

Compte rendu de séance

CT01201807
Direction de la Surveillance
M. Patrick Maison

Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT01201807

Séance du mardi 16 octobre 2018 de 09h45 à 16h00 en salle A012

Nom des participants	CRPV	Présent	Absent /excusé
Valérie GRAS	Amiens	X	
Laurence LAGARCE	Angers	X	
Anaïs GAIFFE	Besançon	X	
Hélène THEOPHILE	Bordeaux	X	
Dominique CARLHANT- KOWALSKI	Brest	X	
Marion SASSIER	Caen	X	
Marie ZENUT	Clermont-Ferrand	X	
Aurélie GRANDVUILLEMIN	Dijon /Suppléante de la présidente	X	
Marion LEPELLEY	Grenoble	X	
Sophie GAUTIER	Lille	X	
Marie-Laure LAROCHE	Limoges	X	
Thierry VIAL	Lyon	X	
Anne DEFAULT	Marseille	X	
Marie-Andrée THOMPSON-BOS	Montpellier	X	
Mélissa YELEHE OKOUMA	Nancy	X	
Julien MAHE	Nantes	X	
Milou-Daniel DRICI	Nice	X	
Agnès LILLO LE LOUET	Paris HEGP	X	
Laure THOMAS	Paris Henri Mondor	X	
Sixtine GINISTY	Paris Fernand Widal	X	
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Paris Pitié Salpêtrière	X	
Joëlle MICHOT	Paris Saint-Antoine	X	
Laurent CHOUCHANA	Paris Cochin - Port Royal	X	

Nom des participants	CRPV	Présent	Absent /excusé
Delphine CALLOT	Paris Cochin - Port Royal	X	
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Poitiers /Présidente du CTPV	X	
Thierry TRENQUE	Reims	X	
Elizabeth POLARD-RIOU	Rennes	X	
Nathalie GUILLEMANT-MASSY	Rouen	X	
Florelle BELLET	Saint Etienne	X	
Martine TEBACHER-ALT	Strasbourg	X	
Aude Lambert	Strasbourg	X	
Jean-Louis MONTASTRUC	Toulouse	X	
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Tours	X	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
Patrick MAISON	Directeur	X	
Pôle Pilotage			
Anne-Charlotte SAILLY	Chef de pôle	X	
Baptiste JACQUOT	Evaluateur	X	
Emilie ALLIEZ	Evaluateur	X	
Christine LAGUIDE	Attaché pilotage des réseaux	X	
Rym YOUSSEF	Evaluateur		
Pôle Sécurisation			
Claire FERARD	Chef de pôle	X	
Mouna ABANE	Evaluateur	X	
Véronique TONNAY	Evaluateur	X	
Annabelle PAGE	Evaluateur	X	
Audrey DA-SILVA	Interne	X	
Pôle Gestion du signal			
Mehdi BENKEBIL	Chef de Pôle	X	
Irène BIDAULT	Evaluateur	X	
Souraya MOHAMED-SOULE	Evaluateur		
Pauline ROCLE	Interne	X	
Pôle Evaluation			
Eve-Marie THILLARD	Interne	X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE			

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Jean-Michel RACE	Directeur	X	
Céline DRUET	Directrice adjointe	X	
Pôle cardiovasculaires, thrombose, métabolisme, rhumatologie et stomatologie			
Françoise GOEBEL	Evaluateur	X	
Solène VILLANOVA	Evaluateur	X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS			
Pôle Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie			
Catherine DEGUINES	Chef de pôle	X	
Mélanie LEPLAY	Evaluateur	X	
Camille DE KERVASDOUE	Evaluateur	X	
Emmanuel DOYEN	Interne	X	
DIRECTION DES SITUATIONS D'URGENCE, DES AFFAIRES SCIENTIFIQUES ET DE LA STRATEGIE EUROPEENNE			
Ghania CHAMOUNI	Représentante PRAC	X	
Inès MASSAI	Interne	X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, TRANSPLANTATION, NEPHROLOGIE, Des PRODUITS DE THERAPIE CELLULAIRE, TISSUS ET PRODUITS SANGUINS LABILES			
Produits en Oncologie Solide			
Vincent GAZIN	Chef d'équipe Produits	X	
Emilie BRETON	Evaluateur	X	

Sujets abordés	Avis EU nécessaire avant publication	
<p><u>1. Introduction</u> Déclaration des conflits d'intérêts Adoption des comptes rendus des CTPV de juillet et septembre</p> <p><u>2. Dossiers Produits – Substances</u></p> <p>2.1 Suite de cas marquant Prégabaline et suicidalité</p> <p>2.2 Suivi national de pharmacovigilance du méthylphénidate</p> <p>2.3 Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité ELIQUIS® (Apixaban)</p> <p><u>3. Tour de Table & questions diverses</u></p>	Pour adoption	
	Pour avis	non

Déroulement de la séance	
Déclaration des conflits d'intérêts	
Direction en charge du dossier	Direction de la Surveillance
Horaire de passage	9h45 à 10h00
Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été déclarée, ni retenue au cours de la séance du Comité technique de pharmacovigilance du 16 octobre 2018.	

Nom du dossier	Suite de cas marquant prégabaline et suicidalité	
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions	
CRPV en charge du dossier	CRPV de Strasbourg	
Horaire de passage	10h00 – 10h35	
Références documentaires		
Rapport et présentation du CRPV		
Suivi national de pharmacovigilance		
1. <u>Introduction</u>		
	PRINCEPS	GENERIQUES
Nom commercial	Lyrica®	Prégabaline ACCORD®, Prégabaline ALTER®, ARROW LAB®, BIOGARAN®, CRISTERS®, EG®, EG LABO®, EVOLUGEN®, HCS®, MEDIPHA SANTE®, MYLAN®, MYLAN PHARMA®, PFIZER®, RANBAXY®, SANDOZ®, SANDOZ GmbH, TEVA SANTE®, ZENTIVA®, ZENTIVA K.S.®, ZYDUS®
DCI	Prégabaline	
Excipient(s) à effet notoire (si nécessaire)	Solution buvable : parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216)	
Forme pharmaceutique et dosage	Lyrica 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg, 300 mg gélules® Lyrica 20 mg/ml, solution buvable®	Pregabalin ACCORD®, EVOLUGEN®, HCS®, SANDOZ®, ZENTIVA® et ZENTIVA K.S.® : 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg, 300 mg gélule ; Prégabaline ALTER®, 75 mg, 150 mg, gélule ; Prégabaline ARROW LAB®, BIOGARAN®, EG®, EG LABO®, MEDIPHA SANTE®, MYLAN®, PFIZER®, RANBAXY®, SANDOZ GmbH TEVA SANTE® et ZYDUS® : 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg gélule ; Prégabaline CRISTERS® : 25 mg, 75 mg, 150 mg, 300 mg, gélule ;
Classe pharmacologique	Antiépileptiques Code ATC : N03AX16	
Indication(s)	Douleurs neuropathiques périphériques et centrales ; Crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire ; Trouble anxieux généralisé ;	
Condition de prescription et de délivrance (France)	Médicament soumis à prescription médicale Liste I	
Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)	Procédure centralisée Rapporteur : Pays-Bas Co-rapporteur : Portugal	Les génériques suivent une procédure : - décentralisée pour Prégabaline Alter, EG, HCS, Ranbaxy et Téva Santé - nationale pour Prégabaline Arrow Lab, Biogaran, Cristers et Evolugen, - centralisée pour Prégabaline Mylan, Sandoz, Zentiva et Zentiva K.S
Titulaire d'AMM / Exploitant	PFIZER LIMITED	
Date d'obtention de l'AMM	Lyrica, gélules : 06/07/2004 Lyrica 20 mg/ml solution buvable : 08/06/2010 Pregabalin ACCORD® : 28/08/2015 ; Prégabaline ALTER® : 23/11/2015 ; Prégabaline ARROW LAB® : 11/12/2015 ; Prégabaline BIOGARAN® : 2/12/2015 ; Prégabaline CRISTERS® : 27/07/2016 ; Prégabaline EG® : 27/10/2015 ; Prégabaline EG LABO® : 18/12/2017 ; Prégabaline EVOLUGEN® : 08/12/2015 ; Prégabaline HCS® : 22/02/2016 ; Prégabaline MEDIPHA SANTE® : 17/07/2017 ; Prégabaline MYLAN® : 25/06/2015 ; Prégabaline PFIZER® : 10/04/2014 ; Prégabaline RANBAXY® : 07/09/2015 ; Prégabaline SANDOZ® : 19/06/2015 ; Prégabaline SANDOZ GmbH® : 19/06/2015 ; Prégabaline TEVA SANTE® : 08/09/2015 ; Prégabaline ZENTIVA® : 17/07/2015 ; Prégabaline ZENTIVA K.S.® : 27/02/2017 ;	

	Prégabaline ZYDUS® 25 mg, 50 mg, 200mg gélule : 12/02/2018 ; Prégabaline ZYDUS® 75 mg, 150 mg, 300mg, gélule : 27/06/2017
Date de commercialisation en France	LYRICA 150 mg, gélule et LYRICA 75 mg, gélule : 01/07/2005

2. Contexte

La prégabaline (Lyrica®) est un analogue du GABA qui agit en se liant à une sous-unité auxiliaire des canaux calciques voltage dépendants présynaptiques. Cette liaison permet la diminution de l'influx de calcium induisant une diminution de la libération des neurotransmetteurs excitateurs.

En France, la prégabaline est indiquée chez l'adulte dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques et centrales, en association dans le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire et dans le traitement du Trouble Anxieux Généralisé (TAG).

Indications	Instauration	Titration	Dose maximale
Douleurs neuropathiques	150 mg/jour 2 ou 3 prises	Possible augmentation à 300 mg/j après 3 à 7 jours	600 mg/j après un intervalle supplémentaire de 7 jours
Epilepsie	150 mg/jour 2 ou 3 prises	Possible augmentation à 300 mg/j après 7 jours	
Trouble anxieux généralisé	150 mg/j	Possible augmentation à 300 mg/j après 7 jours puis possible augmentation à 450 mg/j après 7 jours supplémentaires	
Fibromyalgie dans d'autres pays, par exemple les Etats-Unis et le Canada			

Le 03 mai 2017, la Haute Autorité de Santé (HAS) a rendu un avis concernant le Service Médical Rendu (SMR) des spécialités à base de prégabaline :

- SMR important en association pour les indications « crises d'épilepsie partielles » et « douleurs neuropathiques »
- SMR faible pour le trouble anxieux généralisé

La rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des spécialités à base de prégabaline renseigne que « des idées et un comportement suicidaires ont été rapportés chez des patients traités avec des agents antiépileptiques dans plusieurs indications (...) les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'un risque plus élevé pour la prégabaline ».

Depuis décembre 2006, le CRPV de Toulouse est en charge du suivi des spécialités à base de prégabaline. Lors du Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) présentant les conclusions du dernier bilan de ce suivi se basant sur les données de sécurité du 01/07/2005 au 30/09/2011, le CRPV de Toulouse avait proposé d'ajouter en rubrique 4.8 Effets indésirables, les « idées et comportements suicidaires ». Le CTPV a conclu que les idées et comportements suicidaires n'étaient pas retenus comme EI à lister car le lien de causalité ne pouvait être correctement évalué. En outre, le libellé mentionné dans la rubrique 4.4 avait été jugé suffisamment informatif.

En novembre 2014, suite au 15^{ème} rapport périodique de sécurité (PSUR) rapportant un nombre important de cas de suicide, le rapporteur avait demandé au titulaire un bilan des cas de suicidalité dans le cadre d'une procédure européenne LEG (*Legally binding measure*). Il avait été conclu que le nombre cumulé de suicides par pays devait être discuté selon le contexte de l'exposition et que le titulaire de l'AMM devait fournir le détail du taux de suicide aux Etats-Unis et en Europe séparément. L'évaluation du PSUR couvrant la période du 01/02/2014 au 31/01/2015 suivant cette LEG concluait que le risque suicidaire était un risque potentiel important mais que les données n'étaient pas suffisantes pour ajouter cette information dans la rubrique effets indésirables des spécialités à base de prégabaline. Néanmoins, une surveillance étroite restait nécessaire.

Lors du Comité technique de pharmacovigilance du 6 décembre 2016, un cas marquant (ST20161220) rapportait des idées suicidaires avec tentatives de suicide à 2 reprises par un moyen autre qu'une surdose, chez un patient de 44 ans, 2 jours après l'initiation d'un traitement par la prégabaline pour une anxiété de fond et une névralgie d'Arnold. Un travail de synthèse a été effectué par le CRPV de Strasbourg afin de préciser le risque de suicidalité avec les spécialités à base de prégabaline.

3. Matériels et méthode

Un requête des cas de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) et d'Eudravigilance a été effectuée par le CRPV de Strasbourg avec les effets indésirables répondants à la sous-Standardized MedDRA Query (SMQ) large « suicide/automutilation » codés comme « suspects » ou « interaction » avec la substance « prégabaline ».

Les critères d'inclusion étaient l'apparition de l'effet indésirable (EI) chez des patients traités par la prégabaline, la présence de l'EI après diminution de la posologie de prégabaline, une Tentative de Suicide (TS) ou un suicide avec la prégabaline seule, un patient qui impute l'EI à la douleur (mais on ne peut exclure qu'il soit lié au médicament) et les cas d'auto-agressivité et hétéro-agressivité.

Les cas étaient exclus de l'analyse si l'EI apparaissait après l'arrêt de la prégabaline (délai > 24 heures), si l'EI était présent chez un patient non traité par la prégabaline au moment de la survenue de l'EI, si les EI auto-agressivité ou hétéro-agressivité apparaissaient chez des patients non traités par la prégabaline, si une intoxication médicamenteuse volontaire avec la prégabaline était associée à d'autres médicaments chez des patients non traités par ailleurs avec de la prégabaline. Les cas de levée d'inhibition chez des patients traités par un antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, de surdosage ou de pharmacodépendance sans EI et les dossiers succincts étaient également exclus.

4. Résultats

Après application des critères d'exclusion, 23 cas ont été retenus dans la BNPV et 1593 dans Eudravigilance, dont 39 % et 57 % de femmes respectivement. L'âge moyen était égal à 50,8 +/- 15,6 dans la BNPV et à 51,5 +/- 14,7 dans Eudravigilance.

	BNPV, n= 23	Eudravigilance, n= 1593
Antécédents n (%)		
<i>Psychiatriques</i>	9 (39,1)	430 (27,0)
<i>Neurologiques</i>	4 (17,4)	54 (3,4)
<i>Autres*</i>	5 (21,7)	86 (5,4)
<i>Facteurs de risques de suicidalité**</i>	18 (78,3)	570 (35,8)
<i>Pas de facteur de risque de suicidalité</i>	-	343 (21,5)
<i>Plusieurs types d'antécédents</i>	5 (21,7)	48 (3,0)
<i>Non renseigné</i>	5 (21,7)	735 (46,1)
Effet indésirable n (%)		
<i>TS et auto-agressivité</i>	1 (4,3)	-
<i>TS et dépression</i>	1 (4,3)	19 (1,2)
<i>Idées suicidaires, TS et dépression</i>	1 (4,3)	22 (1,4)
<i>Idées suicidaires et anxiété</i>	1 (4,3)	-
<i>Idées suicidaires et dépression</i>	1 (4,3)	337 (21,2)
<i>Idées suicidaires et agressivité</i>	2 (8,7)	-
<i>Idées suicidaires et TS</i>	2 (8,7)	39 (2,4)
<i>TS</i>	3 (13,0)	165 (10,4)
<i>Idées suicidaires</i>	11 (47,8)	789 (49,5)
<i>Suicide</i>	-	125 (7,8)
<i>Désinhibition, idées suicidaires</i>	-	2 (0,1)
<i>Dépression, suicide</i>	-	6 (0,4)
<i>Idées suicidaires, suicide</i>	-	9 (0,6)
<i>Auto-agressivité, hétéro-agressivité, ou idées d'auto-agressivité</i>	-	40 (2,51)
<i>Auto-agressivité, idées d'auto-agressivité, idées d'homicide, ou hétéro-agressivité associés à des IS, TS ou un suicide</i>	-	40 (2,51)
Gravité n (%)***	N = 20 (87,0)	N=1579 (98,9%)
<i>Autre situation médicale grave</i>	9 (39,1)	1408 (88,4)
<i>Mise en jeu du pronostic vital (Prolongation d') hospitalisation</i>	3 (13,0)	118 (7,5)
<i>Invalidité/incapacité</i>	9 (39,1)	221 (13,9)
<i>Non Grave</i>	-	36 (2,3)
	3 (13,0)	17 (1,1)
Délai de survenue de l'EI ****		
<i>Moyenne (mois) [min – max]</i>	2,4 [0 j – 25,7 mois]	2,8 +/-8,7 [0 j – 7,1 an]
<i>Médiane (jours)</i>	7	7

<i>Ecart type (mois)</i>	6,5	8,7
<i>Non renseigné n (%)</i>	8 (34,8)	1162 (73,0)
Indications		
<i>Douleur neuropathique</i>	13 (56,5)	646 (40,6)
<i>Anxiété</i>	1 (4,3)	59 (3,7)
<i>Epilepsie</i>	1 (4,3)	24 (1,5)
<i>Fibromyalgie</i>	-	264 (16,6)
<i>Hors AMM</i>	-	29 (1,8)
<i>Inconnu</i>	8 (34,8)	571 (35,8)
Posologie*****		
<i>Moyenne (mg/j) [min – max]</i>	203,3 [25-600]	346 [5 – 28800]
<i>Médiane (mg/j)</i>	150	150
<i>Ecart type (mg/j)</i>	195,9	1609,45
<i>Non renseigné n (%)</i>	8 (34,8)	804 (50,5)

* antécédent « autre » en rapport avec une affection pouvant influencer l'humeur au vu des difficultés rencontrées (symptômes, traitements, invalidité, difficultés socio-psychologiques...etc.).

**les antécédents psychiatriques, neurologiques et autres peuvent être considérés comme des facteurs de risque de suicidalité.

*** une observation peut contenir plusieurs types de gravité.

**** en excluant 1 cas de la BNPV et les 22 observations d'Eudravigilance dont le délai de survenue est supérieur à 365 jours, le délai de survenue corrigé serait pour la BNPV à 22,9 ± 33,5 jours et celui de la base Eudravigilance serait à 34,2 ± 64,6 jours avec une médiane à 6 jours pour les 2 bases.

***** Dans Eudravigilance, en excluant les 14 dossiers pour lesquels la dose renseignée est celle administrée par le patient dans un but de tentative de suicide, de surdosages ou de suicide la moyenne corrigée serait à 206 ± 168,2 [5 – 1200] mg/j.

Le déchallenge est positif dans 17 observations (73,9%) de la BNPV et 444 observations (27,9%) d'Eudravigilance (29%). On note un rechallenge positif dans 10 observations et un rechallenge négatif dans 1 observation.

La prégabaline était le seul médicament suspect dans 16 cas (69,6 %) de la BNPV et dans 1392 cas (87,4 %) d'Eudravigilance. Les principaux médicaments co-suspects étaient les antiépileptiques, les benzodiazépines, les antidépresseurs (ISRS) et les antalgiques opioïdes.

L'effet indésirable « dépression » était un EI associé pour 3 cas (13%) de la BNPV et pour 401 cas (25,2%) d'Eudravigilance.

Les notifications issues d'Eudravigilance proviennent majoritairement des Etats-Unis (62,8 %). L'Australie et le Royaume-Uni représentent respectivement 7,3 % et 6,3 % des notifications.

5. Discussion et conclusion du rapporteur

Différentes publications proposent un mécanisme d'action expliquant la survenue de suicidalité chez les patients traités par des antiépileptiques en général : hyperactivité de l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien, dysfonctionnement du système GABAergique, glutamatergique ou sérotoninergique. La diminution de la concentration en sérotonine semble associée à l'acte suicidaire. Enfin, les EI psychiatriques et l'association de comorbidités lors de l'instauration du traitement par la prégabaline (particulièrement la dépression, l'atteinte des fonctions cognitives ou la présence d'antécédents suicidaires personnels et/ou familiaux) peuvent potentiellement faciliter la survenue des idées suicidaires et le passage à l'acte.

Les monographies canadienne et néo-zélandaise des spécialités à base de prégabaline mentionnent spécifiquement le risque de comportements et idées suicidaires avec prégabaline dans la rubrique « Effets indésirables » du RCP.

	Monographies				
	américaine	canadienne	australienne	néo-zélandaise	européenne
Précautions d'emploi	Idées et comportements suicidaires (...) antiépileptiques dont la prégabaline	Comportements et idées suicidaires (...) chez des patients traités par prégabaline	Idées et comportements suicidaires (...) antiépileptiques dont la prégabaline	Idées et comportements suicidaires (...) antiépileptiques dont la prégabaline	Idées et comportements suicidaires (...) avec des agents antiépileptiques
Effets indésirables	Auto agressivité	Comportement et idées suicidaires (...) -Ensemble de	Aucune mention	Antiépileptiques associées à une augmentation du risque	Aucune mention

		l'organisme : (...) tentative de suicide (...)		d'idées ou de comportements suicidaires	
--	--	--	--	---	--

6. Discussion et conclusion du Comité Technique de Pharmacovigilance

L'évaluation du rapporteur (Pays-Bas) du prochain PSUR de la prégabaline pour la période du 1^{er} février 2018 au 31 janvier 2019 sera disponible en avril 2019. Lors de la phase de commentaires, les résultats de ce travail pourront être transmis au rapporteur, afin d'ajouter les effets indésirables « idées suicidaires et tentatives de suicide » en rubrique 4.8 Effets indésirables du RCP.

En revanche, il serait indispensable d'ajouter les données d'utilisation de la prégabaline en Europe et dans le monde (chiffres de vente, données d'exposition) et de connaître le profil des patients traités par prégabaline et le risque suicidaire sous prégabaline.

Il serait également intéressant d'avoir les données du profil de sécurité de la gabapentine qui est un dérivé proche de la prégabaline. En effet, parmi les cas non retenus, 72 patients étaient traités par la prégabaline puis par la gabapentine au moment de la survenue de l'effet indésirable.

Une communication envers les professionnels de santé est à prévoir avant la fin de l'année 2018 pour rappeler le bon usage de la prégabaline.

Il serait intéressant de connaître l'indication des prescriptions et caractériser le mésusage indépendamment des données laboratoire.

Le plan d'action de l'ANSM pourra être présenté pour information lors du prochain CTPV.

Nom du dossier		Suivi national de pharmacovigilance du méthylphénidate			
Direction en charge du dossier		Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions			
CRPV en charge du dossier		CRPV de Reims			
Références documentaires					
Rapports et présentations du CRPV de Reims					
Suivi national de pharmacovigilance du méthylphénidate					
Nom commercial	Ritaline®	Ritaline® LP	Concerta® LP	Quasym® LP	Medikinet®
DCI	chlorhydrate de méthylphénidate				
Formes pharmaceutiques	Comprimés 10 mg	Gélules à libération prolongée 10 mg, 20 mg, 30 mg et 40 mg	Comprimés à libération prolongée 18 mg, 36 mg, 54 mg	Gélules à libération modifiée 10 mg, 20 mg, 30 mg	Gélules à libération modifiée 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg
Classe pharmacologique	Psychostimulant				
Procédure d'enregistrement	Nationale	Nationale	Reconnaissance mutuelle	Reconnaissance mutuelle	Décentralisée
Date d'obtention de l'AMM	31/07/1995	05/05/2003	28/03/2003	27/12/2006	18/07/2011
Date de commercialisation en France	19/09/1996	06/07/2005	17/05/2004	14/02/2011	13/05/2015
Titulaire de l'AMM	Novartis	Novartis	Janssen	Shire	MediceArzneimittelPütter GmbH & Co.KG

Génériques

Nom commercial	Méthylphénidate Mylan®	Méthylphénidate Sandoz®
Formes pharmaceutiques	Comprimés à libération prolongée 18 mg, 36 mg, 54 mg	Comprimés à libération prolongée 18 mg, 36 mg, 54 mg
Procédure d'enregistrement	Décentralisée	Décentralisée
Date d'obtention de l'AMM	01/08/2018	10/08/2017
Date de commercialisation en France	26/06/2018	Non disponible

1. Introduction

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

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

En 2013, l'ANSM a mis à disposition des patients et de leur entourage, une brochure informative intitulée « Vous et le traitement du trouble déficit de l'attention / hyperactivité par méthylphénidate » qui a pour but de rappeler les risques liés au méthylphénidate, les modalités de surveillance et les règles de bonne utilisation.

En mai 2017, l'ANSM a publié un rapport intitulé « Méthylphénidate : données d'utilisation et de sécurité d'emploi en France » faisant un état des lieux sur son utilisation et sa sécurité d'emploi en France.

Le suivi national du méthylphénidate a précédemment été présenté lors des Comités Techniques de Pharmacovigilance (CTPV) du 19 décembre 2000, du 07 février 2006, du 28 juin 2011, du 9 octobre 2012, du 8 juillet 2014 et du 22 mars 2016.

2. Méthodes

La présentation porte sur l'analyse des données rapportées du 1^{er} Janvier 2016 au 31 décembre 2017 en ce qui concerne les cas d'effets indésirables français enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) et rapportés aux laboratoires ; et du 1^{er} novembre 2016 au 31 octobre 2017 en ce qui concerne les données internationales (rapports périodiques de sécurité PSUR / PBRER).

3. Résultats et discussion**Chiffres de vente et données d'exposition**

Toutes spécialités de méthylphénidate confondues, ville et hôpital compris, 738 419 boîtes ont été vendues en France en 2016 et 809 225 en 2017 soit une augmentation de 24% depuis le rapport précédent.

Données de pharmacovigilance

Au total, 493 cas (1080 effets indésirables) dont 136 cas graves ont été rapportés en France du 1^{er} janvier 2016 au 31 décembre 2017 :

L'âge moyen des patients est de 20,8 +/- 12 ans avec un sex-ratio de 1,8 (H/F).

	2016		2017		2016-2017	
	Nb de cas total	Cas graves	Nb de cas total	Cas graves	Nb de cas total	Cas graves
Cas laboratoires	173	18	132	15	305	33
Cas BNPV	100	56	88	47	188	103
Total	273	74	220	62	493	136

Les classes organes (SOC du dictionnaire MedDRA) les plus représentés sont « lésions, intoxications et complications d'interventions » (n= 322 ; 30%), « affections psychiatriques » (n= 192 ; 18%), affections du système nerveux » (n= 98 ; 9%), « troubles généraux et anomalies au site d'administration » (n= 98 ; 9%), « affections de la peau et du tissu sous-cutané » (n= 55 ; 5%).

Utilisation hors AMM en France

Le nombre de cas hors-AMM augmente compte tenu d'une utilisation croissante chez l'adulte. Il faut noter que certains pays européens ont autorisé l'utilisation du méthylphénidate en initiation dans le TDAH de l'adulte. Sur cette période, 38% des cas concernent des adultes (plus de 18 ans) et 0.8% des cas concernent des enfants de moins de 6 ans. Le nombre de cas rapportés chez les moins de 6 ans diminue. Le rapport de l'ANSM publié en juillet 2017 indiquait que 20% des utilisateurs prévalent avaient plus de 18 ans (4 032 jeunes de 18 à 29 ans et 5 472 adultes de plus de 30 ans) en 2014.

Des doses de 90 mg/jour ont été prescrites chez 3 patients (dose maximale de l'AMM 60 mg/j).

Cinq cas de décès chez des adultes ont été rapportés sur la période, en particulier dans le cadre d'un mésusage du méthylphénidate par voie intraveineuse dans 4 cas.

Toxicité cardiovasculaire

Le CRPV rapporteur n'a pas observé de nouveau signal sur la toxicité cardiaque du méthylphénidate. Dans la littérature, un article de Montastruc (Montastruc F *et al.* Cardiovascular safety of methylphenidate should also be considered in adults. *BMJ* 2016) rappelle les données sur le risque cardiovasculaire. Une méta-analyse de Liu (Liu H *et al.* Association of ADHD medications with the risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2018) ne met pas en évidence de relation statistiquement significative entre la prise de méthylphénidate et le risque d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus du myocarde et de décès toute cause confondue, cependant un risque très modeste de mort subite et d'arythmie ne peut être exclu. L'auteur préconise un suivi de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle régulier, ce qui est recommandé dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

Enfin, une méta-analyse de Liang (Liang EF *et al.* The Effect of Methylphenidate and Atomoxetine on Heart Rate and Systolic Blood Pressure in Young People and Adults with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Int J Environ Res Public Health* 2018) confirme une augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle après traitement par le méthylphénidate.

Utilisation pendant la grossesse

Aucun cas n'a été rapporté chez la femme enceinte sur la période de suivi. Une observation a été notifiée après cette période rapportant une malformation cardiaque fœtale chez une femme enceinte traitée par Ritaline®, la paroxétine, la sertraline et l'acide tiaprofénique. Aucun lien ne peut être établi avec le méthylphénidate compte tenu des traitements concomitants.

Le RCP indique que le méthylphénidate ne doit pas être prescrit chez la femme enceinte. Cependant, l'exposition croissante chez l'adulte suggère un risque d'exposition pendant la grossesse compte tenu de l'augmentation des femmes en âge de procréer exposées. Le rapporteur européen a demandé une revue de l'ensemble des données sur l'exposition de la femme enceinte au méthylphénidate.

4. Conclusions et proposition du rapporteur

Les données de pharmacovigilance sur la période ne mettent pas en évidence de nouveaux risques.

Comme déjà noté, l'utilisation chez l'adulte en France hors AMM se banalise avec un risque potentiellement majoré d'exposition au cours de la grossesse. Les études à long terme sont toujours attendues. La toxicité cardiaque long terme est mal connue, le risque de troubles du rythme, en particulier, ne peut être exclu.

Le CRPV rapporteur demande la mise en place d'un bilan cardiovasculaire comprenant un électrocardiogramme (ECG) avant la mise sous traitement. Avant son utilisation chez l'adulte, hors AMM, la mise en place d'un bilan cardiovasculaire comprenant un ECG et une échographie serait nécessaire. Le CRPV propose la poursuite du suivi avec une périodicité triennale.

5. Discussion et conclusion du Comité Technique

La discussion a principalement porté sur l'utilisation hors AMM et l'initiation de traitement chez des patients adultes atteints de TDAH. Cette problématique s'inscrit dans le cadre d'une forte pression européenne, certains pays ayant récemment autorisé l'initiation d'un traitement dans le TDAH de l'adulte. Sur la base des données présentées, le CTPV a conclu à la nécessité :

- D'envisager à nouveau une extension encadrée de l'AMM en initiation dans le traitement du TDAH de l'adulte en prenant les différents risques potentiels du méthylphénidate et notamment celui de la dépendance,
- De poursuivre le suivi avec une présentation en CTPV tous les 3 ans, en l'absence de nouveaux éléments.

Nom du dossier	Enquête nationale de pharmacovigilance relative à l'acétate de cyprotérone et risque de méningiome
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, orl, allergologie
CRPV en charge du dossier	CRPV de Fernand-Widal
Horaire de passage	11H05
La méthodologie de l'enquête nationale de pharmacovigilance relative à l'acétate de cyprotérone et risque de méningiome a été rediscutée au cours de ce CTPV.	

Nom du dossier	Suivi national de pharmacovigilance d'ELIQUIS® (Apixaban)
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, orl, allergologie
CRPV en charge du dossier	CRPV de PARIS-HEGP
Horaire de passage	13H30
Références documentaires	
Rapport et présentation du CRPV de PARIS-HEGP	
Suivi national de pharmacovigilance / 7ème présentation du Suivi et 6ème Rapport	
1. Introduction	
Eliquis® (apixaban) est un anticoagulant actif par voie orale, inhibiteur direct du facteur X. 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 en France depuis juillet 2012. Une extension	

d'AMM dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique dans la fibrillation atriale non valvulaire a été accordée le 19/11/2012 puis une nouvelle extension d'AMM a été obtenue le 28/07/2014 dans le traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire et dans la prévention de leurs récurrences.

Contexte

Ce 6^{ème} rapport constitue la 7^{ème} présentation du suivi de Pharmacovigilance de Eliquis® et présente une analyse des cas d'effets indésirables hors effets hémorragiques et thrombotiques, avec un focus sur 4 classes Organes (Peau, Rein, Foie, Hématologie). A noter que le suivi national de Pharmacovigilance des autres anticoagulants oraux directs (dabigatran et rivaroxaban) a été clos suite à une 8^{ème} présentation au CTPV de juin 2017.

2. Matériels et méthode

Cette analyse porte sur les cas notifiés spontanément aux centres régionaux de pharmacovigilance et au laboratoire du 01/03/2017 au 30/06/2018, soit sur une période de 16 mois.

Les laboratoires Bristol Myers Squibb ont adressé mensuellement au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Paris-HEGP une copie des fiches au format CIOMS de tous les cas (graves et non graves, hors essais cliniques) déclarés sur le territoire français et de leur mise à jour, un tableau au format Excel® des cas initiaux du mois.

Le CRPV a interrogé la base nationale de pharmacovigilance (le 29/08/2018) avec apixaban en médicament « suspect », « interaction » et « grossesse » permettant de répertorier l'intégralité des cas enregistrés.

Les cas ayant un effet hémorragique ou thrombotique ont été exclus. Tous les autres cas graves et non graves ont été lus afin de ne garder que les cas rentrant dans le champ de ce rapport, à savoir effets hépatiques, effets hématologiques, effets cutanés et effets rénaux. Mais d'autres cas d'intérêt seront également présentés, du fait de leur caractère inattendu. Tous les cas (graves et non graves) ont été revus et certains cas non graves ont été considérés d'intérêt et figurent ainsi dans ce suivi.

3. Résultats

216 cas déclarés entre le 01/03/2017 et le 30/06/2018 sont retenus et présentés.

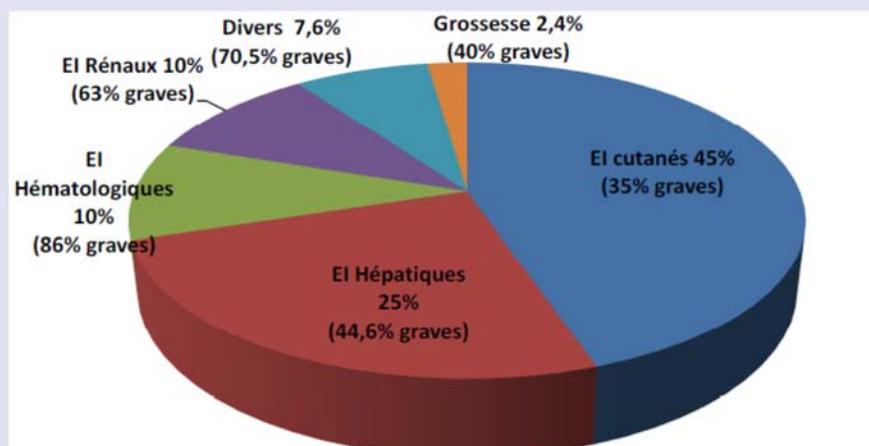
La population est en majorité féminine (sex ratio H/F 0.67), les patients sont âgés en moyenne de 74.6 ans (médiane 77 ans).

Les effets indésirables sont répartis comme suit : 98 effets cutanés, 56 effets hépatiques, 22 effets hématologiques, 22 effets rénaux, 17 effets autres (divers) et 5 cas Grossesse (dans 4 cas, deux classe-organes sont concernées (foie et peau n=2 ; Foie et Hémato n=1 et rein et hémato n=1).

Aucun effet indésirable pulmonaire inattendu (en l'occurrence les pneumopathies interstitielles) n'est retenu, tous les cas de ce suivi ayant été exclus (autre étiologie retenue).

La répartition des cas graves au sein de ces classes organes est hétérogène, avec aux deux extrêmes une très large majorité (86%) de cas graves pour les effets hématologiques et seulement 35% de cas graves pour les effets cutanés.

Figure 1 : Répartition des classes organes et leur gravité



17 autres cas d'intérêt ont été répartis comme suit : 6 effets digestifs, 4 effets cardiaques, 3 pancréatites, 3 effets neurologiques et une hyperkaliémie avec HTA.

L'analyse des cas ne permet pas de mettre en évidence de nouveaux signaux.

A noter concernant les effets cutanés :

- afin que les données du résumé des caractéristiques soient justes, il serait bien de mettre la mention de prurit dans les Affections de la peau et du tissu sous-cutané
- la survenue de vascularite reste à suivre et à évaluer avec les données globales. Un récapitulatif de tous les cas français depuis le début du suivi a été fait (à partir de la base de données Vigilyze®) (cf discussion) On retrouve 16 cas au total avec un seul cas avec une causalité « forte » (on dispose à la fois d'une biopsie cutanée avec un bilan étiologique négatif et une évolution favorable à l'arrêt du seul apixaban).

4. Discussion

Ce rapport rédigé après analyse des données françaises d'apixaban (période mars 2017-juin 2018), uniquement sur les effets non-hémorragiques et non-thrombotiques, ne permet pas de mettre en évidence d'effet indésirable inattendu.

La discussion a porté essentiellement sur deux points : les vascularites et les problèmes de codages des cas et de leur qualité.

- Les vascularites : avec les données disponibles, on ne peut proposer l'ajout de cet effet indésirable, les cas présentent des facteurs confondants : patients âgés, survenue dans un contexte infectieux, traitements associés.... Il est donc difficile de conclure actuellement, cet effet doit continuer à être suivi.

- Le problème de la qualité des cas :

1/ concernant les cas des CRPV, de nombreux cas d'effets hépatiques ont dû être recodés et certains effets graves (fibrose pulmonaire) n'avaient pas de critère de gravité ;

2/ concernant les cas du Laboratoire : des cas sont enregistrés alors qu'il ne s'agit pas de déclarations mais de questions ; enfin, la qualité de l'information dans les cas de BMS laisse à désirer (peu informatifs, peu renseignés); ces points ont été vus par le rapporteur directement avec le laboratoire.

Il est envisagé de faire remonter ce problème à la direction de l'inspection.

5. Conclusion et perspectives

Après sept présentations du suivi d'apixaban, commercialisé depuis près de 7 ans, le CRPV a demandé la clôture du suivi national de Pharmacovigilance.

Les membres du CTPV ont voté à l'unanimité la clôture de l'enquête.

Le problème de la qualité des cas BMS sera signalé à la direction de l'inspection.

Nom du dossier	Présentation de la procédure enquête nationale de pharmacovigilance
Direction en charge du dossier	Direction de la surveillance
Horaire de passage	14H00
<p>La nouvelle procédure « enquête nationale de pharmacovigilance » a été présentée aux CRPV et est désormais en application.</p>	

Nom du dossier	Tour de table des cas marquants
Direction en charge du dossier	Direction de la surveillance