05.009.

³ 3. Fox K, Ford A, Steg PG et al, for the SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. N Engl J Med 2014;371: 1091-9

cardiovasculaires.

4-Conclusion du rapporteur

L'absence de confirmation de signaux oculaires, hépatiques et à type de confusion en présence d'ivabradine amène à proposer un retour à un suivi de pharmacovigilance classique pour ces EI. Les données expérimentales et cliniques, amènent quant à elles à conseiller la poursuite du suivi des EI de l'ivabradine liés aux torsades de pointes et aux prolongations de l'intervalle QT.

5-Discussion et conclusion du comité technique

Le comité technique s'inquiète du volume de prescription du PROCORALAN® qui semble trop élevé au regard de la population susceptible d'être concernée et de la part importante des médecins généralistes dans les prescriptions. Il recommande :

- la diffusion d'une information sur les risques et les conditions de prescription de l'ivabradine ;
- de limiter la prescription de l'ivabradine aux cardiologues.

D'autre part, le comité technique suit les recommandations du rapporteur concernant la limitation du suivi et recommande qu'il se limite désormais à l'analyse des EI de l'ivabradine liés aux torsades de pointes et aux prolongations de l'intervalle QT.

Sauf événement nouveau, le 5^{ème} suivi de pharmacovigilance de l'ivabradine sous sa forme allégée devra faire l'objet d'un passage en comité technique de pharmacovigilance, au premier semestre de l'année 2017.

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

Nom du dossier	Suivi de pharmacovigilance des anticoagulants oraux directs – Point semestriel - PRADAXA® (Dabigatran), XARELTO® (Rivaroxaban), ELIQUIS® (Apixaban)	
Dossiers Produits – Substances (National)		
Direction en charge du dossier	Direction CARDIO	
CRPV en charge du dossier	CRPV d'Angers et Paris HEGP	
Références documentaires		
Rapport et présentation du CRPV d'Angers et Paris HEGP		
Suivi de pharmacovigilance des anticoagulants oraux directs – Point semestriel - PRADAXA® (Dabigatran), XARELTO® (Rivaroxaban), ELIQUIS® (Apixaban)		
Suivi national de la spécialité XARELTO® (Rivaroxaban)		
Nom commercial	XARELTO®	
DCI	Rivaroxaban inhibiteur direct du facteur Xa, hautement sélectif, compétitif, réversible, actif par voie orale	
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - prévention des accidents thrombo-emboliques dans les suites d'une chirurgie pour pose de prothèse totale de hanche ou de genou - Extension d'AMM en 2012 : <ul style="list-style-type: none"> -prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques (ES) chez les patients atteints de fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs de risque - traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP), de l'embolie pulmonaire (EP) et de leur récurrence 	
Forme pharmaceutique	Comprimé pelliculé	
Classe pharmacologique	anti thrombotique (B01AX06)	
Procédure d'enregistrement	Centralisée (Suède rapporteur)	
Date d'AMM	2008	
Date de commercialisation	06/05/2009	
Titulaire de l'AMM	Bayer Healthcare	
SMR	Important	
1. Introduction		
<p>Conformément à l'avis du Comité Technique de Pharmacovigilance du 12 novembre 2013, un suivi sous un format semestriel et centré sur l'analyse des cas graves et d'indicateurs prédéfinis est présenté.</p> <p>Il s'agit du 6^{ème} bilan du suivi national de Xarelto®, portant sur la période du 01/09/2014 au 28/02/2015.</p>		
2. Matériel et méthode		
<ul style="list-style-type: none"> - Prise en compte de tous les cas français graves (excluant les cas médicalement significatifs) issus de la notification spontanée et rapportés au laboratoire BAYER et aux CRPV ; - Identification des doublons ; - Période de suivi : 01/09/2014 au 28/02/2015 ; - Définitions des effets hémorragiques et des événements thrombo-emboliques majeurs comparables à celles utilisées dans les essais cliniques ; - 3 grands groupes d'indication : chirurgicale, médicale et inconnue ; - Évaluation de la non-conformité d'utilisation (mésusage et erreur) en 3 grandes classes : avérée, absente, inévaluable 		

-Estimation des taux de notification spontanée en fonction de l'indication.

3. Résultats

Sur cette période de suivi, 423 cas graves ont été rapportés, dont 347 notifiés aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et 76 au laboratoire (BAYER). Le nombre de cas notifiés est stable par rapport au dernier suivi (442 cas).

Ces cas concernent 200 femmes et 221 hommes, avec un âge moyen de 74 ± 15 ans. La non-conformité d'utilisation, évaluable chez 144 patients, est avérée chez 57 (40 %) et absente chez 87 (60 %). Dans 16 cas (11 %), la non-conformité n'expliquait pas la survenue de l'effet indésirable (EI).

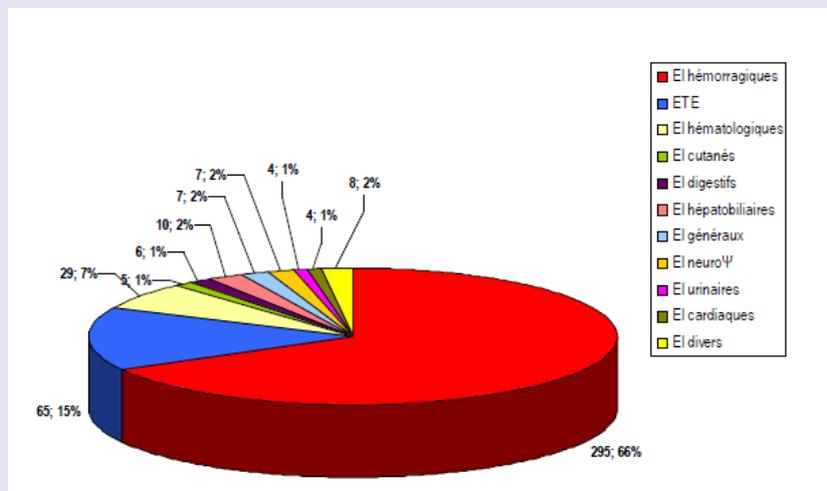
Dans 404 cas (96 %), l'indication du rivaroxaban était médicale : 261 cas dans la fibrillation auriculaire (FA), 95 dans la thrombose veineuse profonde (TVP) ou l'embolie pulmonaire (EP), 17 indications hors AMM et 31 indications inconnues. Dans 16 cas (4 %), l'indication était chirurgicale : 15 prothèses de hanche ou de genou et 1 inconnue. Enfin, l'indication est inconnue dans 3 cas (<1 %).

> Décès

Au total, 54 décès ont été rapportés sur la période considérée (13 % du total), dont 44 dus à l'EI. Ces décès sont survenus à l'occasion d'un accident hémorragique (48), d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique (1) ou étaient inattendus et inexpliqués chez 3 patients. Ces données sont comparables au dernier suivi.

> Répartition des effets indésirables par Système Organe Class (SOC)

La répartition des principaux effets indésirables par SOC est la suivante : hémorragiques pour 66 % des cas (295), effets thromboemboliques pour 15 % (65), et hématologiques non hémorragiques pour 7 % (29).



Répartition des effets indésirables par classe organes

> Effets hémorragiques

Au total 295 effets hémorragiques ont été identifiés, parmi lesquels 207 majeurs. Parmi eux, 285 sont survenus pour des indications médicales (97 %) et 10 pour des indications chirurgicales (3 %).

L'âge moyen des patients était de $75 \text{ ans} \pm 13$ ans et le *sex ratio* de 1.

Une interaction médicamenteuse a pu être recherchée chez 206 patients dont les traitements concomitants étaient connus. Une interaction pharmacodynamique était présente dans 26 cas (17 %) et correspondaient à des associations du rivaroxaban à d'autres médicaments agissant sur l'hémostase et une interaction possiblement d'ordre pharmacocinétique était soupçonnée dans 63 cas (31 %).

L'évaluation de la conformité d'utilisation a été possible dans 110 cas. Dans 65 cas (60 %) l'utilisation était conforme et dans 26 cas (24 %) une utilisation non-conforme susceptible d'expliquer l'EI était détectée : indication non-conforme (14 cas), posologie non-conforme à la fonction rénale et/ou à l'âge du patient (8 cas), switch entre anticoagulant non-conforme (2 cas), durée de traitement non-

conforme dans les indications chirurgicales (2 cas).

La localisation des hémorragies concerne majoritairement le système nerveux central (109 cas, 34 %) et la sphère digestive (79 cas, 25 %). La prédominance des localisations neurologiques sur les localisations digestives est probablement due à un biais de notification.

➤ Effets thrombo-emboliques (ETE)

Au total, 65 ETE ont été notifiés sur cette période dont 61 majeurs (94% des ETE). Parmi eux, 61 (94 %) sont rapportés dans des indications médicales et 4 cas dans des indications chirurgicales (6 %). L'âge moyen des patients était de 65 ans +/- 19 ans et le *sex ratio* de 1,02.

Une interaction médicamenteuse a pu être recherchée chez 45 patients dont les traitements concomitants étaient connus. Une interaction pharmacodynamique est soupçonnée dans 4 cas et une interaction pharmacocinétique avec la carbamazépine dans 2 cas.

La conformité d'utilisation a pu être évaluée dans 19 cas. Elle était conforme chez 13 patients et non-conforme et pouvant expliquer l'effet thrombo-embolique dans 6 cas.

Les localisations des ETE sont les suivantes : 26 AVC ischémiques (40%), 21 EP (32% cas), 6 TVP proximales (9%), 5 accidents ischémiques transitoires (8%) et 4 TVP distales (6%). La répartition des AVC ischémiques et accidents ischémiques transitoires est similaire à celle du dernier suivi, alors que les embolies pulmonaires sont plus nombreuses en répartition des ETE.

➤ EI graves d'intérêt

- Effets hépatiques

Sur la période considérée, 11 cas d'évolution favorable ont été rapportés et 51 cas depuis la commercialisation. Ces 11 cas se répartissent en 3 cas d'augmentation des transaminases et γ GT, 2 cas d'augmentation des transaminases avec ictère, 2 cas associant cytolyse et cholestase, 1 cas d'hépatite mixte, 1 cas d'hépatite aiguë et enfin 1 cas d'hépatite subfulminante chez un homme de 68 ans sous rivaroxaban depuis 2 mois et amiodarone depuis 2 jours. Le bilan viral s'est révélé négatif. Les constantes biologiques étaient les suivantes : ALAT 99N, ASAT 277N, bilirubinémie totale 10N et TP à 3 %. Le patient a eu une évolution favorable après 3 séances de suppléance hépatique MARS. Il n'a pas été greffé. Ce cas évoque plutôt une ischémie hépatique aiguë en raison de l'élévation prédominante des ASAT et du contexte médical.

Trois nouveaux articles ont été publiés sur la période⁴⁵⁶.

Le RCP européen est en cours de modification pour ajout des termes cholestase et hépatite (incluant les lésions hépatocellulaires).

- Thrombopénie : 4 nouveaux cas ont été rapportés dans la période dont 3 cas C2S1. Le RCP européen est également en cours de modification pour l'ajout en section 4.8 du RCP de « thrombopénie ».

- Effets rénaux : ont été rapportés sur la période du suivi 2 cas d'insuffisance rénale aiguë, 1 cas d'insuffisance rénale aggravée, 1 cas de néphropathie tubulo-interstitielle aiguë (NTAI) (C2S1) avec d'autres traitements co-suspects et 1 cas de syndrome néphrotique. Le PBRER n°12 comporte une « *safety review* » des cas d'EI urinaires. Au total 363 cas ont été rapportés dont 212 en dehors d'un contexte hémorragique. Quinze cas sur les 212 ont été régressifs à l'arrêt du rivaroxaban. Aucun cas de NTAI n'a été rapporté dans cette revue.

- Effets cutanés sévères : sur la période du suivi, 1 cas d'éruption érythémateuse associée à une hyperéosinophilie, 1 cas d'éruption érythémateuse prurigineuse, 1 cas d'éruption érythémateuse et 2 nouveaux cas de vascularites ont été rapportés.

Le rapporteur a réalisé un bilan cumulatif des vascularites et des purpuras vasculaires. Au total 23 cas ont été rapportés dont 1 reçu après la période de recueil L'indication du rivaroxaban était médicale dans 22 cas (17 FA, 3 TVP, 1 hors AMM et 1 inconnu) et chirurgicale dans 1 cas. Deux cas sont survenus en moins de 7 jours, 4 entre 7 et 21 jours (délai très évocateur de survenue d'une vascularite), 9 entre 21 jours et 3 mois, 2 entre 3 et 6 mois et 3 en plus de 6 mois. La posologie quotidienne était de 15 mg pour 7 cas, 20 mg pour 7 cas, 30 mg pour 1 cas et 10 mg pour 1 cas et inconnu dans 7 cas. D'autres médicaments étaient co-suspects dans 4 cas. Les effets principaux

⁴ Barrett P & al. Severe drug-induced skin and liver injury from rivaroxaban. Dig Dis Sci. 2015 60(6):1856-8.

⁵ Lambert A & al. Rivaroxaban-induced liver injury: results from a venous thromboembolism registry. Int J cardiol 2015; 191:265-6.

⁶ Raschi E & al. Liver injury with novel oral anticoagulants: assessing post-marketing reports in the US Food and Drug Administration adverse event reporting system. Brit J Clin Pharmacol 2015; Feb 16. doi: 101111/bcp.12611.

notifiés étaient un purpura vasculaire dans 9 cas (dont 2 purpuras nécrotiques), une vascularite cutanée dans 13 cas (4 cas de vascularite nécrosante, 5 cas de vascularite leucocytoclasique, et 1 cas de vascularite immunoallergique), et 1 cas de lésions ulcéro-nécrotiques. Les effets associés étaient livedo (1 cas), urticaire (1 cas), hyperéosinophilie (1 cas), cryoglobulinémie (1 cas), et éruption papuleuse (1 cas).

Dans 12 cas la biopsie cutanée a confirmé le diagnostic de vascularite, et cette dernière a été traitée par corticothérapie dans 3 cas (2 générales et 1 locale). L'évolution a été favorable dans 9 cas, avec guérison en cours dans 5 cas et inconnue dans 9 cas. Au total, aucune observation ne cumule les critères pertinents pour retenir une vascularite médicamenteuse : délai de survenue entre 7 et 21 jours, bilan étiologique réalisé et négatif, évolution favorable à l'arrêt du traitement et absence de médicament co-suspect. Il n'existe pas de cas publié. Le rapporteur propose de continuer à suivre cet effet indésirable et pose la question de la pertinence d'une étude cas-non cas dans la base nationale de pharmacovigilance pour valider cette alerte.

➤ EI observés au cours de la grossesse et de l'allaitement

Au cours de ce suivi, aucune fausse couche spontanée ni malformation n'a été rapportée. Les données de TERAPPEL rapportent 11 questions pour une exposition dont 10 au 1^{er} trimestre et 1 au 2nd. Les issues ont été les suivantes : 6 naissances d'enfants ne présentant aucune malformation (5 exposition au 1^{er} trimestre et 1 au 2nd), 3 grossesses en cours et 2 issues inconnues après exposition à T1. Le PSUR n°13 rapporte 9 nouveau-nés sans malformation, 3 fausses couches spontanées et 19 issues inconnues.

➤ Données d'exposition

Les taux de notification sont globalement en baisse dans les indications chirurgicales et médicales, alors que les ventes sont en augmentation.

4. Conclusion du rapporteur

- Les EI graves rapportés dans cette période du suivi national de rivaroxaban sont superposables à ceux recueillis dans la période précédente,
- Les effets hémorragiques sont les plus nombreux (66 %). Ils sont majeurs dans 70 % des cas. Les AVC hémorragiques sont plus fréquemment notifiés (34 %) comparativement aux hémorragies digestives (25 %) vraisemblablement du fait d'un biais de notification (déclaration préférentielle des effets les plus graves). Chez 24 % des patients évaluables, il a été possible de mettre en évidence une non-conformité d'utilisation susceptible d'expliquer la survenue de l'EI hémorragique et chez 17 % une association à un autre médicament susceptible d'agir sur l'hémostase,
- Les effets hépatiques et les thrombopénies vont très prochainement faire l'objet d'une modification du RCP,
- Les effets rénaux dont les NTAI sont à surveiller, tout comme les vascularites,
- Les taux de notification sont globalement en baisse.

Le rapporteur s'interroge sur la pertinence de continuer le suivi national selon cette méthode et pose la question d'un suivi centré sur les effets graves ou inattendus, excluant les hémorragies et les ETE.

Suivi national de la spécialité PRADAXA® (dabigatran)

Nom commercial	PRADAXA®
DCI	Dabigatran inhibiteur direct, sélectif et réversible du facteur IIa actif par voie orale
Indications :	- prévention de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) après chirurgie orthopédique (CO) - Extension d'AMM en août 2011 : prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale (FA) non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque - Extension d'AMM en juin 2014 : traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences de TVP et d'EP chez l'adulte
Forme pharmaceutique	Gélules

Classe pharmacologique	anti thrombotique, inhibiteur direct de la thrombine
Procédure d'enregistrement	Centralisée (Danemark rapporteur, France co-rapporteur)
Date d'AMM	Mars 2008
Date de commercialisation	15/12/2008
Titulaire de l'AMM	Boehringer Ingelheim
SMR	Modéré

1. Introduction

Conformément à l'avis du Comité Technique de Pharmacovigilance du 12 novembre 2013, un suivi semestriel et centré sur l'analyse des cas graves et d'indicateurs prédéfinis est présenté.

Il s'agit de la 6^{ème} présentation du suivi national du PRADAXA®, portant sur les effets indésirables (EI) transmis pendant la période du 01/09/2014 au 28/02/2015.

2. Matériel et Méthode

- Prise en compte de tous les cas français graves issus de la notification spontanée rapportés aux laboratoires Boehringer-Ingelheim et aux CRPV, avec recherche des doublons,
- Définitions des EI hémorragiques et des événements thromboemboliques majeurs comparables à celles utilisées dans les essais cliniques et lors des précédents suivis,
- Indication médicale (FA), chirurgicale orthopédique, inconnue ou mésusage (avéré, absent ou inévaluable),
- Estimation de la fonction rénale selon les données disponibles (créatininémie, Cockcroft ou MDRD),
- Estimation des taux de notification spontanée en fonction de l'indication, médicale ou chirurgicale ; calcul à partir des données de vente (nombre de boîtes) fournies par le laboratoire.

3. Résultats et Discussion

Au cours de cette période de suivi, un total de 188 cas graves a été retenu et analysé (soit 285 EI) avec 143 cas notifiés aux CRPV et 45 au laboratoire. Ces cas concernaient 74 femmes et 103 hommes, d'âge moyen 78 ans \pm 10 ans. Un mésusage avéré a été retrouvé dans 12 cas (6,5 % du total) (concernant 5 fois l'indication, 5 fois la fonction rénale et 2 fois la posologie).

Le rapporteur souligne que le taux de notification est en baisse en comparaison avec le dernier suivi.

Les indications sont en très grande majorité médicales (162/188, 86 %) : 158 FA, troubles du rythme et après AVC, et 5 cas hors AMM (TVP valvulopathie considéré comme un mésusage avéré).

Dans 3 cas, on retrouve des indications chirurgicales (1,6%). Enfin on retrouve 23 cas dont l'indication est inconnue (12 %) (mésusage non évaluable).

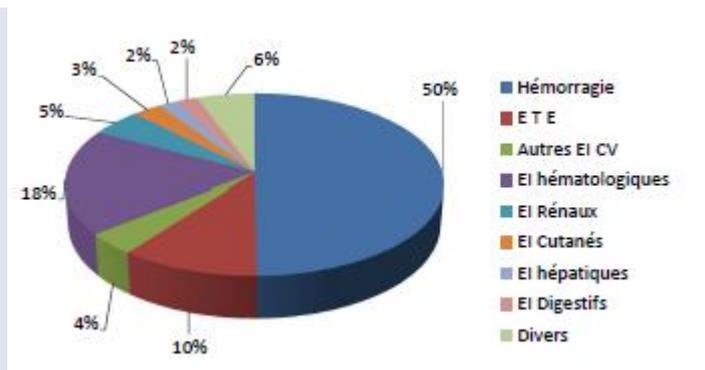
Le rapporteur souligne que le nombre de cas d'indication chirurgicale a diminué par rapport au dernier suivi.

➤ Décès

Au total, 31 décès ont été rapportés sur la période considérée (16,5 % du total) : 27 par accident hémorragique, 1 par accident ischémique, 1 lié à un retard de prise en charge chirurgicale, 2 inexpliqués et 7 probablement liés à un autre médicament suspect.

➤ Répartition des effets indésirables par Système Organe Class (SOC)

Pour tous les dossiers, la répartition des EI par SOC est la suivante : majorité d'effets hémorragiques (50 %) puis effets hématologiques (18 %) et effets thrombo-emboliques (10 %).



➤ Effets hémorragiques

125 cas d'accidents hémorragiques ont été identifiés (66,5 % du total), parmi lesquels 77 hémorragies majeures (61 % des hémorragies).

Les accidents hémorragiques ne surviennent que dans des indications médicales (FA, flutter et 3 hors AMM) et 12 sont d'indication inconnue.

Le dernier suivi comprenait également des cas ayant une indication chirurgicale.

Au total les effets hémorragiques ont concerné 46 femmes et 72 hommes, d'âge moyen 79,5 ans ± 9,5 ans.

Parmi ces cas, 26 comportaient une association médicamenteuse co-suspecte ayant pu favoriser ce risque, pour un total de 35 autre(s) médicament(s) listé(s): antiagrégant (20), inhibiteur de recapture de la sérotonine (IRS) (3), anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) (3), héparine/anticoagulant (2), amiodarone (4), autres (5).

Il y a peu de mésusage : 3 cas avec une indication hors AMM, 1 avec une posologie conforme mais non adaptée car abaissée à 220 ou 150 mg/jour, 1 avec une posologie conforme mais non adaptée car surdosage, 5 avec une indication conforme mais patients ayant une insuffisance rénale (clairance inférieure à 35 ml/min).

Les hémorragies digestives restent majoritaires (48 %), puis viennent les hémorragies du système nerveux central (SNC) (26 %) et les hématuries (10 %).

➤ Effets thromboemboliques

Au total, 30 cas d'accidents thromboemboliques ont été notifiés sur cette période (16 % au total), dont 29 événements majeurs (97 % des thromboses).

Parmi eux, il a été retrouvé 15 accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques, 4 thrombus auriculaires, 2 infarctus du myocarde (IDM), 1 thrombose de valve, 1 ischémie du membre, 3 embolies pulmonaires et 2 TVP.

Les indications étaient médicales dans 22 cas (73%), chirurgicales dans 2 cas, et hors AMM (TVP, valve) dans 2 cas. Ces cas ont été rapportés chez 12 femmes et 17 hommes. L'âge moyen des patients était de 71,4 ans ± 14 ans. Un autre médicament suspect est présent dans 4 cas (dont une possible interaction avec le Tégréto[®]).

Un mésusage avéré est identifié dans 30 cas (9 cas conformes, 19 cas inévaluables et 2 cas hors AMM).

➤ Autres effets graves d'intérêt

- Atteintes hépatiques: 4 cas

L'indication était connue dans 3 cas (FA). Trois sont des atteintes hépatiques biologiques non documentées, et un est un ictère dans un contexte d'insuffisance rénale.

- Atteintes rénales : 4 cas

L'indication était une FA pour les 4 cas. Pour 3 cas, le dabigatran était le seul suspect et dans 1 cas il y avait plusieurs médicaments suspects. L'un des cas était une néphrite interstitielle avec un bilan étiologique négatif.

- Ont été également rapportés 5 anémies isolées, 6 effets cutanés, 3 effets digestifs.

➤ Taux de notification :

Le calcul des taux de notification est fait, comme pour chaque suivi, à partir des données de vente fournies par le laboratoire (nombre de boîtes). Etant donné que la posologie de 220 mg/jour peut correspondre à une posologie de chirurgie orthopédique ou de fibrillation atriale, le calcul de la part respective de ces deux indications est difficile, le laboratoire ne disposant pas d'un échantillon représentatif des prescriptions en France. On considère donc que, concernant l'indication chirurgie orthopédique, le nombre de patients traités est resté stable par rapport au précédent suivi. Le taux de notification a diminué pour tous les cas graves ainsi que pour les accidents hémorragiques.

Concernant l'indication médicale (FA), les ventes sont en diminution. Le taux de notification a également diminué pour tous les cas graves, ainsi que pour les accidents hémorragiques et les ETE majeurs.

Le rapporteur constate qu'avec les chiffres de vente fournies par le laboratoire jusqu'à fin février 2015, les ventes se stabilisent et les notifications sont en diminution.

➤ Avis HAS du 27 décembre 2014

Dans le cadre du renouvellement de l'inscription, les anticoagulants oraux directs (AOD) ont été réévalués à la suite d'une saisine de la ministre de la santé. Pour ce qui est de l'évaluation des données de sécurité, le rapporteur souligne que les autorités ne se sont basées que sur les données de différentes études et des PSUR sans tenir compte des données des suivis nationaux réalisés par les CRPV. Le service médical rendu (SMR) du dabigatran a été revu à la baisse, il est modéré dans la chirurgie orthopédique programmée et dans la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients présentant une FA non valvulaire. Le taux de remboursement a été diminué à 30 %. La prochaine réévaluation des AOD est prévue dans un délai de 1 an.

➤ PSUR/PBRERn°12 couvrant la période du 19/03/2014 au 19/09/2014

Le dernier PSUR rapporte 7 544 cas (15 565 EI), en majorité listés. Les principaux EI graves sont digestifs (25 %), hématologiques (14 %), neurologiques centraux (13,5 %), vasculaires (4,5 %), cardiaques (7 %) et rénaux (6 %). Dix cas de vascularites ont été rapportés, ainsi que 28 signaux non présentés et non validés par le laboratoire car non pertinents. Une analyse des EI rénaux a été demandée au laboratoire.

4. Conclusions et propositions du rapporteur

Le rapporteur souligne la baisse du taux de notification ; l'absence de mise en évidence d'un mésusage avéré ; l'absence de nouveau signal.

Il souhaite insister sur la place des registres dans le suivi national des AOD pour lesquels il n'y a aucune obligation de déclaration des effets indésirables aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance, même si il s'agit de projets financés par des fonds publics (type PHRC) et dédiés à l'évaluation de la sécurité de ces produits (de manière plus générale ceci concerne tous les médicaments).

Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité ELIQUIS® (apixaban)

Nom commercial	ELIQUIS®
DCI	Apixaban
Indications	-Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) en chirurgie programmée pour une prothèse totale de hanche (PTH) ou de genou (PTG). -Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients atteints de fibrillation atriale (FA) non valvulaire présentant un ou plusieurs facteurs de risque. -Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention de leurs récurrences.
Forme pharmaceutique et dosage	Comprimés pelliculés à 2,5 mg et 5 mg

Classe pharmacologique	Inhibiteur direct et spécifique du facteur Xa
Procédure d'enregistrement	Centralisée (Pays-Bas rapporteur, Royaume-Unis co-rapporteur)
Date d'AMM	18/05/2011 pour la forme à 2,5 mg 19/11/2012 pour la forme à 5 mg
Date de commercialisation	06/07/2012 pour la forme 2,5 mg 14/01/2014 pour la forme 5 mg
Titulaire de l'AMM	Bristol-Myers Squibb/ Pfizer
SMR	Important

1. Introduction

Un premier bilan de suivi de pharmacovigilance a été présenté en février 2014 pour une période de suivi de 18 mois, depuis la commercialisation d'Eliquis®. Ce 4^{ème} rapport de pharmacovigilance présente tous les effets indésirables graves notifiés spontanément aux CRPV et au laboratoire du 01/09/2014 au 28/02/2015. Il a été décidé de présenter en parallèle ce suivi avec ceux de Pradaxa® et Xarelto® afin que dorénavant, les suivis soient présentés en même temps et selon les mêmes modalités sous la forme d'un bilan semestriel.

2. Matériel et méthode

- Prise en compte de tous les cas français graves et médicalement significatifs issus de la notification spontanée et rapportés à Bristol-Myers Squibb (BMS) et aux CRPV avec recherche de doublons,
- Tous les cas issus des CRPV, ainsi que les line listings des cas non graves du laboratoire ont néanmoins été revus afin de les retenir, le cas échéant,
- Période de suivi n°4 : 01/09/2014 au 28/02/2015,
- Définitions des effets hémorragiques et des effets thromboemboliques majeurs comparables à celles utilisées dans les essais cliniques et lors des précédents suivis,
- Indication médicale (FA), chirurgicale orthopédique, inconnue ou mésusage (avéré, absent ou inévaluable),
- Évaluation de la fonction rénale selon les données disponibles (créatininémie, Cockcroft ou MDRD),
- Estimation des taux de notification spontanée en fonction de l'indication, médicale ou chirurgicale ; calcul à partir des données de vente fournies par le laboratoire.

3. Résultats

Au total, 105 cas ont été retenus (100 graves et 5 médicalement significatifs).

La population concernée est composée de 42 femmes et 60 hommes, et est âgée en moyenne de 76,5 ans ± 9,6 ans. Le rapporteur précise que la population est plus âgée que celle du dernier suivi.

Sur les 105 cas, l'indication était conforme dans 78 cas. Le mésusage a concerné 27 cas selon la répartition suivante : indication inconnue dans 13 cas, posologie inconnue dans 6 cas, indication et posologie inconnus dans 7 cas, et posologie augmentée dans 1 cas (par rapport à l'AMM).

Concernant les 85 cas pour lesquels l'indication était connue, elle est médicale pour 79 cas (75,2 %) dont 76 FA, 2 cas d'EP et 1 cas d'extrasystole auriculaire et ventriculaire. L'indication était la chirurgie orthopédique dans 6 cas (5,7 %) avec 3 cas pour la PTG, 2 pour la PTH et 1 non précisé.

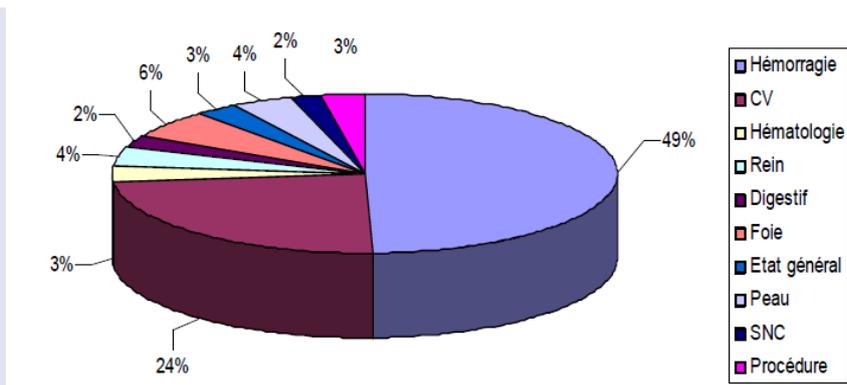
L'indication était inconnue dans 20 cas (19 %, mésusage non évaluable).

➤ Décès

Au total 14 décès ont été rapportés (13,3 %) chez des patients d'âge moyen de 76,5 ans ± 8,8 ans. La cause était un accident hémorragique (5 cas), un accident ischémique (3), inexplicée (2) et une autre cause dans 4 cas (septicémie, défaillance multi viscérale...). Dans 5 cas d'autres médicaments sont suspects : Lovenox®, Aspegic®, Kardégic®/Calciparine®, Monotildiem®, et bisoprolol.

➤ Répartition des effets indésirables par Système Organe Class (SOC)

La répartition par SOC des effets indésirables (EI) rapportés est la suivante :



➤ Effets hémorragiques

Les effets hémorragiques sont les plus fréquemment rapportés : 54 cas (51,4 % du total), dont 48 majeurs (88 % des hémorragies). Ils concernent 21 femmes et 32 hommes, avec un âge moyen de $78,2 \pm 8,1$ ans.

L'indication principale est 45 fois la FA (83,3 % des hémorragies), 1 fois la chirurgie orthopédique (1,8 %) et 8 fois est inconnue (14,8 %).

Les principales localisations des hémorragies sont : système nerveux central (SNC) (35 %) et ORL (9 %). Lors du dernier suivi, les hémorragies digestives étaient les plus nombreuses, suivies par les hémorragies du site opératoire qui ne correspondent qu'à 2 % des hémorragies dans ce suivi.

Des médicaments associés (16) susceptibles de majorer le risque hémorragique sont retrouvés dans 13 cas (24,1 % des hémorragies) : antiagrégants (10 cas), héparines/anticoagulants (3), IRS (1), amiodarone (1) et autres (1).

Parmi les 54 cas d'hémorragies, l'indication est conforme dans 41 cas (76 % des cas), inconnue dans 4 cas (7,4 %), avec indication et posologie inconnues dans 4 cas (7,4 %) et 5 cas avaient une posologie inconnue (9,2 %).

➤ Effets thrombo-emboliques/effets cardiovasculaires

Au total,

- 22 cas d'accidents thromboemboliques ont été rapportés (21 % du total) dont 20 majeurs (91 % de thromboses),
- Les ETE sont neurologiques centraux (13 AVC ischémiques, 3 accidents ischémiques transitoires) veineux (1 EP, 1 TVP et 2 phlébites) ou artériels (1 thrombus intracardiaque et 1 thrombose aortique).
- 1 cas cardiovasculaire (arrêt cardiaque)

L'indication était la FA dans 17 cas (77,2 %), la chirurgie orthopédique dans 4 cas (17,4 %), inconnue dans un cas (4,3 %) et troubles du rythme dans un cas.

Les cas sont répartis de la façon suivante : 10 femmes et 13 hommes, âge moyen de $75,9 \pm 12$ ans. Un médicament co-suspect est présent dans 3 cas : Arimidex®, Tégréto® (inducteur puissant du CYP 3A4 et de la P-gp) et Kardégic®.

Au regard de l'indication et de la posologie, l'AMM était conforme dans 21 cas et inévaluable dans 2 cas (1 cas d'indication inconnue et 1 cas avec posologie inconnue).

➤ Autres effets d'intérêt

Les autres effets rapportés sont :

- Atteintes hépatiques : 9 cas (indication FA dans 4 cas, inconnue dans 4 cas et 1 EP dans 1 cas) avec 6 anomalies biologiques (3 cytolyses, 1 cholestase, 2 élévations des enzymes hépatiques), 2 hépatites « non documentées » et 1 cas d'ictère,
- Atteintes rénales (hors hémorragies) : 5 cas (indication dans 3 cas, inconnue dans 1 cas et AVC dans 1 cas) avec 3 cas d'augmentation de la créatinine, 1 aggravation de la fonction rénale et 1 DFG diminuée. L'évolution a été favorable dans 1 cas, patient non rétabli dans 3 cas, et inconnue dans 1 cas,

- Atteintes hématologiques : 5 cas (2 thrombopénies, 1 anémie isolée, 1 agranulocytose et 1 thrombocytose),
- Atteintes cutanées : 5 cas (1 purpura vasculaire, 1 purpura thrombocytopénique, 1 cas de pétéchies, 1 urticaire géante et 1 éruption papuleuse/prurit),
- Erreurs/procédures : 4 cas dont 2 cas de surdosage (2 décès) et 2 erreurs.

➤ Données d'exposition et taux de notification

Malgré une augmentation de l'exposition les taux de notifications sont en baisse par rapport au précédent suivi dans les 2 indications.

➤ Synthèse du dernier PSUR

Le dernier PSUR (n°7) portant sur la période du 18/05/2014 au 17/11/2014 a rapporté 4 224 cas totalisant 6 646 EI. Au total 275 décès ont été comptabilisés (198 cas issus de la notification spontanée et 77 des essais cliniques) répartis en 66 événements hémorragiques, 6 AVC et 126 événements non hémorragiques. Aucun nouveau signal n'a été identifié sur cette période. Il a été noté une augmentation de l'exposition par rapport à la période précédente, qui pourrait s'expliquer par l'extension de la 3^{ème} indication.

4. Conclusions et propositions du rapporteur

Le rapporteur conclut que le taux de notification est en baisse. Les effets hémorragiques sont les plus importants, notamment au niveau du SNC (35 %) et au niveau digestif (22 %). Peu de mésusage a été mis en évidence sur ce suivi, les EI étaient principalement attendus. IL est nécessaire de continuer une surveillance attentive des effets cutanés, hépatiques et rénaux. Aucun nouveau signal n'a été observé dans ce suivi des cas graves.

Le rapporteur rapporte une difficulté d'analyses des nouvelles fiches CIOMS du laboratoire. La dose quotidienne n'a toujours pas été définie dans la FA par le laboratoire.

Discussions et conclusions du comité technique de pharmacovigilance

Le CTPV souhaite que les rapporteurs de ces suivis soient impliqués dans la mise en place et l'analyse de l'étude pharmaco-épidémiologique de sécurité des anticoagulants à partir des données CNAM-TS dont les résultats sont attendus pour début 2016.

Le CTPV propose de poursuivre le suivi national de pharmacovigilance de l'apixaban à l'identique (ELIQUIS®).

Concernant les suivis nationaux de pharmacovigilance du dabigatran (PRADAXA®) et du rivaroxaban (XARELTO®), le CTPV propose qu'ils soient également poursuivis avec un périmètre modifié et portant sur les cas d'EI graves ou inattendus, non hémorragiques et non thromboemboliques.

Concernant les registres, le problème de la déclaration des cas de pharmacovigilance a été soulevé. Le CTPV a souhaité que qu'une présentation sur ce sujet soit faite lors d'un prochain CTPV.

La prochaine présentation des suivis est programmée pour le deuxième trimestre 2016.

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

Enquête de pharmacovigilance sur les risques d'entéropathies au cours de l'utilisation de l'olmésartan	
Nom du dossier	Dossiers Produits – Substances (National)
Direction en charge du dossier	Direction CARDIO
CRPV en charge du dossier	CRPV de Bordeaux
Références documentaires	
Rapport et présentation du CRPV de Bordeaux	
Enquête de pharmacovigilance sur les risques d'entéropathies au cours de l'utilisation de l'olmésartan	
DCI et noms commerciaux	- olmésartan: Alteis®, Olmetec® - olmésartan + hydrochlorothiazide: Alteisduo®, CoOlmetec® - olmésartan + amlodipine : Axeler®, Sevikar®
Excipient(s) à effet notable <i>(si nécessaire)</i>	Lactose (Alteis®, Alteisduo®, Olmetec®, CoOlmetec®)
Forme pharmaceutique et dosage	Comprimés pelliculés: - 10, 20, 40 mg : Alteis®, Olmetec® - 20/12,5 mg, 20/25 mg, 40/12,5 mg et 40/25 mg: Alteisduo®, CoOlmetec® - 20/5 mg, 40/5 mg et 40/10 mg : Axeler®, Sevikar®
Classe pharmacologique	C09C – C09D Antagonistes de l'angiotensine II Antagonistes de l'angiotensine II et diurétiques Antagonistes de l'angiotensine II et inhibiteurs calciques
Titulaires d'AMM / Exploitants	DAIICHI SANKYO France SAS MENARINI International Operations Luxembourg SA (MIOL) / MENARINI France
Procédure d'enregistrement	Reconnaissance mutuelle et décentralisée
Date d'AMM	- 06/08/2003 : Alteis®, Olmetec® (olmésartan) - 08/02/2006 : Alteisduo®, Coolmetec® 20/12,5 mg et 20/25 mg (olmésartan, hydrochlorothiazide) - 10/03/2010: Alteisduo®, CoOlmetec® 40/12,5 mg et 40/25 mg (olmésartan, hydrochlorothiazide) - 03/10/2008 : Axeler®, Sevikar® (olmésartan, amlodipine)
Date de commercialisation en France	- 2004 : Alteis®, Olmetec® - 2006 : Alteisduo®, CoOlmetec® - 2009: Axeler® Sevikar®
SMR	<u>Olmésartan</u> SMR important ; ASMR : pas d'amélioration par rapport aux autres sartans (2004) Pas de modification du SMR lors de la nouvelle évaluation en 2009 18/12/2013 : renouvellement d'inscription: avis inchangé pour Axeler®, Sevikar®. 2015 : réévaluation du SMR Avis du 29 avril rendu public le 2 juin 2015 : avis défavorable au maintien de l'inscription des spécialités (contenant de l'olmésartan) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM. La Commission recommande que l'entrée en vigueur de la radiation ne se fasse qu'après un délai d'un an afin que les patients disposent du temps nécessaire aux éventuelles modifications thérapeutiques.

1-Introduction

Les entéropathies à l'olmésartan constituent un effet indésirable (EI) grave, détecté en 2012 aux Etats-Unis, puis en France, avec de nombreuses notifications spontanées et publications, ainsi qu'une étude de la CNAMTS, à partir de la base de données du SNIIRAM, qui a montré un risque relatif d'hospitalisation pour malabsorption intestinale augmenté pour l'olmésartan par rapport aux IEC et non retrouvé pour les autres sartans. Depuis le dernier point d'information de l'ANSM et la diffusion d'une lettre aux professionnels de santé le 15 juillet 2014, plusieurs nouveaux cas graves avec diagnostic retardé ont été régulièrement présentés en cas marquants au comité technique de pharmacovigilance (CTPV). Ce rapport présente un bilan actualisé des entéropathies à l'olmésartan en France, avec notamment une analyse de l'ensemble des cas notifiés aux centres de pharmacovigilance (CRPV) et aux laboratoires et du délai entre la survenue des premiers signes et l'arrêt définitif du traitement.

2-Méthode

Ont été analysés :

- les cas d'entéropathies notifiés aux laboratoires et aux CRPV jusqu'au 31 mai 2015 ;
- les données du dernier PSUR (période du 25 avril 2012 au 24 octobre 2012) ;
- les données de la littérature.

Une description globale des cas d'entéropathies notifiés en France depuis la commercialisation a été effectuée ainsi qu'une estimation du taux de notification et du délai entre le début des signes et la date d'arrêt définitif de l'olmésartan.

3-Résultats

Depuis le début de la commercialisation en France, après exclusion des doublons, 130 cas d'entéropathie ont été notifiés aux laboratoires, 190 cas aux CRPV, soit un total de 320 cas, dont 95 avec atrophie villositaire, 40 avec colite microscopique ou autres anomalies à la biopsie et 185 cas de diarrhée avec signes de sévérité. La proportion de cas graves est de 85 % ; la proportion de ré-administration positive de 23 %. Le taux de notification des entéropathies en fonction de la date de début des signes est proche de 10 cas pour 100 000 patients traités en 2014 et a augmenté entre 2012 et 2014. Le délai médian entre le début des signes et la date d'arrêt définitif du traitement est de 40 jours (moyenne 159 jours) pour les cas notifiés après le point d'information de l'ANSM du 15 juillet 2014 *versus* 70 jours (moyenne 216 jours) au cours de la période 12/07/2013 - 15/07/2014. Parmi les cas notifiés depuis le 15 juillet 2014, 53 ont une date de survenue des 1ers signes après cette date et 26 sont des cas avec survenue antérieure des 1ers signes et poursuite de l'olmésartan (et de l'entéropathie) après cette date.

Le nombre de cas notifiés reste élevé. Certains sont d'une extrême gravité, avec hospitalisation en réanimation. Sachant que l'étiologie médicamenteuse des atrophies villositaires est extrêmement rare, ce diagnostic n'est pas évoqué et est donc fréquemment retardé (plusieurs mois, voire plusieurs années après le début du traitement). La diminution du délai médian entre le début des signes et l'arrêt de l'olmésartan depuis le 15 juillet 2014 reflète l'impact des points d'information de l'ANSM et de la lettre aux professionnels de santé. Cependant, ce délai médian de 40 jours reste long et le retard au diagnostic persiste (14 cas sur 79 (18 %) des cas avec ré-administration positive depuis le 15 juillet 2014). Le taux de notification (par rapport aux 1ers signes) de l'ordre de 10 pour 100 000 malades traités en 2014 est en augmentation par rapport aux deux années précédentes.

4-Discussion et conclusion du comité technique

Ce bilan montre que les mesures d'information n'ont pas eu l'impact souhaité, à savoir une diminution du nombre de cas graves d'entéropathie.

Le comité technique a pris acte du nouveau rapport de pharmacovigilance. Il s'inquiète du nombre de nouveaux cas graves et de la persistance de cas avec diagnostic retardé, témoignant d'un impact insuffisant des mesures d'information. Il souhaite que le déremboursement proposés par la HAS puisse être mis en place le plus tôt possible dans l'intérêt des patients. Il souhaite par ailleurs qu'une nouvelle information soit diffusée dans les plus brefs délais auprès des professionnels de santé et des malades traités.

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

NOTE POST CT :

Une nouvelle Lettre aux Professionnels de Santé a été diffusée en juillet 2015 à une cible élargie de professionnels de santé, accompagnée d'un Point d'Information publié sur le site de l'ANSM.

<http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Olmesartan-rappels-sur-le-risque-de-survenue-d-enteropathie-grave-avec-parfois-atrophie-villositaire-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Nom du dossier	Enquête de pharmacovigilance sur le risque d'HTAP sous léflunomide (ARAVA®, LÉFLUNOMIDE WINTHROP®, LÉFLUNOMIDE MYLAN®)
Dossiers Produits – Substances (National)	
Direction en charge du dossier	Direction NEURHO
CRPV en charge du dossier	CRPV de Rennes
Références documentaires	
Rapport et présentation du CRPV de Rennes	
Enquête de pharmacovigilance sur le risque d'HTAP sous léflunomide (ARAVA®, LÉFLUNOMIDE WINTHROP®, LÉFLUNOMIDE MYLAN®)	

Noms commerciaux	ARAVA®, Léflunomide Winthrop® et Léflunomide Mylan®
DCI	Léflunomide 10 mg, 20 mg et 100 mg
Formes pharmaceutiques	ARAVA®: comprimé pelliculé LÉFLUNOMIDE WINTHROP® : comprimé pelliculé LÉFLUNOMIDE MYLAN® : comprimé pelliculé
Classe pharmacologique	Médicament antinéoplasique et immunomodulateur – Immunosuppresseurs sélectifs, code ATC : L04AA13
Procédure d'enregistrement	Centralisée
Date de la première AMM	ARAVA® en 1999
Date de commercialisation	ARAVA® en 2000 LÉFLUNOMIDE WINTHROP® en 2014 LÉFLUNOMIDE MYLAN® en 2012
Titulaires des AMM	SANOFI AVENTIS MYLAN SAS
SMR	Important (dans l'indication de l'AMM)

1-Introduction

Le léflunomide ou N-(4'-trifluorométhylphényl)-5-méthylisoxazole-4-carboxamide appartient à la classe des isoxazolés.

Il s'agit d'un précurseur transformé en métabolite actif A771726 au cours du premier passage intestinal et hépatique.

Il exerce une activité anti-inflammatoire, antiproliférative et immunosuppressive

- à faible dose en inhibant de manière réversible la dihydroorotate déshydrogénase, responsable d'un arrêt de la synthèse de novo de la pyrimidine
- à forte dose en inhibant la phosphorylation du récepteur de plusieurs tyrosines kinases (JAK kinases et EGFR) responsables de la signalisation précoce des lymphocytes T en phase G0/G1
- par action inhibitrice sur l'interleukine 1 et le TNF alpha

Sur le plan pharmacocinétique, le métabolite actif A771726 a une demi-vie longue, habituellement de 1 à 4 semaines. Des effets indésirables graves peuvent survenir (par exemple : effets hépatotoxiques, hémato toxiques ou réactions allergiques), même après l'arrêt du traitement. Par conséquent, lorsque de tels effets toxiques surviennent ou lorsque, pour toute autre raison, le A771726 doit être rapidement éliminé, la procédure de « wash out » devra être suivie. Cette procédure d'élimination peut être répétée en fonction de l'état clinique du patient.

Le léflunomide ARAVA® a eu une AMM dans le cadre d'une procédure européenne centralisée, avec les indications suivantes chez l'adulte :

- polyarthrite rhumatoïde active, en tant que traitement de fond,
- traitement du rhumatisme psoriasique actif.

Un traitement récent ou concomitant avec un autre traitement de fond hépatotoxique ou hématoxique (par exemple le méthotrexate) peut entraîner un risque accru d'effets indésirables graves ; par conséquent, la mise en route d'un traitement par le léflunomide devra soigneusement évaluer cet aspect bénéfices/risques.

Par ailleurs, le remplacement du léflunomide par un autre traitement de fond, sans suivre la procédure de wash out, peut augmenter le risque d'effet indésirable, même longtemps après l'arrêt du léflunomide.

La Commission de la Transparence a considéré que le service médical rendu par ARAVA® est important dans les indications de l'AMM.

Le plan de gestion des risques (PGR) européen intègre, parmi les risques identifiés, la surveillance des effets pulmonaires à type de pneumopathies interstitielles parfois fatales.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) informe sur les risques identifiés du léflunomide dont les effets pulmonaires, à savoir :

- Dans la rubrique 4.4. « Mise en garde » : « Réactions respiratoires : Des cas d'atteinte pulmonaire interstitielle ont été rapportés au cours du traitement par le léflunomide (cf Effets indésirables). Le risque de survenue est augmenté chez les patients ayant un antécédent de maladie pulmonaire interstitielle. L'atteinte pulmonaire interstitielle peut conduire au décès, qui peut survenir de façon brutale au cours du traitement. La survenue de symptômes pulmonaires, tels que toux et dyspnée, peut être un motif d'arrêt de traitement et de mise en œuvre d'investigations appropriées.
- Dans la rubrique 4.8 « Effets indésirables » Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Rare : atteinte pulmonaire interstitielle (y compris des pneumopathies interstitielles), pouvant être fatale.

Le RCP mentionne également à la rubrique 4.8 Affections cardiaques « Rare : hypertension artérielle sévère. »

Une enquête officielle de pharmacovigilance a été ouverte à la suite de la présentation, au Comité Technique de Pharmacovigilance du 9 décembre 2014, d'un cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) pré-capillaire d'allure idiopathique chez une patiente traitée par léflunomide. En parallèle, l'EMA a détecté en janvier 2015 ce même signal par génération automatique de signaux.

L'objectif de cette enquête est de documenter l'éventuel lien entre exposition au léflunomide et survenue d'une HTAP et d'estimer le nombre d'HTAP chez les patients exposés au léflunomide comparé à celui des HTAP dans la population des patients ayant une PR, traités ou non.

2-Méthode

Les données analysées dans ce rapport sont :

- les cas de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) survenus ou déclarés depuis la commercialisation en France jusqu'au 27 mai 2015. La stratégie de requête concerne : «Hypertensions pulmonaires» en High Level Term dans le SOC « Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales» Une recherche complémentaire a utilisé « Troubles vasculaires pulmonaires » en High Level Group Term dans le SOC « Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales».
- les cas transmis par le laboratoire Sanofi couvrant la période du 4/09/2000 au 31/03/2015 pour Arava® et de mai 2014 au 31/03/2015 pour léflunomide WINTHROP® codés dans les SMQ étroite et large « Hypertension pulmonaire » Le laboratoire Mylan n'a pas de cas d'intérêt en France.
- les chiffres de vente transmis par les laboratoires depuis la commercialisation,
- Une revue de la littérature des cas d'hypertension artérielle pulmonaire sous léflunomide et une interrogation de Pneumotox®
- Le dernier rapport actualisé international de pharmacovigilance (PSUR).

Critère d'inclusion des cas : les cas retenus sont ceux confirmés par la réalisation d'un cathétérisme droit avec une valeur de PAPm > ou égale à 25 mmHg.

Critères d'exclusion des cas : toute autre cause d'HTP des groupes 2 à 5 (Simonneau et al. JAAC 2013 ; 62 :D34-41) ou cas insuffisamment documentés.

3-Résultats

Chiffres de vente et données d'exposition

L'ANSM a transmis les nombres de boîtes vendues de léflunomide depuis la commercialisation des différentes spécialités en France. On observe une relative stabilité des ventes au cours du temps pour les comprimés à 10 et 20 mg (chute du dosage à 100 mg). Le profil des ventes confirme l'utilisation majoritaire de la dose journalière à 20 mg.

Le taux de renouvellement est de 90 % des prescriptions (à partir des données du panel IMS-EPPM 2012-2014). La majorité des prescriptions concerne des patients âgés de 45 ans et plus (75 % de femmes).

Données françaises de pharmacovigilance :

- *Données de la BNPV :*

La requête dans la BNPV a identifié 5 cas, dont 3 peuvent être retenus selon les critères d'inclusion. Deux cas ont été exclus.

- *Données du laboratoire :*

Par la requête SMQ étroite, 6 cas, dont 5 doublons avec la BNPV ont été retrouvés. Par la requête SMQ large, 84 cas ont été extraits, dont un seul doublon avec la BNPV. Les 83 cas restants soit ne remplissaient pas les critères d'inclusion, soit présentaient des critères d'exclusion : 65 cas pour lesquels une cause identifiée était mentionnée, 12 cas insuffisamment documentés et 6 cas patients (non contributifs)

- *Données de la littérature :*

Les données bibliographiques du laboratoire et du CRPV ont permis d'identifier 2 cas publiés d'HTAP attribuée au léflunomide.

Données européennes :

Les données de la base européenne comportent au total 8 observations :

- les 3 observations de la BNPV;

- 3 cas issus de la littérature : les 2 cas identifiés par le CRPV et un autre cas (Votavova R *et al.*, 2012).

- 2 autres observations : l'une exclue car présence d'une insuffisance ventriculaire gauche avec FEVG à 35 % et atteinte pulmonaire bilatérale et l'autre trop peu documentée.

4- Discussion :

Observations retenues d'HTAP sous léflunomide :

Les données de pharmacovigilance permettent de retenir 3 cas d'HTAP sous léflunomide, dont 1 seul sans facteur de risque associé. Le délai médian de survenue est de 3 ans après l'initiation du traitement pour une PR dans 2 cas, un rhumatisme psoriasique dans 1 cas. L'absence d'amélioration, même partielle, des symptômes à l'arrêt du léflunomide n'est pas un élément en faveur de la responsabilité du médicament. Parmi les deux cas publiés, seul celui d'Alvarez *et al.* est bien documenté avec une évolution suggestive à l'arrêt du léflunomide.

Au niveau physiopathologique, l'hypothèse de l'activité inhibitrice de tyrosine kinase (ITK) du léflunomide a été évoquée, à l'instar des HTAP identifiées avec le dasatinib.

Prévalence et étiologies des HTAP chez les patients atteints de PR

En France, la prévalence des HTAP du groupe 1 (HTAP idiopathiques ; liées aux médicaments, aux connectivites) est estimée à 15 cas / million d'habitants. La prévalence des HTAP chez les patients souffrant de PR est estimée supérieure à celle de la population générale à partir de 2 registres nord-américains ; en revanche, les données du registre français du centre de référence des HTAP montrent que la prévalence de la PR dans le registre français est similaire à celle de la population générale (0,3 %), ce qui tend à exclure une association spécifique entre ces deux affections.

A noter que la prévalence de la PR aux USA et au Canada est estimée entre 0,5 et 1 % de la population générale.

Estimation du nombre de cas d'HTAP chez les patients exposés au léflunomide

En choisissant l'hypothèse la plus défavorable, estimant que tous les patients traités sont des cas prévalents et en ne retenant sur la période de l'enquête que le cas d'HTAP pour lequel aucun facteur associé n'était présent, on obtient une prévalence de cas d'HTAP / million de patients exposés au léflunomide avec un intervalle de confiance IC95% tellement large qu'on ne peut pas conclure à une augmentation de prévalence d'HTAP chez les patients sous léflunomide.

5-Conclusion et propositions du CRPV Rapporteur

L'analyse des cas de pharmacovigilance et de la littérature concernant HTAP et léflunomide ne permet pas d'écarter le rôle du léflunomide dans la survenue d'une HTAP chez des patients traités pour une PR, ni de le retenir formellement. La réversibilité relative de l'HTAP à l'arrêt du traitement dans de très rares observations est un argument recevable, mais la prévalence estimée des HTAP chez les patients exposés au léflunomide comparée à celle de la population des patients ayant une PR ne permet pas de conclure. L'hypothèse que l'activité ITK du léflunomide pourrait expliquer la survenue de l'HTAP permet de faire le parallèle avec le dasatinib, médicament pour lequel un lien avec la survenue d'HTAP a été récemment évoqué.

Le niveau de preuve ne paraît pas suffisant pour demander une réévaluation du bénéfice/risque (B/R) du médicament à ce stade de l'enquête. L'analyse de l'EMA sur les signaux de disproportion par rapport aux autres médicaments de la PR permettra éventuellement de statuer sur la nécessité de la réévaluation du rapport B/R.

Propositions réglementaires

Les mentions figurant déjà en 4.4 pour les pneumopathies interstitielles semblent suffisantes pour garantir une prise en charge adaptée des patients présentant une dyspnée persistante. « La survenue de symptômes pulmonaires, tels que toux et dyspnée, peut être un motif d'arrêt de traitement et de mise en œuvre d'investigations appropriées ».

- Dans le cadre de l'évaluation européenne :
 - o Intérêt de solliciter le registre français des HTAP ? (obtention des cas mais quid de la population exposée ?)
 - o Intérêt d'une exploration à partir de la base du SNIRAM ? (difficultés pour identifier les cas d'intérêt mais informations sur la population exposée)

6-Discussion et conclusion du Comité technique de pharmacovigilance

Le CTPV a pris connaissance du rapport de pharmacovigilance du CRPV de Rennes. Le risque d'HTAP fait l'objet d'un signal européen qui sera discuté au PRAC de juillet 2015. Dans ce contexte et afin de transmettre des informations concernant la situation en France au niveau européen, le CRPV de Rennes et le CRPV de Paris Henri Mondor interrogeront le registre français de l'HTAP.

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

Nom du dossier	Tour de Table
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 16 juin, les principaux avis rendus par le CTPV à l'issue de la présentation des cas marquants sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cas de photosensibilisation et brûlure cutanée avec œdème sous kétoprofène : Le CTPV souhaite qu'une nouvelle information aux professionnels de santé soit faite avant l'été. Il souhaite également que la brochure d'information à destination des patients soit remise aux patients dans les pharmacies. - Cas de décès suite à un surdosage en colchicine : Concernant les logiciels de prescription, le CTPV souhaite qu'une présentation par la HAS sur la certification de ces logiciels soit effectuée lors d'un prochain CTPV. - Cas d'affection rénale sous sofosbuvir/daclatasvir : Ce cas sera transmis au CRPV de Rouen en charge du suivi national de PV. Une présentation du suivi en CTPV est à prévoir pour fin 2015. 	