

Compte rendu de séance

CT012016053
 27/03/2016
 Direction de la Surveillance
 Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance
 Dr. Patrick Maison

Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012016053

Séance du mardi 14 juin 2016 de 09h30 à 17h30 en salles 1, 2 & 3

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Kamel MASMOUDI	Membre		X
Valérie GRAS-CHAMPEL	Suppléante	X (par téléphone)	
Pascale LAINE-CESSAC	Membre	X	
Siamak DAVANI	Membre	X	
Antoine PARIENTE	Membre	X (par téléphone)	
Dominique KOWALSKI	Membre		X
Hélène JANTZEM	Suppléante	X	
Antoine COQUEREL	Membre		X
Marion SASSIER	Suppléante	X (par téléphone)	
Marie ZENUT	Membre		X
Chouki CHENAF	Suppléant	X	
Aurélie GRANDVUILLEMIN	Membre/Suppléante de la présidente	X	
Michel MALLARET	Membre	X	
Régis BORDET	Membre		X
Sophie GAUTIER	Suppléante	X	
Marie-Laure LAROCHE	Membre	X (par téléphone)	
Thierry VIAL	Membre	X	
Aurore GOURAUD	Suppléante	X	
Joëlle MICALLEF	Membre		X
Anne DEFAULT	Suppléante	X	
Dominique HILLAIRES-BUYS	Membre		X
Véronique PINZANI	Suppléante	X (par téléphone)	
Pierre GILLET	Membre	X	
Mélissa YELEHE-OKOUMA	CRPV invité	X	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Pascale JOLLIET	Membre		X
Gwenaëlle VEYRAC	Suppléante	X	
Milou-Daniel DRICI	Membre		X
Fanny ROCHER	Suppléante	X	
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre/Présidente du CTPV	X	
Thierry TRENQUE	Membre	X	
Eric BELLISSANT	Membre		X
Marie-Noëlle OSMONT	Suppléante	X	
Nathalie GUILLEMANT-MASSY	Membre	X (par téléphone)	
Patrick MISMETTI	Membre		X
Claire GUY	Suppléante	X	
Martine TEBACHER-ALT	Membre		X
Aude LAMBERT	Suppléante	X (par téléphone)	
Jean-Louis MONTASTRUC	Membre		X
François MONTASTRUC	Suppléant	X	
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	X	
Laura VRIGNAUD	CRPV invité	X	
Hervé LE LOUET	Membre		X
Samy BABAI	Suppléant	X	
Agnès LILLO LE LOUET	Membre	X	
Faustine VIDIL	CRPV invité	X	
Pirayeh DUFOUR-LAMARTINIE	Membre		X
Sixtine GINISTY	Suppléante	X	
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Membre	X	
Michel BIOUR	Membre	X (après midi)	
Joëlle MICHOT	Suppléante	X (matin)	
Françoise BAVOUX	Membre		X
Siguine PLAISANT	CRPV invité	X	
Juliette FATOUX	Interne CRPV (Limoges)	X	
Margaux LAFAURIE	Interne CRPV (Toulouse)	X	
Marine LEMOINE	Interne CRPV (HEGP)	X	
Marion LECLERC	Interne CRPV (Fernand Widal)	X	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
Patrick MAISON	Directeur	X	
Marie-Laure VEYRIES	Référent Information scientifique	X	
Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance			
Florence CARDONA-GIORDANO	Chef de Pôle	X	
Nathalie GRENE-LEROUGE	Evaluateur	X	
Bich-Hang PHAM	Evaluateur	X	
Béatrice POROKHOV	Evaluateur	X	
Emilie VITTAZ	Coordonnateur des réseaux de vigilance	X	
Rym YODARENE	Evaluateur	X	
Dorian BIDON	Interne	X	
Pôle Plateforme de réception et d'orientation des signaux			
Maud ROBIN	Stagiaire SURV	X	
Thi-Hong-Nhung TRINH	Stagiaire SURV	X	
DIRECTION SCIENTIFIQUE ET DE LA STRATEGIE EUROPEENNE			
Pôle Epidémiologie			
Kim BOUILLON	Evaluateur	X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, TRANSPLANTATION, NEPHROLOGIE, DES PRODUITS DE THERAPIE CELLULAIRE, TISSUS ET PRODUITSSANGUINS LABILES			
Produits en Hématologie, Transplantation, Néphrologie, MDS			
Marc MARTIN	Chef d'équipe Produits	X	
Marie GADEYNE	Evaluateur	X	
Céline CHARTIER	Evaluateur	X	
Produits en Oncologie Solide			
Pascale WECHSLER	Evaluateur	X	
Liora BRUNEL	Evaluateur	X	
Emilie BRETON	Evaluateur	X	
Produits en Hémovigilance, PSL, Thérapie Cellulaire, Radiopharmaceutiques			
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE			
Produits Cardiovasculaire, Thrombose, Métabolisme, Rhumatologie, Stomatologie			
Gwennaëlle EVEN	Evaluateur	X	
Mouna ABANE	Evaluateur	X	
Françoise GOEBEL	Evaluateur	X	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Solène VILLANOVA	Evaluateur	X	
Souad FAIDI	Evaluateur	X	
Anne LAURENT	Evaluateur	X	
Produits en Endocrinologie, Gynécologie, Urologie, CRL, Pneumologie, Allergologie			
Muriel ECHEMANN	Evaluateur	X	
Elise TOURNIEUX	Evaluateur	X	
Tiffany NISHIKAWA	Stagiaire	X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS			
Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie			
Catherine DEGUINES	Chef d'équipe Produits		X
Laura ANDREOLI	Evaluateur		X
Carine CONDY	Evaluateur	X	
Claire FERARD	Evaluateur	X	
Mélanie LEPLAY	Evaluateur	X	
Lucie SAGOT	Stagiaire	X	
Produits Antalgie, Anti –Inflammatoire non stéroïdiens, Ophtalmologie et médicaments de l'addiction au tabac			
Sylvain GUEHO	Chef d'équipe Produits	X	
Marie-Caroline PESQUIDOUS	Evaluateur	X	
Luciano AMATO	Evaluateur	X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS ANTI -INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES			
Caroline SEMAILLE	Directeur	X	
Produits en Virologie et Thérapie			
Nathalie MORGENSZTEJN	Chef d'équipe Produits	X	
Aurélien VITORES	Evaluateur	X	
Produits en Dermatologie, hépato-gastroentérologie et Maladies métaboliques rares			
Violaine VERMILLARD	Evaluateur	X	
Sixtine DROUGARD	Stagiaire	X	
Produits Vaccins, Antifongiques et Antiparasitaire			
Alexis JACQUET	Evaluateur	X	
Ingrid CLAVERIE-CHAU	Evaluateur	X	
Ophélie BROCA	Evaluateur	X	

Gestion des conflits d'intérêt

Monsieur Siamak DAVANI n'a pas participé à la présentation ni aux délibérations relatives au suivi national de pharmacovigilance des anti-coagulants oraux directs en raison de l'existence d'un risque de conflit d'intérêt.

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été déclarée ni retenue au cours de la séance du comité technique de pharmacovigilance du 14 juin 2016.

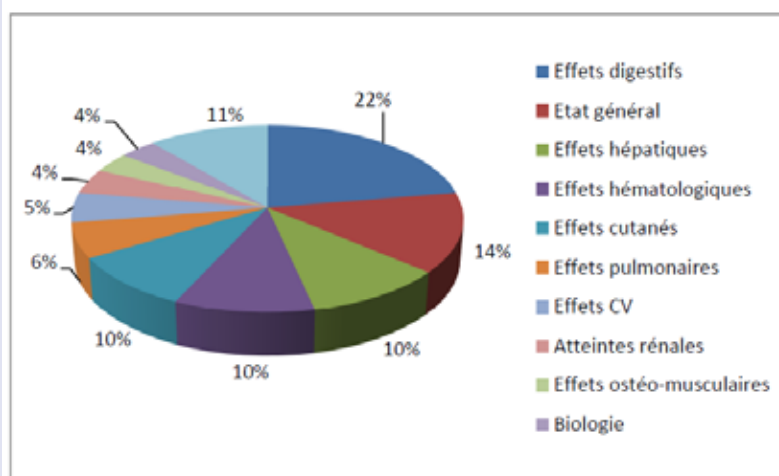
Sujets abordés		Avis EU nécessaire avant publication
<u>1. Introduction</u>		
Erreur ! Source du renvoi introuvable. (reportée)		
<u>2. Dossiers Produits – Substances (National)</u>		
2.1	Suivi national de pharmacovigilance des anti-coagulants oraux directs	Pour avis
2.2	Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité TOCTINO® (alitrétinoïne)	Pour avis
<u>3. Tour de Table</u>		
<u>Questions diverses :</u>		Non
- Questions diverses : Retour d'information de la Direction Produits concernant sofosbuvir/daclatasvir		
3.1	- Retour d'information de la direction produit concernant les douleurs à l'injection sous Kétoprofène MacoPharma®	
3.2	Tour de table des cas marquants et de la littérature	
		Pour discussion

Déroulement de la séance

Nom du dossier	Questions diverses : Retour d'information de la Direction Produits concernant sofosbuvir/daclatasvir
Direction en charge du dossier	Direction INFHEP
Antiviraux d'action directe (AAD) et hépatite C chronique – Point sur la pharmacovigilance au niveau européen	
<p>La Direction Produits (DP4) a présenté un point d'étape sur la pharmacovigilance européenne des AAD. Il s'agissait notamment de faire un retour aux membres du CTPV sur l'état d'avancement des discussions au niveau européen concernant les différents signaux de sécurité discutés lors de la présentation du suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de sofosbuvir ou daclatasvir par le CRPV de Rouen lors du CTPV du 15 décembre 2015.</p> <p>Il a été précisé que les signaux identifiés dans le cadre de ce suivi (notamment arythmies cardiaques en dehors de la co-administration avec l'amiodarone, insuffisance cardiaque, HTAP) ont été relayés par la France au niveau européen et pris en compte dans l'analyse du PSUR semestriel de SOVALDI® reçu le 12 février 2016. Par ailleurs, il a été précisé qu'une procédure d'arbitrage (selon un Article 20) était actuellement en cours pour l'ensemble des AAD afin d'évaluer d'une part le risque de réactivation du virus de l'Hépatite B et d'autre part le risque de récurrence de carcinome hépatocellulaire avec ces traitements et d'envisager, le cas échéant, une mise à jour des Résumés des Caractéristiques du Produit ou d'éventuelles mesures additionnelles de réduction du risque. Une discussion sur l'ensemble de ces aspects est programmée au PRAC de juillet 2016.</p> <p>Concernant les cas d'HTAP rapportés en France chez des patients recevant des traitements à base de sofosbuvir, le Comité Technique de Pharmacovigilance a souligné qu'une sensibilisation des professionnels de santé concernés serait nécessaire. Par ailleurs, une mise à jour du RCP sera prise en considération par le CTPV lors de la prochaine présentation des données du suivi national de pharmacovigilance à ce jour programmée au CTPV d'Octobre 2016. Un point actualisé sur la pharmacovigilance des AAD au niveau européen sera intégré à cette présentation.</p>	

Nom du dossier	Suivi national de pharmacovigilance des anti-coagulants oraux directs
Direction en charge du dossier	Direction CARDIO
CRPV en charge du dossier	CRPV de Angers, Paris HEGP
Références documentaires	
Rapports et présentations des CRPV de Angers et Paris HEGP	
Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité PRADAXA® (dabigatran)	
Nom commercial	PRADAXA®
DCI	Dabigatran etexilate
Forme pharmaceutique	Gélules
Classe pharmacologique	Agent antithrombotique (B01AE07)
Procédure d'enregistrement	Centralisée (Danemark rapporteur)
Date d'AMM	Mars 2008
Date de commercialisation en France	15/12/2008
Titulaire de l'AMM	Boehringer Ingelheim
SMR (avis du 17/12/2014)	Modéré
1. Introduction	
<p>Le dabigatran etexilate (PRADAXA®) est un inhibiteur direct de la thrombine, actif par voie orale. Cet anticoagulant oral direct (AOD) est disponible en France dans la prévention de la maladie thrombotique veineuse après chirurgie orthopédique depuis 2008. Il est indiqué depuis août 2011 dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients adultes présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risques. Il a également obtenu en avril 2014 une extension d'indication dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) et prévention des récurrences de TVP et d'EP chez l'adulte (traitement de la TVP/EP). Cette indication n'est actuellement pas remboursée, le laboratoire n'ayant pas déposé de dossier à la HAS.</p>	
2. Méthodes	
<p>Il s'agit du 7^{ème} bilan de suivi de pharmacovigilance de PRADAXA®, portant sur la période du 01/03/2015 au 29/02/2016. Les données analysées concernent tous les cas (graves et non graves), hors hémorragies et thromboses, issus de la notification spontanée.</p> <p>, les laboratoires Boehringer Ingelheim transmettent au CRPV trimestriellement de Paris HEGP les fiches CIOMS des cas graves, les mises à jour des CIOMS graves reçues pendant la période, et un line listing des cas non graves. Le CRPV de Paris-HEGP interroge la BNPV et, le cas échéant, transmet les cas non graves aux laboratoires Boehringer Ingelheim. Aucun autre cas n'a été transmis par ce canal durant cette période.</p> <p>Par ailleurs, les doublons sont identifiés à partir des données du laboratoire et des CRPV.</p>	
3. Résultats	
<p>L'analyse a porté sur 106 cas, avec un sex-ratio de 1 et un âge moyen de 74 ans +/- 11,6 ans. Un autre médicament est suspecté dans 25 cas sur 106 (23% des cas).</p> <p>L'indication de PRADAXA®, est renseignée dans 65 cas sur 106 (61% des cas) : il s'agit de la fibrillation auriculaire, flutter ou arythmie dans 65 cas, d'embolie pulmonaire dans un cas et de chirurgie orthopédique dans 3 cas. Dans un cas, l'indication est « tachycardie ». On ne peut conclure à la « conformité » de l'indication que pour 8 cas sur 65 en raison de nombreuses informations manquantes (posologie, fonction rénale, ou les deux).</p> <p>Il existe un critère de gravité dans 36 cas sur 106, soit 34% du total des cas analysés. Au total, 9 cas de décès ont été rapportés sur la période concernée (8,5% du total) : un cas d'effet indésirable digestif, une atteinte hépatique, une atteinte rénale et pulmonaire et une mort subite. Les effets décrits sont principalement digestifs (22%), puis de type « troubles généraux » (14%), puis viennent à égalité les effets hépatiques, hématologiques, cutanés (10% chacun), puis les effets pulmonaires (6%), cardiovasculaires (hors thrombose : 5%) et rénaux (4%).</p>	

Tableau 1 : répartition des effets indésirables par Classe-organe



Les effets digestifs sont le plus souvent bénins et/ou attendus.

Pour les effets de type « troubles généraux », aucun n'est grave et si les effets sont inattendus (asthénie, anorexie, malaise, douleur), aucun ne doit motiver un changement de l'information.

Les effets hépatiques, particulièrement suivis car présents dans le plan de gestion des risques comme risques potentiels importants, ne sont pas de nature à modifier l'information actuellement présente. A noter que lors du suivi numéro 5 (décembre 2014), un bilan cumulatif des atteintes hépatiques avait été présenté et avait permis de conclure à l'absence de signal.

Parmi les effets hématologiques inattendus, un cas d'anémie hémolytique a été déclaré pendant la période, ce qui porte à deux le nombre de cas depuis le début de la commercialisation de PRADAXA®, dont un cas bien documenté mais aucun cas n'est mentionné dans la littérature médicale, ni dans le PBRR en cours d'évaluation.

Parmi les autres effets inattendus à suivre : un cas possible de DRESS avec d'autres médicaments suspects, ce qui porte à trois depuis le début du suivi le nombre de DRESS pour lesquels PRADAXA® est un des produits suspects ; trois cas d'atteinte pulmonaire interstitielle, dont un seul cas évocateur sur la chronologie, les éléments cliniques et biologiques, ce qui porte à 6 cas depuis le début du suivi, le nombre d'atteintes pulmonaires interstitielles pour lesquelles PRADAXA® est un des médicaments suspect.

Données d'exposition

Etant donné que l'indication chirurgie orthopédique est sans doute très minoritaire, que l'indication TVP et EP n'est pas remboursée, l'exposition a été calculée en patients-année, uniquement pour la FA et les deux posologies indiquées à savoir 110 et 150 mg. Sur cette base, la population traitée a été estimée entre le 01/03/2015 et le 29/02/2016 à 90 361 patients-année. Il n'est pas possible de comparer directement le taux de notification de ce dernier suivi avec les précédents suivis, les effets inclus n'étant pas les mêmes.

Ces données de Pharmacovigilance issues de la notification spontanée ne permettent pas de proposer une modification de l'information médicale. Les taux de notification baissent même si la comparaison n'est pas possible avec les suivis précédents puisque les effets inclus ne sont pas superposables.

4. Conclusions et propositions du rapporteur

Aucune modification de l'information médicale n'est proposée sur la base des données analysées. Comme rappelé lors de précédents suivis, la question de l'articulation de programmes de recherche nationaux, disposant d'un financement public, qui s'intéressent aux AOD et à leurs effets indésirables, et pour lesquels le réseau national de Pharmacovigilance n'est pas systématiquement destinataire des déclarations de Pharmacovigilance, se pose.

Le CRPV rapporteur propose d'arrêter le suivi national de pharmacovigilance et de continuer à suivre le médicament en routine et d'un point de vue bibliographique, de relire et donner son avis sur les PBRER, les mises à jour du PGR et les cas marquants.

Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité XARELTO® (rivaroxaban)

Nom commercial	XARELTO®
DCI	Rivaroxaban
Forme pharmaceutique	Gélules
Classe pharmacologique	Agent antithrombotique (B01AF01)
Procédure d'enregistrement	Centralisée (Suède rapporteur)
Date d'AMM	2008
Date de commercialisation en France	16/08/2012
Titulaire de l'AMM	Bayer Healthcare
SMR (avis du 11/05/2016)	Important

1. Introduction

Le rivaroxaban est un inhibiteur direct du facteur Xa, hautement sélectif, compétitif, réversible, actif par voie orale indiqué dans la prévention des accidents thromboemboliques dans les suites d'une chirurgie pour pose de prothèse totale de hanche ou de genou, en prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs de risque, dans le traitement de la thrombose veineuse, de l'embolie pulmonaire et de leur récurrence.

Le plan de gestion des risques (PGR) européen a été assorti au niveau national d'un suivi de pharmacovigilance.

2. Méthode

Ce 7^{ème} rapport du suivi national de XARELTO® porte sur l'ensemble des cas spontanés français, graves et non graves, issus du laboratoire BAYER et de la base nationale de pharmacovigilance (cas des CRPV) notifiés entre le 01/03/2015 et le 29/02/2016, excluant les effets thromboemboliques et hémorragiques.

Les doublons ont été exclus de l'analyse.

Les cas d'effet indésirables ont été répartis en trois groupes en fonction de l'indication du rivaroxaban : indication chirurgicale (court terme), médicale (long terme) et inconnue lorsque ni l'indication, ni la posologie, ni la durée de traitement n'étaient renseignées dans l'observation.

Le caractère attendu ou inattendu d'un effet indésirable a été établi selon le RCP en vigueur datant du 01/09/2015.

Une évaluation de la non-conformité d'utilisation (mésusage et erreur) a été réalisée dans chaque cas. Trois types de non-conformité ont été attribués : avéré, absent ou non évaluable.

Par ailleurs, BAYER a envoyé au CRPV d'Angers les PSUR ainsi qu'un listing mensuel de références bibliographiques issues d'une requête sur la base de données EMBASE.

Les données d'exposition et le calcul des taux de notification ont été évalués comme précédemment à partir des données de vente fournies par BAYER.

3. Résultats

L'analyse a porté sur 368 cas qui ont concerné 196 femmes et 170 hommes (2 patients de sexe inconnu), âgés de 67 ± 17 ans.

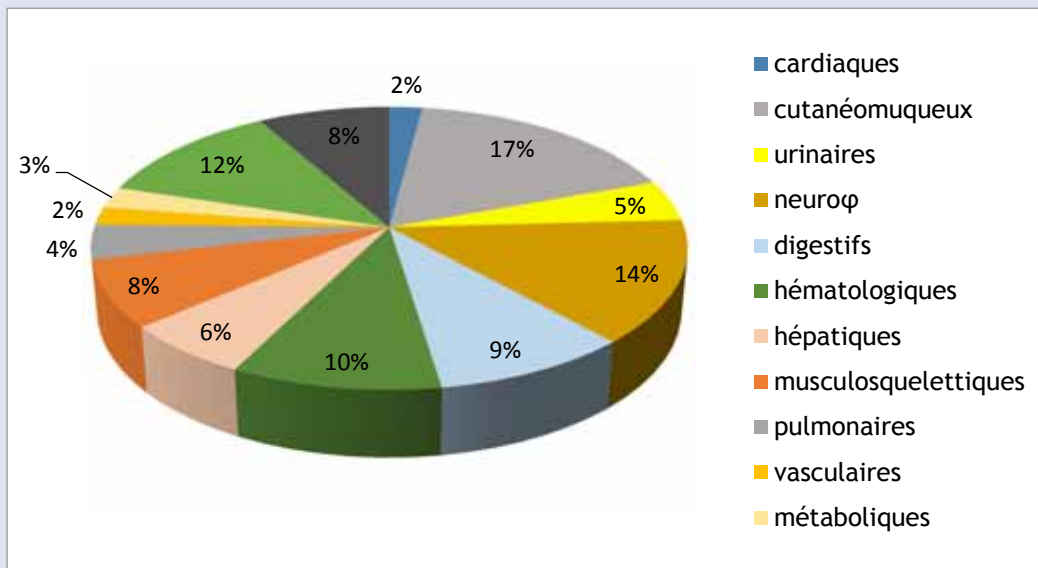
La non-conformité d'utilisation a pu être évaluée chez 72 patients. Elle est avérée chez 46 patients (64%).

Les indications sont majoritairement médicales (n=325, soit 88%). L'indication chirurgicale représente 4% des cas (n=14) et l'indication est inconnue dans 8% des cas (n=29).

Parmi ces 368 cas, 192 (52%) sont graves dont 8 décès (4 décès inattendus et inexplicables, 1 arrêt cardiaque sans précision, 1 décès dans un tableau d'anémie sans hémorragie extériorisée avec insuffisance rénale, 1 décès de cause inconnue dans les suites d'un traumatisme crânien consécutif à une chute et un décès par interruption médicale de grossesse d'un fœtus porteur d'une agénésie du cervelet et d'une anomalie vertébrale).

Les 368 cas représentent 534 effets indésirables dont 52% sont inattendus.

Les effets les plus fréquemment rapportés sont les effets cutanéomuqueux (17%), suivis des effets neuropsychiatriques (14%), des troubles généraux (12%), des effets hématologiques (10%), digestifs (9%), musculo-squelettiques (8%), divers (8%), urinaires (5%), pulmonaires (4%), métaboliques (3%) puis vasculaires et cardiaques (2% chacun).



Les effets cutanéomuqueux représentent 17% des effets indésirables. Aucun cas d'effet cutané sévère n'a été notifié.

Parmi les effets neuropsychiatriques, environ la moitié sont inattendus, dominés par les troubles du sommeil (9 cas), les migraines (5 cas) et les paresthésies (3 cas).

Les effets généraux sont inattendus pour 28 d'entre eux (environ 50% des cas) sans qu'un lien causal avec le traitement par rivaroxaban n'ait pu être établi.

Les effets hématologiques sont très majoritairement représentés par les anémies sans hémorragie extériorisée. Dans 87% des cas, les effets rapportés sont attendus.

Parmi les effets digestifs, 45% sont inattendus. A noter parmi les effets inattendus : 2 cas de pancréatite aiguë ont été rapportés, dont un cas avec réintroduction positive. Par ailleurs, des atteintes gingivales (2) et des chutes dentaires (2) attirent l'attention sur la sphère buccale.

Au niveau rénal, 25 EI tous inattendus ont été rapportés, survenant en dehors d'un contexte hémorragique. Il s'agit principalement d'élévations de la créatininémie et d'insuffisances rénales aigues fonctionnelles, progressives ou non précisées. Il a été difficile de se positionner sur le rôle du rivaroxaban dans ces observations, en raison du contexte pathologique du patient et des médicaments associés.

A noter que 2 cas de suspicion de néphropathies tubulo-interstitielles aiguës, avec des médicaments co-suspects dans les deux cas.

Concernant les atteintes hépatiques, 33 EI hépatobiliaires ont été rapportés, tous attendus depuis la mise à jour du RCP du 21/05/2015. Aucun cas d'insuffisance hépatocellulaire sévère, d'hépatite fulminante ou subfulminante n'a été rapporté au cours de la période considérée.

Parmi les effets inattendus, les douleurs musculo-squelettiques sont largement représentées avec 41 cas (8%). Il s'agit essentiellement de myalgies et d'arthralgies. Cependant, le lien avec le rivaroxaban est difficile à établir en raison d'informations manquantes mais le nombre de cas recueillis attire l'attention sur ce système organe.

En ce qui concerne le risque embryo ou fœtotoxique, on note : deux fausses-couches spontanées, deux expositions au cours de la grossesse dont le terme est inconnu et une interruption médicale de

grossesse pour agénésie du cervelet et anomalie vertébrale (dossier peu informatif). Ce bilan, basé sur un nombre restreint de grossesses, ne met pas en évidence d'élément inquiétant. Cependant, en raison de l'effet tératogène observé chez l'Animal, l'utilisation du rivaroxaban au cours de la grossesse est contre-indiquée.

Dans les indications chirurgicales, le taux de notification des cas d'effets indésirables non hémorragiques et non thromboemboliques est de 0,07/10³ patients traités et de 0,03/10³ patients pour les cas graves.

Dans les indications médicales, le taux de notification des cas d'EI non hémorragiques et non thromboemboliques est de 0,12/10³ patients-mois et de 0,06/10³ patients-mois pour les cas graves. L'analyse du PSUR 14 (période du 16/03/2015 au 15/09/2015) n'apporte pas d'élément supplémentaire exploitable.

4. Conclusions et propositions du rapporteur

Le profil des effets indésirables du rivaroxaban est globalement en cohérence avec le RCP en vigueur. Les douleurs musculo-squelettiques, bien que le plus souvent non graves mais gênantes pour le patient et parfois à l'origine d'arrêt de traitement, devraient être signalées dans le RCP. Les pancréatites doivent être surveillées et faire l'objet d'une revue de sécurité dans un prochain PSUR. A noter que, initialement, le PGR du rivaroxaban comportait la mention de « élévation de lipasémie » dans les risques potentiels mais cette mention a disparu au fil du temps. Après 7 ans de surveillance, le rapporteur propose d'interrompre le suivi national du rivaroxaban, et d'ouvrir des enquêtes spécifiques si nécessaire.

Discussions et conclusions du comité technique de pharmacovigilance sur les suivis nationaux de PRADAXA® et XARELTO®

Le profil des effets indésirables rapportés est globalement cohérent avec le RCP.

Les propositions de suivi des douleurs musculo-squelettiques et des pancréatites avec une éventuelle mise à jour du RCP de XARELTO® ont été approuvées par le Comité Technique.

Après sept ans de suivi, les experts rapporteurs ont proposé d'interrompre le suivi national de pharmacovigilance de PRADAXA® et de XARELTO® et d'ouvrir des enquêtes ponctuelles par rapport à des problématiques qui seraient soulevées par le PRAC ou à l'occasion de cas marquants. Ils ont également proposé de réaliser une veille de la littérature et de donner un avis sur les PBRER et mises à jour des RMP.

La Direction Produits a informé le CTPV que l'ANSM a mis en place, en mars 2016, un plan d'action concernant les médicaments anticoagulants pour les années 2016 et 2017. Celui-ci a été récemment validé par la Direction Générale de l'ANSM, et implique plusieurs Directions : la Direction scientifique et de la stratégie européenne, la Direction de la Surveillance, la Direction des Médicaments génériques, homéopathiques, à base de plantes et des préparations, la Direction de l'Inspection, la Direction de l'Evaluation et la Direction de l'Information et de la Communication.

Parmi les axes principaux de ce plan d'action, l'ANSM s'engage à poursuivre une surveillance renforcée des anticoagulants oraux directs, notamment par la poursuite des suivis nationaux de pharmacovigilance.

De ce fait, en dépit de l'avis des experts rapporteurs, l'ANSM souhaite poursuivre le suivi national de pharmacovigilance de PRADAXA® et XARELTO®, au moins jusqu'à la fin du plan d'action. Ce suivi sera restreint aux cas graves non hémorragiques et non thromboemboliques.

Par ailleurs, il pourra être demandé aux laboratoires de transmettre directement aux CRPV rapporteurs les cas graves non hémorragiques et non thromboemboliques, afin d'éviter aux CRPV d'effectuer le tri manuel de ces cas.

Le CRPV de Paris HEGP a par ailleurs souligné, comme lors des précédents suivis, l'intérêt qu'il y avait de pouvoir comparer les données d'exposition calculées à partir des données des laboratoires avec les données de remboursement de la CNAM afin d'estimer au mieux le nombre de patients exposés par indication. Les données transmises par l'ANSM le 18/05/2016 ne sont pas utilisables en l'état. Pour la prochaine présentation de ce suivi, il est convenu qu'une concertation préalable se fasse entre les experts rapporteurs et l'ANSM (pôle épidémiologie de la Direction Scientifique et de la Stratégie européenne et direction produit) afin d'obtenir les données d'exposition.

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

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

Nom commercial	ELIQUIS®
DCI	Apixaban
Forme pharmaceutique	Comprimé pelliculé 2,5 mg et 5mg
Classe pharmacologique	(B01AF02)
Procédure d'enregistrement	Centralisée Rapporteur : Pays-Bas Co-Rapporteur : Royaume-Uni
Date d'AMM	2,5 mg : 18 mai 2011 5 mg : 19 novembre 2012
Date de commercialisation en France	2,5 mg : 6 juillet 2012 5 mg : 14 janvier 2014
Titulaire de l'AMM	Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG
Exploitant	Bristol-Myers Squibb
SMR (avis du 01/04/2015)	Important

1. Introduction

ELIQUIS® (apixaban) est un inhibiteur direct du facteur Xa actif par voie orale. Il a obtenu une première AMM en Europe le 18 mai 2011 dans la prévention de la maladie thromboembolique veineuse après chirurgie orthopédique et est commercialisé dans cette indication en France depuis juillet 2012. Une extension d'AMM dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire a été accordée le 19/11/2012.

2. Méthode

Il s'agit du 5^{ème} bilan de suivi national de pharmacovigilance d'ELIQUIS®, portant sur tous les cas français d'effets indésirables graves et les cas non graves d'intérêt notifiés spontanément aux CRPV et au laboratoire entre le 01/03/15 et le 29/02/16, soit sur une période de 12 mois.

Les doublons ont été exclus de l'analyse.

Tous les cas issus des CRPV, ainsi que les line listings des cas non graves du laboratoire ont été revus afin de retenir les cas d'intérêt, en se basant sur le dernier bilan de suivi (effets hépatiques, rénaux, hématologiques et cutanés).

Les définitions des effets hémorragiques et des événements thromboemboliques majeurs sont comparables à celles utilisées dans les essais cliniques et lors des précédents suivis.

L'évaluation de la fonction rénale a été effectuée selon les données disponibles (créatininémie, Cockcroft ou MDRD).

L'estimation des taux de notification spontanée en fonction de l'indication a été réalisée à partir des données de vente fournies par le laboratoire.

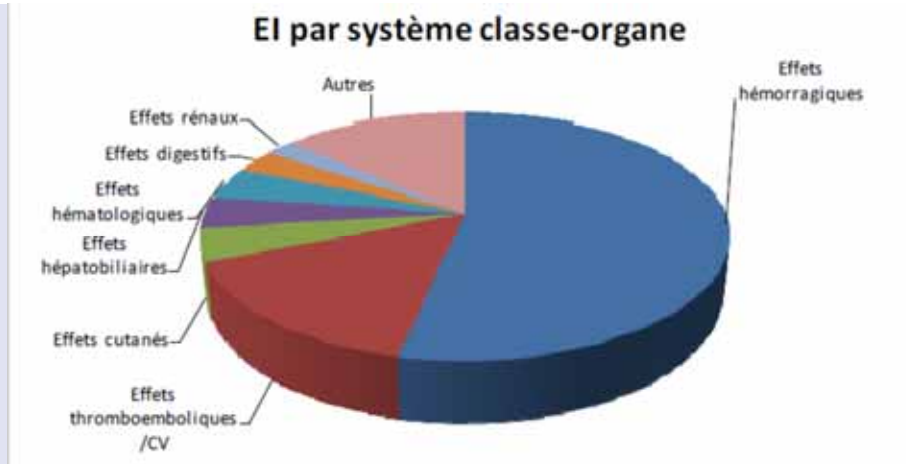
3. Résultats

L'analyse a porté sur 378 cas graves et/ou d'intérêt qui ont concerné 51,3% d'hommes avec un âge moyen de 77,1 +/- 11,6 ans (médiane de 79 ans [17-98]).

Sur l'ensemble des cas, la part d'indication dans la fibrillation auriculaire est de 62% (235/378), celle dans la chirurgie orthopédique est de 2,1% (8/378), les indications hors AMM de 2,6% (10/378) et elle est inconnue dans un tiers des cas (114/378).

Parmi ces 378 cas, 61 décès ont été rapportés soit 16,1% du total des cas. Ces cas concernent 57,3% de femmes, avec un âge moyen de 81,2 +/- 6,9 ans (médiane de 81 ans [68-95]). Ces décès sont en lien avec des événements hémorragiques dans 82% des cas (50/61), principalement des hémorragies cérébrales (34/61, 55,7%) suivies par des hémorragies digestives (4/61, 6,5%) et des hémorragies de localisation inconnue (4/61, 6,5%). Parmi ces décès, en dehors des hémorragies, on retrouve des événements thromboemboliques (5/61 soit 8,2%) dont 4 accidents vasculaires cérébraux ischémiques et une embolie pulmonaire. Les autres causes de décès rapportées sont : des accidents vasculaires cérébraux non caractérisés (2/61), des atteintes hépatiques (2/61), une agranulocytose et une pneumopathie interstitielle.

La répartition des effets indésirables par classe-organe est la suivante :



Les effets indésirables les plus fréquents sont les effets hémorragiques (hors anémies) rapportés dans 230 cas soit 61% du total des cas. L'âge moyen des patients ayant présenté des effets hémorragiques est de 78.9+/-9.4 ans, avec une médiane de 81 ans [49-98]. La localisation de ces hémorragies est cérébrale dans 41.3% des cas (95/230) suivie par les hémorragies digestives dans 24.3% (56/230). La fonction rénale est peu renseignée, seulement dans 9.1% des cas (21/230). Les hémorragies majeures représentent 71.3% des hémorragies (164/230) dont 50 ont conduit à une évolution fatale.

Les effets thromboemboliques/cardiovasculaires sont de l'ordre de 17.7% (67/378) dont 17 cas thromboemboliques veineux (EP, TVP) et 41 cas thromboemboliques artériels (AVC ischémique, AIT).

Par ailleurs, 17 cas d'effets cutanés (soit 4.5% des cas) ont été rapportés sur cette période, dont 2 vascularites, 3 purpuras, une pustulose exanthématique aiguë généralisée, une éruption bulleuse, un œdème angioneurotique, un psoriasis et une urticaire.

En ce qui concerne les atteintes hépatiques, on recense un total de 18 cas dont 2 hépatites fulminantes, 5 cytolyses hépatiques, 3 atteintes hépatiques mixtes, un ictère cholestatique, une cholestase, une hépatomégalie et des cas d'élévations des transaminases. Ces effets sont inclus dans le PGR en tant que risque potentiel important et doivent continuer à être surveillés.

Parmi les 18 cas d'effets hématologiques (4,7% de l'ensemble des cas), 2 agranulocytoses, 4 neutropénies, une pancytopénie sont recensées et doivent également faire l'objet d'un suivi attentif.

Des effets indésirables rénaux sont rapportés dans 9 cas (soit 2,4% de l'ensemble des cas) et comprennent des insuffisances rénales aiguës, des aggravations d'une insuffisance rénale, des diminutions de la clairance de la créatinine, qui sont à suivre.

Parmi les autres effets indésirables d'intérêt, on retrouve des effets pulmonaires inattendus (pneumopathies interstitielles et fibrose pulmonaire), rapportés avec des médicaments co-suspets (amiodarone, bisoprolol). Ces effets sont à suivre, ainsi que des effets neurologiques (dépression, vertiges, etc...).

Au cours de la période considérée, le taux de notification des cas graves dans l'indication fibrillation auriculaire est de 2,20/1000 patients et de 0,16/1000 patients dans la chirurgie orthopédique.

4. Conclusions et propositions du rapporteur

Les effets hémorragiques sont les effets indésirables les plus fréquents (41% d'hémorragies du système nerveux central et 24,3% d'hémorragies digestives).

Les atteintes hépatiques (risque important potentiel dans PGR) restent à suivre.

On identifie 4 types d'effets graves inattendus nécessitant une surveillance attentive : les vascularites, les pneumopathies interstitielles/ fibroses pulmonaires, les atteintes hématologiques (agranulocytoses, neutropénies) et les atteintes rénales. Il est nécessaire de réaliser un suivi attentif de ces effets inattendus.

Concernant le mésusage, peu de cas d'utilisation hors AMM ont été identifiés (10/378 cas soit 2.6% des cas), mais cela est difficile à évaluer puisque certaines données sont manquantes.

Le taux de notification est en augmentation dans la fibrillation auriculaire et on observe une augmentation importante des ventes.

Le CRPV rapporteur propose de poursuivre le suivi national annuel d'ELIQUIS®, avec un focus sur les cas graves et/ou d'intérêts (hépatiques, cutanés, pulmonaires, rénaux et hématologiques).

Dans le cadre du prochain PBREER annuel (soumis en juillet 2016), une analyse des effets d'intérêt sera effectuée (vascularites, pneumopathies interstitielles, agranulocytoses) et selon les données disponibles, une demande de modification des RCP sera éventuellement effectuée.

5. Discussions et conclusions du Comité technique de pharmacovigilance sur le suivi national d'ELIQUIS®

Le Comité Technique de Pharmacovigilance et l'ANSM approuvent les propositions de l'expert rapporteur.

Le suivi de pharmacovigilance annuel sera poursuivi. Il portera sur les cas graves et/ou d'intérêts (hépatiques, cutanés, pulmonaires, rénaux et hématologiques).

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

Nom du dossier	Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité TOCTINO® (alitrétinoïne)
Direction en charge du dossier	Direction INFHEP
CRPV en charge du dossier	CRPV de Tours
Références documentaires	
Rapports et présentations du CRPV de Tours	
Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité TOCTINO® (alitrétinoïne)	
1. Introduction	
Nom commercial	TOCTINO®
DCI	Alitrétinoïne
Excipient(s) à effet notoire	Huile de soja, sorbitol
Forme pharmaceutique	Capsule molle à 10 mg Capsule molle à 30 mg
Classe pharmacologique	Autres médicaments dermatologiques, traitement de la dermatite à l'exclusion des corticostéroïdes (code ATC : D11AH04)
Indication	TOCTINO® est indiqué chez l'adulte atteint d'eczéma chronique sévère des mains, ne répondant pas au traitement par dermocorticoïdes puissants.
Procédure d'enregistrement	Décentralisée (Danemark rapporteur)
Titulaire de l'AMM	STIEFEL LABORATORIES (IRELAND) LTD FINISKLIN BUSINESS PARK SLIGO IRLANDE
Date d'obtention de l'AMM	16/10/2008
Date de commercialisation en France	09/11/2009 par les laboratoires BASILEA PHARMA. Depuis le 23/07/2012 par GSK.
Pays commercialisant TOCTINO®	Canada, Norvège, Australie, Lettonie, Israël, Pologne, Luxembourg, Finlande, Roumanie, Grèce, Danemark, Slovaquie, Portugal, Slovénie, Suisse, Liechtenstein, Estonie, Espagne, Allemagne, Italie, Belgique, Bulgarie, Islande, Lituanie, Malte, France, Hongrie, Royaume-Uni, Pays-Bas.
<p>La spécialité TOCTINO® est un rétinoïde indiqué chez l'adulte atteint d'eczéma chronique sévère des mains, ne répondant pas au traitement par dermocorticoïdes puissants.</p> <p>Le suivi national de pharmacovigilance de TOCTINO®, ouvert le 06 juin 2009, avait fait l'objet d'une première présentation le 4 décembre 2012 par le CRPV de Tours. Ce suivi national avait été mis en place dans le prolongement du plan de gestion de risque européen. Il portait sur l'analyse des cas déclarés aux CRPV et saisis dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) et ceux déclarés à la firme entre novembre 2009 et septembre 2012 (35 mois) ainsi que les PSUR 1-5. Au niveau national, 28 cas graves dont 14 inattendus et 3 grossesses avaient été notifiés (pour environ 32 000 mois de traitement). Les PSUR faisaient état de 64 EI graves et 8 grossesses (environ 120 000 mois de traitement).</p>	

Lors de la présentation au CTPV en décembre 2012, il avait déjà été rapporté que :

- Les troubles neurologiques constituaient l'effet indésirable (EI) le plus fréquemment notifié tant en France qu'en Europe, sous la forme principalement de céphalées et de migraines ;
- Les troubles psychiatriques (dépressions, idées suicidaires et troubles de l'humeur) étaient au deuxième rang des effets indésirables déclarés en France et constituaient l'EI le plus fréquent en Europe incluant deux tentatives de suicide dont un décès ;
- Des EI graves concernant des hémorragies digestives basses ne figuraient pas dans le RCP de la spécialité ;
- Le taux de notification des grossesses exposées estimé (1,87 / 1000 femmes en âge de procréer) était légèrement plus élevé que celui observé pour l'isotrétinoïne (estimé à 1,31/1000) en dépit de la mise en place d'un plan de prévention des grossesses ;
- La prescription hors AMM du médicament était estimée à 10 % (contre 17 % au niveau international).

Le rapporteur avait conclu à un profil des EI de TOCTINO® superposable à celui des autres rétinoïdes administrés par voie orale avec une incidence des troubles neurologiques et psychiatriques semblant néanmoins plus élevée. Il était déjà rappelé que le risque de troubles psychiatriques à type de dépression et d'idées suicidaires n'avait pas été évalué lors des essais cliniques, les patients à risque ayant été exclus.

A ce titre, le rapporteur préconisait : une contre-indication chez les patients ayant un antécédent psychiatrique ; une limitation de la prescription initiale aux dermatologues en raison du mésusage fréquent et de l'incidence des grossesses exposées, ainsi que l'ajout en rubrique 4.8 des effets indésirables nouvellement observés.

Lors du Comité Technique, il avait été voté à l'unanimité une restriction de la prescription initiale aux dermatologues. La proposition de contre-indication en cas d'antécédents psychiatriques n'avait pas été retenue par les membres du Comité Technique.

Les objectifs de ce second bilan dans le cadre du suivi sont d'estimer l'incidence des notifications d'effets indésirables graves, de détecter de nouveaux effets indésirables non encore listés et de faire une synthèse des grossesses exposées et de l'utilisation hors AMM.

2. Méthode

Tous les cas déclarés aux CRPV et saisis dans la base nationale de pharmacovigilance entre le 01/10/2012 et le 29/02/2016 (41 mois) pour lesquels TOCTINO® était imputé suspect ont été analysés. En conformité avec les engagements pris par le laboratoire, ce dernier a transmis tous les cas d'effets indésirables graves survenus en France et en Europe, les cas d'effets indésirables non graves inattendus survenus en France ainsi que les grossesses exposées (France et Europe) qui lui ont été déclarés sur la même période.

L'ANSM a transmis le rapport de l'étude observationnelle PMS France réalisée à la demande de la Haute Autorité de Santé (HAS) ainsi que les deux derniers PSUR (PSUR n°6 d'octobre 2011 à septembre 2012 et n°8 d'octobre 2012 à janvier 2016). La base de données internationale Vigilyze a également été interrogée pour la spécialité TOCTINO®.

3. Résultats et discussion

Entre le 1^{er} octobre 2012 et le 29 février 2016, soit en 41 mois, l'exposition a été d'environ 48 000 mois de traitement. Après enquête auprès de la base de données SNIIRAM, en 2015, environ 12 800 prescriptions (pour 3 800 patients traités) ont été réalisées dont 11 % par des généralistes. Sur la même

période (entre octobre 2012 et janvier 2016), le nombre de patients exposés au niveau international a été évalué à 254 000 par le laboratoire.

Au cours de la période de suivi, 52 cas graves (dont 25 inattendus) et 88 cas non graves inattendus (totalisant 114 EI) ont été notifiés. Parmi ces effets indésirables, 6 (3 graves et 3 non graves) sont survenus dans le cadre d'une utilisation hors AMM et 3 grossesses exposées ont été signalées. La médiane du délai de survenue a été respectivement pour les EI graves et non graves de 32 jours et 30 jours.

Concernant les 52 cas graves, 40 patients ont interrompu leur traitement, 2 patients ont poursuivi leur traitement et pour 9 patients il n'y a pas de données. Pour 32 cas, l'évolution a été favorable, inconnue chez 14 patients, non résolue chez 5. L'évolution a été fatale chez un patient (mort subite).

Les principaux effets indésirables graves étaient, par ordre décroissant, les affections psychiatriques, les infections, les affections neurologiques et les affections cutanées et oculaires.

Les troubles psychiatriques, au premier rang des EI graves déclarés en France, représentent 23% des effets indésirables graves (12 graves), et sont essentiellement composés de dépressions (6 dépressions et 2 idées suicidaires). Leur incidence peut être estimée à 0.24 /103 mois de traitement. Plus globalement, 10 cas rapportent une pathologie dépressive (8 graves et 2 non graves). On peut noter que 8 des 10 patients ayant eu des troubles dépressifs n'avaient pas d'antécédent psychiatrique. Parmi ces cas, lorsque la pathologie dépressive a conduit à arrêter le traitement (7 cas) de TOCTINO®, l'évolution a toujours été favorable, ce qui est en faveur du rôle propre du médicament ».

On retrouve également, dans les troubles psychiatriques qui totalisent 39 EI, 7 cas d'anxiété dont 3 avec dépression et 1 avec trouble panique. Deux des 7 patients avaient un antécédent psychiatrique. L'évolution a été favorable pour les 5 patients ayant diminué la posologie ou arrêté le traitement. Dix patients ont présenté des troubles du sommeil, dont 5 avec dépression. Parmi ces 10 patients, seul un avait un antécédent psychiatrique. L'évolution a été favorable pour 8 patients après l'arrêt de TOCTINO®.

Par ailleurs, au niveau mondial, le 6^{ème} PSUR (1^{er} octobre 2011- 30 septembre 2012) rapporte 32 effets indésirables psychiatriques dont 23 cas rapportant une pathologie dépressive. Parmi les dépressions, plusieurs cas sont en faveur du rôle de l'alitrétinoïne en raison d'une réintroduction positive. Un décès faisant suite à un suicide a été notifié. Le rapport d'évaluation du PSUR avait conclu à la confirmation des risques de troubles psychiatriques.

Il est rappelé qu'au sein du Plan de Gestion des Risques (PGR), les troubles psychiatriques sont désormais considérés comme un risque identifié et qu'un renforcement des mises en garde et le passage de cet EI d'une fréquence indéterminée à « fréquent » sont en cours de notification.

Concernant les risques cardiovasculaires, deux cas d'infarctus du myocarde ont été rapportés dont un chez un patient de 75 ans avec plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires, l'autre n'étant pas retenu en raison du long délai de survenue après l'arrêt de TOCTINO®. Par ailleurs, une mort subite pendant l'effort a été rapportée chez un patient coronarien ponté.

Au niveau mondial, les six premiers PSUR (1^{er} octobre 2008 - 30 septembre 2012) ont rapporté au total 34 effets cardiovasculaires, et 10 cas d'infarctus du myocarde ont été relevés d'une part dans le PSUR-PBRER (6 cas) et d'autre part dans la base Vigilyze de l'OMS (4 cas).

Le risque d'infarctus du myocarde chez les patients à risque cardiovasculaire, constitue un signal en raison du nombre de cas rapportés en Europe et de l'effet hyperlipémiant de l'alitrétinoïne qui pourrait

expliquer ce type de complication chez les patients à risque cardiovasculaire élevé. Cette hyperlipidémie s'expliquerait par une diminution de l'activité de la lipase tissulaire et par une augmentation de la production hépatique de triglycérides avec un profil spécifique de l'alitétinoïne.

Parmi les autres effets indésirables graves inattendus figurent une pancréatite et une hémorragie digestive, qui sont des effets listés avec l'isotrétinoïne et, pour les non graves, des malaises, des réactions de photosensibilité, des somnolences, des anomalies des ongles et des douleurs dorsales également listés avec l'isotrétinoïne.

L'incidence des grossesses exposées pendant le traitement reste stable et proche de celle observée avec l'isotrétinoïne. Cinq grossesses ont été notifiées pendant le suivi dont 3 ayant débuté pendant le traitement, grossesses interrompues. Ces grossesses sont dues au non-respect du Programme Prévention Grossesse (PPG). Dans les deux derniers PSURs couvrant une période entre le 1^{er} Octobre 2011 et le 18 janvier 2016, 16 grossesses sont rapportées. Une variation concernant une évolution de ce PPG est en cours d'évaluation.

Outre la problématique de la mise à disposition du carnet patiente à tous les prescripteurs (non réalisable si la prescription n'est pas limitée aux dermatologues), une adhérence parfaite des dermatologues au respect du Programme Prévention Grossesse paraît nécessaire.

Comme dans le suivi précédent, il persiste un mésusage évalué à environ 10% des prescriptions, essentiellement pour l'indication, mais qui n'est pas, à ce jour, associé à un profil particulier d'effets indésirables. En revanche, une surveillance des prescriptions hors AMM pour l'âge et la durée de traitement est nécessaire.

4. Conclusion et propositions du rapporteur

Les propositions sont :

- 1- De poursuivre le suivi national en le limitant aux effets indésirables graves, aux grossesses et au mésusage ;
- 2- De limiter la prescription initiale de TOCTINO® aux dermatologues (comme recommandé par la commission de transparence de la HAS dans son avis du 15 octobre 2014) ;
- 3- De transmettre aux autorités européennes les propositions de modifications du RCP portant sur :
 - Rubrique 4.3 :
 - ✓ contre-indication chez les patients ayant un antécédent de troubles psychiatriques sévères, particulièrement dépression sévère, idées suicidaires ou tentative de suicide.
 - ✓ contre-indication chez les patients ayant un antécédent de thrombose artérielle (infarctus du myocarde, par exemple) ou de prodromes (angor et accident ischémique transitoire, par exemple).
 - Rubrique 4.4 :
 - ✓ renforcement des mises en garde et précautions d'emploi concernant les risques psychiatriques chez les patients à risque :
« Des cas de dépressions, dépression aggravée, anxiété, tendances agressives, troubles de l'humeur, des symptômes psychotiques, et très rarement des idées suicidaires, des tentatives de suicide et des suicides ont été rapportés chez des patients traités par l'alitétinoïne. **Par conséquent, avant de commencer le traitement par TOCTINO® et à chaque visite pendant le traitement, les patients devront être interrogés sur tout trouble psychiatrique, dépression ou troubles de l'humeur. Les patients devront arrêter de prendre TOCTINO® en cas de dépression, de troubles de l'humeur, de psychose ou d'agressivité et devront être suivis jusqu'à la disparition des symptômes. La sensibilisation de l'entourage du patient peut être utile pour détecter toute modification de son humeur.** »

✓ renforcement des mises en garde et précautions d'emploi concernant les risques cardiovasculaires chez les patients à risque :

« De très rares cas d'infarctus du myocarde ont été rapportés lors d'un traitement par TOCTINO® chez des patients à risque d'accident thromboembolique artériel. Par conséquent, TOCTINO® est contre indiqué chez les patients à risque de thrombose artérielle (antécédent d'infarctus du myocarde, angor, accident ischémique transitoire, par exemple). Avant de commencer le traitement par TOCTINO®, il importe de rechercher systématiquement les facteurs de risque thromboembolique artériel et de prendre en compte les contre-indications. »

- Rubrique 4.8 :

✓ ajout des effets indésirables suivants : « pancréatite, hémorragie digestive, malaise, réaction de photosensibilité, somnolence, anomalies des ongles, douleurs dorsales et infarctus du myocarde ».

5. Discussion et conclusion du Comité Technique de Pharmacovigilance

Les membres du comité technique de pharmacovigilance ont pris acte du rapport de pharmacovigilance du CRPV de Tours et ont voté, au vu des propositions du rapporteur :

- 1- À l'unanimité, la poursuite du suivi national de TOCTINO® en la limitant aux effets indésirables graves, aux notifications de grossesses exposées et au mésusage ;
- 2- À l'unanimité, la restriction de la prescription initiale de TOCTINO® aux dermatologues (comme demandé par la HAS et voté lors du CTPV de 2012), au vu de l'incidence élevée des effets indésirables graves, des risques psychiatriques spécifiques à ce médicament, du mésusage et de l'application nécessaire du plan de prévention de grossesse.

Au niveau national, TOCTINO® étant d'ores et déjà majoritairement prescrit par les dermatologues (9 fois sur 10), la Direction Produits a donc proposé d'accompagner cette limitation de prescription par des mesures de réduction des risques, notamment à travers le renforcement de la documentation destinée aux prescripteurs, concernant les troubles lipidiques et les troubles psychiatriques observés chez les patients traités par TOCTINO®. Ainsi, l'alerte des prescripteurs permettra d'étendre la vigilance, actuellement axée sur les femmes, à l'ensemble des patients, et d'améliorer le suivi des patients de sexe masculin.

- 3- Pour une transmission par la Direction Produits, dans le cadre européen de l'évaluation du prochain PSUR, des propositions de modification du RCP portant sur :

- Rubrique 4.1 :

✓ Les patients avec des antécédents psychiatriques ayant été exclus des études cliniques, le CTPV a voté à l'unanimité l'ajout de la mention « bénéfique/risque non établi chez les patients ayant des antécédents psychiatriques ».

- Rubrique 4.3 :

✓ La contre-indication chez les patients présentant des troubles psychiatriques sévères, particulièrement dépression sévère, idées suicidaires ou tentative de suicide a été adoptée avec 11 voix pour, 0 voix contre et 13 abstentions. Un avis sera demandé à des experts en dermatologie et en psychiatrie concernant cette contre-indication.

✓ La contre-indication chez les patients ayant un antécédent de thrombose artérielle (infarctus du myocarde, par exemple) ou de prodromes (angor et accident ischémique transitoire, par exemple) a été adoptée avec 9 voix pour, 6 contre et 12 abstentions.

- Rubrique 4.4 : Les modifications ont été adoptées à l'unanimité :

✓ Renforcement des mises en garde et précautions d'emploi concernant les risques psychiatriques chez les patients à risque :

« Des cas de dépressions, dépression aggravée, anxiété, tendances agressives, troubles de l'humeur, des symptômes psychotiques, et très rarement des idées suicidaires, des tentatives de suicide et des suicides ont été rapportés chez des patients traités par l'alinotrétinoïne. Par conséquent, avant de commencer le traitement par TOCTINO® et à chaque visite pendant le traitement, les patients

devront être interrogés sur tous troubles psychiatriques, dépression ou troubles de l'humeur. Les patients devront arrêter de prendre TOCTINO® en cas de dépression, de troubles de l'humeur, de psychose ou d'agressivité et devront être suivis jusqu'à la disparition des symptômes. La sensibilisation de l'entourage du patient peut être utile pour détecter toute modification de son humeur. »

✓ Renforcement des mises en garde et précautions d'emploi concernant les risques cardiovasculaires chez les patients à risque :

« De très rares cas d'infarctus du myocarde ont été rapportés lors d'un traitement par TOCTINO® chez des patients à risque d'accident thromboembolique artériel. Avant de commencer le traitement par TOCTINO®, il importe de rechercher systématiquement les facteurs de risque thromboembolique artériel et de prendre en compte les contre-indications. »

Il a été décidé de ne pas ajouter la phrase proposée par le rapporteur « Par conséquent TOCTINO® est contre indiqué chez les patients à risque de thrombose artérielle (antécédent d'infarctus du myocarde, angor, accident ischémique transitoire, par exemple). ».

- Rubrique 4.8 :

✓ ajout des effets indésirables suivants : «**hémorragie digestive, malaise, réaction de photosensibilité, somnolence, anomalies des ongles, douleurs dorsales et infarctus du myocarde** » (17 voix pour, 0 voix contre et 10 abstentions)

✓ ajout de l'EI : «**pancréatite** » (10 voix pour, 3 voix contre et 12 abstentions).

Questions diverses	Retour d'information de la direction produit concernant les douleurs à l'injection sous Kétoprofène MacoPharma®	
Direction en charge du dossier	Direction NEURHO	
Présentation		
1 - Contexte :		
<p>Depuis 2013, les CRPV de Grenoble, Nancy, Bordeaux, Marseille et Lille ont enregistré dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) plusieurs cas non graves « douleurs/brûlures au point d'injection et/ou sur le chemin veineux » lors d'injection de Kétoprofène MacoPharma® 100 mg IV. En janvier 2015, 40 cas non graves sont enregistrés.</p> <p>Ces cas de « douleurs » sont observés juste après le changement de marché de Profenid® vers MacoPharma®. Au retour vers Profenid® IV, il n'y a plus eu de problème similaire rapporté. Les douleurs diminuent jusqu'à disparaître en réduisant le débit de la perfusion allongeant le temps de perfusion à plus de 45 minutes.</p> <p>Plusieurs lots sont concernés par ces cas</p> <p>Pour comprendre l'origine des douleurs à l'injection pouvant se propager le long du trajet veineux suite à l'injection du Kétoprofène MacoPharma® 100mg, des actions à mener ont été définies par la Direction Produits.</p>		
2 - Comparaison des spécifications pour les deux spécialités ainsi qu'avec celles données par la Pharmacopée Européenne pour la monographie « kétoprofène »		
	KETOPROFENE MacoPharma® 100 mg IV	PROFENID® poudre pour solution IV
Formulation	Pour une poche de 100 ml; Kétoprofène 100mg Acide acétique glacial: 14.2 mg Acétate de sodium: 1910 mg eau ppi	Pour un flacon Kétoprofène 100 mg Glycine 160 mg Sodium (hydroxyde de) 20 mg Acide citrique : 7 mg
Présentation	100 ml de solution en poche de polyoléfine suremballée munie d'un site de perfusion	Flacon en verre
Posologie et mode d'administration	Perfusion IV environ 20 min à la posologie de 100 à 300 mg / jour	Dissoudre 100 mg dans un volume de 100 à 150 ml de solution isotonique de glucose ou de NaCl. Perfusion IV lente environ 20 min à la posologie de 100 à 300 mg/jour
Précaution particulière de conservation	Ne pas mettre au réfrigérateur, ne pas congeler. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.	A conserver à une température ne dépassant pas 25°C et conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
Précaution particulières d'élimination et de manipulation	Vérifier l'intégrité du suremballage avant utilisation. Une fois le suremballage ouvert, la poche doit être utilisée immédiatement. La solution doit être protégée de la lumière. Avant administration, la solution doit être inspectée visuellement pour contrôler l'absence de particules visibles et sa limpidité.	La solution à perfuser doit être protégée de la lumière. Effectuer un contrôle visuel de la solution à perfuser avant toute administration. Ne pas administrer si la solution est trouble.

Nb d'unité de prise 100 mg hôpital 2013/2014	922 400 (2013) 1 708 570 (2014)	4 544 050 (2013) 3 034 850 (2014)
---	------------------------------------	--------------------------------------

3-- Les pistes et les actions menées

En premier lieu, la qualité des constituants du produit a été vérifiée et en second, la stabilité des deux produits dans les mêmes conditions de conservation.

A/ Le principe actif du Kétoprofène MacoPharma®

Dans le dossier d'AMM, 3 fournisseurs sont enregistrés, en pratique les lots sont préparés avec une matière première fournie par 2 fournisseurs, le laboratoire MacoPharma a vérifié les numéros de lots envoyés aux hôpitaux ayant déclaré les effets.

Les effets sont survenus avec des lots provenant des 2 fournisseurs : Cette hypothèse est donc à écarter.

B/ Le pH de la solution Macopharma

L'avis de l'expert galéniste est que la différence de pH ne serait pas de nature à expliquer ces douleurs, même si le lien avec la formulation différente ne peut être exclu. Une fois dans la veine, le pH de la solution s'équilibre progressivement. Cette hypothèse semble donc à écarter.

C/ Concentration de la solution, la solution tampon et le débit d'injection

Très peu d'effets indésirables de douleurs au point d'injection et/ou chemin veineux sont rapportés avec Profenid® qui est solubilisé dans un tampon différent du Kétoprofène MacoPharma®. Selon l'expert galéniste, et comme indiqué dans le RCP, Profenid® serait dilué en poche jusqu'à 150 ml IV (pour 100 mg de poudre), la dilution est donc plus importante pour Profénid®.

Dans la pratique hospitalière, la solution prête à l'emploi de Kétoprofène MacoPharma® est probablement plus concentrée que la solution reconstituée de Profenid® IV. Cette hypothèse peut être retenue.

D/ Conservation du produit

Le kétoprofène est un produit photosensible. La solution de kétoprofène se dégrade à la lumière. Profénid® est préparé extemporanément. La spécialité des laboratoires MacoPharma est une solution prête à l'emploi, elle est conditionnée dans un suremballage en aluminium.

L'hypothèse avancée est que Kétoprofène MacoPharma® sorti de son suremballage, donc exposé à la lumière trop longtemps avant utilisation, générant des produits de dégradation, peut être responsable des douleurs.

Pour vérifier cette hypothèse, deux actions ont été menées :

- lors d'une inspection du site de production du Kétoprofène MacoPharma® l'inspecteur a assuré que toutes les précautions sont prises lors de la fabrication pour que le produit soit protégé de la lumière.
- Une étude de stabilité de la solution de kétoprofène 100 mg après 2 heures et après 4 heures d'exposition à la lumière à 800 lux. La même étude a été faite pour une solution reconstituée de Profenid®.

Les essais effectués n'ont mis en évidence aucune différence significative entre les deux spécialités Kétoprofène MacoPharma® et Profenid® avant exposition et après exposition pendant 4h à 800lux, le dosage du principe actif est constant pour les deux produits, le pH est quasi-constant et les impuretés des deux spécialités sont les mêmes à T0 et à 4 heures.

4 - Conclusion et action proposée

L'analyse et la vérification de la qualité des produits n'ont montré aucune différence entre le Kétoprofène MacoPharma® et Profenid® sur le plan qualité pharmaceutique pouvant expliquer l'origine des effets indésirables.

A ce stade, la Direction Produits propose de demander au laboratoire MacoPharma de communiquer sur les conditions d'utilisation du produit et d'allonger la durée de la perfusion en cas de douleurs à l'injection.

Questions diverses	Retour d'information de la Direction Produits concernant MENINGITEC®
Direction en charge du dossier	Direction INFHEP
Présentation	
<p>La Direction Produits INFHEP (DP4) de l'ANSM, a apporté quelques éléments d'information aux membres du Comité Technique, au sujet du dossier Meningitec® dont tous les lots commercialisés ont été retirés du marché en septembre 2014 en raison d'un problème qualité rencontré lors de la fabrication de ce vaccin. Il avait alors été mis en évidence la présence de particules métalliques oxydées, essentiellement du fer, dans un nombre limité de seringues. En France, ces particules se sont retrouvées dans les ailettes du piston de la seringue, c'est-à-dire non en contact avec le produit. Les laboratoires de contrôle de l'ANSM ont procédé à des analyses de seringues de Meningitec® ainsi, qu'à titre comparatif, à l'analyse de cinq autres vaccins, d'un médicament injectable non vaccinal et de sérum physiologique injectable par deux techniques complémentaires et sensibles (microscopie électronique à balayage et spectrométrie de masse).</p> <p>L'ANSM a également chargé un Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) constitué de toxicologues, d'analyser l'ensemble des données disponibles sur ce vaccin, y compris les analyses réalisées par l'ANSM. Les conclusions du CSST sont rassurantes car des métaux sont retrouvés dans tous les produits injectables, y compris le sérum physiologique, mais seulement à l'état de traces. Les membres du CSST ont considéré que la présence de ces traces est le reflet de la réalité environnementale et qu'il n'existe pas de risque pour la santé des personnes vaccinées lié à ce défaut qualité.</p> <p>Un point d'information de l'ANSM, le compte rendu du CSST ainsi que la note de synthèse sur les analyses réalisées par le laboratoire de contrôle de l'ANSM seront disponibles dans les prochains jours.</p>	

Note Post CT :

En juillet 2016, l'ANSM a publié un point d'information sur son site internet confirmant l'absence de risque lié au défaut qualité pour les personnes ayant été vaccinées par le vaccin Méningitec®.
<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Meningitec-pas-de-risque-pour-les-personnes-vaccinees-Point-d-Information>

Nom du dossier	Tour de table des cas marquants et de la littérature
Direction en charge du dossier	Direction SURVEILLANCE
Synthèse des avis émis par le comité technique de pharmacovigilance	
<p>Lors du tour de table de la séance du 14 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"> - Quatre cas marquants avec JAKAVI : Le dernier PSUR (périodicité annuelle) a été déposé en avril 2016. Dans ce cadre, un commentaire sera envoyé afin de faire remonter ces 4 risques mis en évidence via ces 4 cas marquants (Anémie hémolytique, Myocardite, pneumopathie interstitielle, Réaction EBV hépatite) auprès de l'Etat membre rapporteur (Suède). Le comité technique de pharmacovigilance a demandé l'ouverture d'une enquête prospective de pharmacovigilance pour évaluer le profil de sécurité de cette spécialité. - Cas d'hypertension intracrânienne avec IZEANE (éthinyloestradiol/drospirénone) : Le CTPV propose l'ouverture d'une enquête de pharmacovigilance à partir des cas de la BNPV, d'Eudravigilance et de la revue de la littérature sur le risque d'hypertension intracrânienne sous COC. Cette proposition a été approuvée par vote à l'unanimité sauf une voix contre. - Cas d'hépatite aiguë avec SOLUMEDROL (méthylprednisolone) : Le CTPV estime ce risque comme important. Un point sur les procédures d'autorisation des spécialités contenant de la méthylprednisolone sera fait pour réfléchir aux possibilités de modifier les RCP. En attendant le CTPV demande qu'une enquête à partir des données de la BNPV et d'eudravigilance soit présentée lors d'un CTPV ultérieur. 	