

CT01201706
08/06/2017
Direction de la Surveillance
Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance
Dr. Patrick Maison

Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT01201706

Séance du mardi 6 Juin 2017 de 09h30 à 18h00 en salles 1&2

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Kamel MASMOUDI	Membre		X
Valérie GRAS	Suppléante	X	
Pascale LAINE-CESSAC	Membre	X	
Siamak DAVANI	Membre		X
Marie-Blanche VALNET RABIER	Suppléante	X	
Antoine PARIENTE	Membre		X
Françoise HARAMBURU	Suppléante	X	
Dominique KOWALSKI	Membre	X	
Loyal EL ARIDI	Suppléante		X
Antoine COQUEREL	Membre		X
Sophie FEDRIZZI	Suppléante	X	
Marie ZENUT	Membre		X
Chouki CHENAF	Suppléant	X	
Anne DAUTRICHE	Membre	X	
Aurélie GRANDVUILLEMIN	Membre/Suppléante de la présidente	X	
Michel MALLARET	Membre		X
Marion LEPELLEY	Suppléante	X	
Régis BORDET	Membre		X
Sophie GAUTIER	Suppléante	X	
Marie-Laure LAROCHE	Membre		X
Hélène GENIAUX	Suppléante	X	
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	
Pierre GILLET	Membre		X
Lucie JAVOT	Suppléante	X	
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	
Marion ALLOUCHERY	Suppléante	X	
Thierry TRENQUE	Membre		X

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Brahim AZZOUZ	Suppléant	X	
Éric BELLISSANT	Membre		X
Elisabeth POLARD	Suppléante	X	
Nathalie GUILLEMANT-MASSY	Membre	X	
Marine AROUX	Suppléante		X
Marie Noëlle BEYENS	Membre	X	
Florelle BELLET	Suppléante		X
Martine TEBACHER-ALT	Membre	X	
Jean-Louis MONTASTRUC	Membre	X	
Florence MOULIS	Suppléante		X
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	X	
Hervé LE LOUET	Membre		X
Laure THOMAS	Suppléante	X	
Agnès LILLO LE LOUET	Membre	X	
Faustine VIDIL	Suppléante	X	
Pirayeh DUFOUR-LAMARTINIE	Membre		X
Sixtine GINISTY	Suppléante	X	
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Membre	X	
Michel BIOUR	Membre	X	
Joëlle MICHOT	Suppléante	X	
Jean-Marc TRELUYER	Membre		X
Laurent CHOUCHANA	Suppléant	X	
Françoise BAVOUX	Suppléante	X	
Laurence MOACHON	Suppléante	X	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
Patrick MAISON	Directeur	X	
Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance			
Claire FERARD	Chef de pôle	X	
Christelle DESITTER	Coordonnateur des réseaux de vigilance	X	
Emilie VITTAZ	Coordonnateur des réseaux de vigilance	X	
Christine LAGUIDE	Attaché pilotage des réseaux	X	
Béatrice POROKHOV	Evaluateur	X	
Anne TAILLANDIER	Stagiaire	X	
Pôle Plateforme de réception et d'orientation des signaux			
Irène BIDAULT	Evaluateur	X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, TRANSPLANTATION, NEPHROLOGIE, Des PRODUITS DE THERAPIE CELLULAIRE, TISSUS ET PRODUITS SANGUINS LABILES			
Produits en Hématologie, Transplantation, Néphrologie, MDS			
Marc MARTIN	Chef d'équipe Produits	X	
Céline CHARTIER	Evaluateur	X	
Produits en Oncologie Solide			
Produits en Hémovigilance, PSL, Thérapie Cellulaire, Radiopharmaceutiques			
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE			
Jean-Michel RACE	Directeur	X	
Produits Cardiovasculaire, Thrombose, Métabolisme, Rhumatologie, Stomatologie			
Mouna ABANE	Evaluateur	X	
Alice ARIBAUD	Evaluateur	X	
Amélie LEGRAND	Stagiaire	X	
Produits en Endocrinologie, Gynécologie, Urologie, CRL, Pneumologie, Allergologie			
Isabelle YOLDJIAN	Chef d'équipe Produits	X	
Pauline DAYANI	Evaluateur	X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS			
Nathalie RICHARD	Directeur adjoint	X	
Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie			
Catherine DEGUINES	Chef d'équipe Produits	X	
Laura ANDREOLI	Evaluateur	X	
Carine CONDY	Evaluateur	X	
Produits Antalgie, Anti –Inflammatoire non stéroïdiens, Ophtalmologie et médicaments de l'addiction au tabac			
Marie-Caroline PESQUIDOUS	Evaluateur	X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES			
Produits en Dermatologie, hépato-gastroentérologie et Maladies métaboliques rares			
Alexandre STOEHR	Evaluateur	X	
Produits Vaccins, Antifongiques et Antiparasitaire			
Ophélie BROCA	Evaluateur	X	

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été déclarée, ni retenue au cours de la séance du Comité technique de pharmacovigilance du 06 juin 2017.

Sujets abordés	Avis EU nécessaire avant publication
<p><u>1. Introduction</u></p> <p>Adoption du CR du 9 mai 2017 CT012017053</p>	<p>Pour adoption</p>
<p><u>2. Dossiers Produits – Substances (National)</u></p> <p>2.1 Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité LEMTRADA® (alemtuzumab)</p> <p>2.2 Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité GILENYA® (fingolimod)</p> <p>2.3 Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité IMBRUVICA® (ibrutinib)</p> <p>2.4 Suivis nationaux de pharmacovigilance des Anticoagulants Oraux Directs (AOD) : Apixaban (ELIQUIS®), Rivaroxaban (XARELTO®), Dabigatran (PRADAXA®)</p>	<p>Pour avis</p> <p>Pour avis</p> <p>Pour avis</p> <p>Pour avis</p> <p>non</p>
<p><u>3. Tour de Table & questions diverses</u></p>	

Déroulement de la séance

Adoption du CR du CTPV du 9 mai 2017

Direction en charge du dossier	Direction de la Surveillance
Horaire de passage	9h30 à 10h00

Le compte-rendu du 9 mai 2017 a été adopté à l'exception des dossiers suivants :

- Point d'information AINS et risque infectieux
- Point d'information sur les vasoconstricteurs

Un complément d'information sera apporté et soumis à adoption au CTPV du 4 juillet 2017.

Nom du dossier	Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité LEMTRADA® (alemtuzumab)
Direction en charge du dossier	Direction NEURHO
CRPV en charge du dossier	CRPV de Dijon

Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité LEMTRADA® (alemtuzumab)

Rapport du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV de Dijon)

1. Introduction

	PRINCEPS
Nom commercial	LEMTRADA® 12 mg solution à diluer pour perfusion
DCI	alemtuzumab
Excipients	Phosphate disodiquedihydraté (E339) Sel d'EDTA disodiquedihydraté Chlorure de potassium (E508) Dihydrogénophosphate de potassium (E340) Polysorbate 80 (E433) Chlorure de sodium Eau pour préparations injectables
Formepharmaeutique et dosage	Voie d'administration intraveineuse (IV) Flacon à usage unique contenant 12 mg d'alemtuzumab dans 1,2 ml (10 mg/ml)
Classepharmacologique	Immunosuppresseurs sélectifs Code ATC L04AA34
Indications	Traitement chez les patients adultes atteints d'une forme active de sclérose en plaques rémittente (SEP-RR) définie par des paramètres cliniques ou IRM
Condition de prescription et de délivrance (France)	LISTE I Médicament réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée aux spécialistes en neurologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Procédured'enregistrement	Procédure d'enregistrement européenne centralisée Pays rapporteur : Danemark Pays co-rapporteur : Suède
Titulaire d'AMM/ Exploitant	Genzyme Therapeutics Ltd
Date d'obtention de l'AMM	12/03/2013
Date de commercialisation en France	05/10/2016
Pays commercialisant la spécialité	Au 12/09/2016, Lemtrada® est approuvé dans 62 pays (Europe, Norvège, Islande, Liechtenstein, Canada, Australie, Mexique, Brésil, Guatemala, Argentine, Chili, Pérou, Corée du Sud, Israël, Costa Rica, Etats-Unis, Suisse, Serbie, Liban, Monténégro, Equateur, République Dominicaine, Honduras, Colombie, Hong Kong, Nouvelle Zélande, Russie, Uruguay, Emirats Arabes Unis, Panama, Malaisie, Singapour, Koweït, Venezuela, Macédoine et Bosnie-Herzégovine)

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal antilymphocytaire commercialisé dès 2001 dans l'indication de leucémie lymphoïde chronique à cellules B (MABCAMPATH®). Le 12/09/2013, il a été autorisé selon une procédure européenne centralisée sous un autre nom commercial : LEMTRADA®, dans la sclérose en plaques récurrente-rémittente (SEP). En France, Lemtrada® est commercialisé depuis le 05/10/2016. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été accompagnée de la mise en place d'un plan de gestion des risques (PGR) européen et d'un suivi national de pharmacovigilance en France en raison du profil de risque à surveiller (réactions à la perfusion, troubles auto-immuns, infections graves, malignité) et d'un schéma d'administration particulier (2 cycles de 5 et 3 perfusions à un an d'intervalle) avec une surveillance de 48 mois. Ce rapport est le premier du suivi national de LEMTRADA® et couvre la période du 1^{er} décembre 2013 au 31 mars 2017.

2. Méthode

L'analyse a été faite à partir des cas graves et des cas non graves envoyés par le laboratoire Genzyme entre le 01/12/2013 et le 31/03/2017 et des cas graves et non graves enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) sur la même période. Un tri manuel a été effectué afin d'exclure les cas pour lesquels l'alemtuzumab était utilisé dans une autre indication que la SEP. L'estimation du taux de notification spontanée

a utilisé les données d'exposition fournies par la firme. Une recherche bibliographique a été réalisée le 20/04/2017 à partir des bases de données Micromedex®, Martindale et PubMed. Les rapports périodiques de sécurité (PBRER/PSUR) sur la période du 12/09/2013 au 12/09/2016 ont également été consultés.

3. Résultats et discussion

Les données de ce premier rapport du suivi national de LEMTRADA® sont basées sur l'analyse de 163 cas inclus dont 76 cas graves (47%) survenus chez des patients (82% de femmes) âgés de 37 ans ± 9 ans. Ces 163 cas regroupaient 367 effets indésirables dont 194 graves (53%). Le profil d'effets indésirables analysés correspond globalement aux effets listés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et plus particulièrement surveillés par le PGR. Les effets indésirables sont majoritairement représentés par les réactions en relation avec la perfusion (n=91), regroupant 182 effets indésirables (notamment cutanés) soit 50% de l'ensemble des effets, parmi lesquels 46% sont graves; les infections graves (n=10) regroupant 12 effets graves; les troubles auto-immuns et en particulier les atteintes endocriniennes thyroïdiennes (n=6) dont 3 maladies de Basedow (délai d'apparition entre 12 et 36 mois).

Toutefois, des effets indésirables inattendus vasculaires (dissection carotidienne avec accident vasculaire cérébral, céphalées en coup de tonnerre avec hypertension, infarctus, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde), hépatiques de profil principalement cytolytique et pulmonaires (hémorragie alvéolaire sans néphropathie) ont aussi été notifiés.

Enfin, quatre cas de mise en jeu du pronostic vital ont été rapportés (un cas de poussée de SEP, un cas issu de la littérature d'AVC ischémique avec dissection carotidienne, 2 cas de réactions à la perfusion). Aucun cas de décès n'a été signalé sur la période couverte par ce rapport.

4. Conclusion et propositions du rapporteur

Le profil des effets indésirables analysés dans ce premier rapport est globalement conforme aux effets attendus pour LEMTRADA®. Toutefois, plusieurs effets de nature vasculaire, hépatique et pulmonaire attirent plus particulièrement l'attention par leur caractère inattendu. Au vu de ces données, le rapporteur propose une poursuite du suivi national avec une attention particulière pour les effets vasculaires, hépatiques et pulmonaires. La poursuite de ce suivi est aussi justifiée par le risque de survenue d'effets indésirables pouvant apparaître plusieurs années après le traitement (troubles auto-immuns). Une demande à la firme de revue cumulative des PSUR pour les atteintes hépatiques et les hémorragies alvéolaires est proposée. Le rapporteur suggère aussi une modification du RCP avec ajout à la rubrique 4.3 des contre-indications : infections générales évolutives et patients ayant un risque accru d'infections opportunistes, en particulier les patients immunodéprimés.

5. Discussion et conclusion du Comité Technique de Pharmacovigilance

Suite à la présentation des résultats du suivi national de pharmacovigilance de LEMTRADA® (alemtuzumab) par le CRPV, le CTPV a confirmé la proposition du CRPV rapporteur visant à poursuivre le suivi national de pharmacovigilance, au vu des effets indésirables inattendus pouvant constituer des signaux potentiels.

La direction produit en charge de LEMTRADA® suit les propositions et conclusions du rapporteur et fera remonter les observations du CTPV dans le cadre du prochain PSUR (septembre 2017, Danemark rapporteur). Un prochain rapport d'étape sera fait dans 18 mois.

La direction produit, en collaboration avec le CRPV, la direction de la surveillance et en fonction des résultats du PSUR, fera une proposition de modification du RCP pour l'ajout en 4.3 « Contre-indications » d'un libellé concernant les infections générales évolutives et conservera l'idée du CRPV de préciser la catégorie de population touchée (population fragile, patients immunodéprimés).

Il a été discuté que le CRPV pouvait se rapprocher de neurologues afin d'obtenir plus d'informations sur le suivi au long cours et les sensibiliser à la notification des effets indésirables à long terme.

6. Conclusions du Comité technique de pharmacovigilance

Le comité technique a approuvé les propositions de l'expert CRPV rapporteur :

- Le comité a voté à l'unanimité la poursuite du suivi national de pharmacovigilance de cette spécialité
- Le comité a approuvé la proposition de demander au laboratoire, dans le cadre de l'évaluation du PSUR, une revue cumulative des cas d'hémorragies alvéolaires et cas d'effets hépatiques.
- Une proposition de libellé sera faite par la direction produit, en collaboration avec le CRPV et la direction de la surveillance afin de modifier le RCP en 4.3 « Contre-indications » en fonction des données internationales reçues dans le PSUR.

Nom du dossier	Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité GILENYA® (fingolimod)	
Dossier Produit – Substance (Europe)		
Direction en charge du dossier	Direction NEURHO	
CRPV en charge du dossier	CRPV de Nice	
Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité GILENYA® (fingolimod)		
Rapport du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV de Nice)- Analyse des données de sécurité - 2eme rapport		

Nom commercial	GILENYA®
DCI	Fingolimod
Forme pharmaceutique	Gélule
Classe pharmacologique	Agent immunosuppresseur sélectif, classe ATC: L04AA27
Procédure d'enregistrement	Procédure centralisée
Date d'AMM	17 Mars 2011
Date de commercialisation	16 décembre 2011
Titulaire de l'AMM	Laboratoires Novartis
Indication	Gilenya est indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente.

1-Introduction

Le fingolimod, commercialisé par les laboratoires Novartis sous le nom de GILENYA®, est le premier médicament autorisé par voie orale dans le traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente. C'est un médicament immunosuppresseur qui présente une action sur les récepteurs à la sphingosine. Ce médicament a obtenu en mars 2011 une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne selon une procédure centralisée, dans laquelle la France est rapporteur. Cette autorisation est assortie d'un Plan de Gestion des Risques (PGR) européen, et en France, d'un suivi national de pharmacovigilance, placé sous la responsabilité du Centre Régional de Pharmacovigilance de Nice. Ce dernier a déjà présenté en 2012 le profil de sécurité connu pour ce médicament, ainsi que les données disponibles depuis sa mise à disposition, en mars 2011 sous forme d'Autorisation Temporaire d'Autorisation (ATU) nominative et depuis sa commercialisation en France en décembre 2011. Ce second rapport présente une synthèse des données actualisées de 2011 à 2017 pour GILENYA®.

2-Méthode

Les données de pharmacovigilance évaluées sont issues d'une analyse de la littérature, des données du dernier rapport périodique de sécurité (PSUR) (29/02/2015 au 28/02/2016), des notifications enregistrées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) et des cas marquants, des notifications transmises par le Laboratoire Novartis (graves et non graves) entre le 17/03/2011 et le 28/02/2017. Les notifications « doublons » entre les cas de la BNPV et ceux du laboratoire ont été recherchées et retirées de l'évaluation.

3-Résultats et discussion

Le nombre total de cas rapportés sur la période est de 2 135 cas (dont 777 graves) totalisant 4 332 effets indésirables.

La moyenne d'âge des patients concernés était de 41 ans avec une grande prédominance féminine attendue de par la maladie sous-jacente.

Trois cas de décès sont rapportés. Le profil d'effets indésirables du fingolimod (GILENYA®) qui ressort des données évaluées dans ce suivi national est globalement superposable aux informations déjà connues avec, pour l'essentiel :

- o Une toxicité hématologique attendue secondaire au mécanisme d'action du fingolimod, qui se traduit en grande majorité par des lymphopénies par inhibition de leur mise en circulation. Des cas de thrombopénies et de leucopénies sont également identifiés.
- o Des infections herpétiques, respiratoires et urinaires essentiellement, attendues également selon le profil de risque du médicament. Cinq cas de LEMP sont rapportés (infection à JCV décrite dans le RCP). Deux cas de tuberculoses qui nécessitent d'être étayés par les données internationales.
- o Des cas de poussées atypiques de SEP pour lesquelles une interrogation persiste s'il s'agit d'une évolution de la maladie, d'un effet paradoxal, d'un effet rebond. Une évaluation européenne des

poussées pseudo tumorales va être effectuée. Une évaluation européenne de l'effet rebond est également en cours d'évaluation. Plusieurs cas de convulsions sont également rapportés dont le lien avec le fingolimod est soulevé. Il s'agit d'un risque important potentiel surveillé au niveau européen.

- o Une toxicité cardiaque qui se manifeste essentiellement par des bradycardies et des blocs auriculo-ventriculaires lors de l'administration de la première dose. Quelques cas rapportent des effets retardés qui sont particulièrement surveillés mais pas de cas préoccupant dans ce suivi national. Une analyse des cas de mort subite et d'arythmie ventriculaire est en cours d'évaluation au niveau européen. Il est à noter qu'aucun cas d'arythmie ventriculaire polymorphe ni de mort subite n'a été retrouvé au niveau national.
- o Des affections cutanées et digestives attendues et généralement sans gravité.
- o Des œdèmes maculaires également bien décrits et pour la plupart avec résolution à l'arrêt du traitement.
- o Plusieurs cas de cancers, principalement cutanés avec des carcinomes basocellulaires (déjà décrits) et quelques cas de mélanomes qui devraient prochainement être ajoutés dans le RCP. Les données internationales vont être analysées concernant les cas de lymphome T, régressifs à l'arrêt et d'infections d'évolution maligne à papillomavirus
- o Une toxicité hépatique (cytolyse et cholestase) bien décrite et d'évolution généralement favorable ; une modification du RCP semble cependant nécessaire afin d'améliorer la lisibilité à destination des praticiens.
- o Des effets vasculaires se manifestant surtout par des hypertensions artérielles (décrits et précisés dans le RCP).
- o Quelques cas de myalgies et d'arthrites sans critère de gravité mais dont la chronologie est compatible et qui nécessitent une évaluation des données internationales.
- o Quelques cas de perturbations du cycle menstruel, d'hypothyroïdies, de troubles dentaires nécessitant une évaluation complémentaires par les données internationales.
- o Une interrogation quant à un risque tératogène avec quelques cas de malformations (dont 2 cardiaques) sur un total de 74 grossesses.

4-Conclusion du rapporteur

GILENYA® est commercialisé en France depuis 6 ans ; son profil de tolérance est bien connu et les risques majeurs sont décrits dans le RCP. L'analyse de l'ensemble des effets indésirables sur la période étudiée correspond à ce qui est déjà connu pour le fingolimod, et n'a pas identifié de signal majeur de pharmacovigilance. De nouvelles informations ont été identifiées et sont en cours d'ajout dans le RCP telles que thrombopénie et mélanome. Des informations complémentaires vont être demandées concernant un risque éventuel de tuberculose, d'hypothyroïdie, de perturbation du cycle menstruel, de myalgie et d'arthralgie, de lymphome T cutané, d'infection à papillomavirus d'évolution maligne. Il persiste des interrogations quant à un lien entre fingolimod et atteintes neurologiques, notamment poussées atypiques (pseudo-tumorales) et convulsions qui ont déjà fait l'objet d'une évaluation européenne et seront à nouveau évaluées. Le risque tératogène est toujours surveillé et devrait être analysé par un expert de l'ANSM.

Cette spécialité continue d'être suivie et surveillée au niveau européen (France rapporteur). A l'issue de l'ensemble de ces informations, en l'absence de signal majeur au niveau national, il est proposé de fermer ce suivi national.

5-Discussion et conclusion du Comité technique de pharmacovigilance

La clôture du suivi a été approuvée à l'unanimité moins une voix. Le CTPV approuve les propositions du rapporteur (la clôture de ce suivi national de pharmacovigilance n'empêche pas la poursuite de la surveillance de ce médicament dans le cadre de la pharmacovigilance classique basée sur la notification spontanée).

Les points évoqués ci-dessus seront transmis au niveau européen dans le cadre du prochain PSUR (rapport pour le 31 juillet 2017), sous réserve de données internationales permettant d'appuyer les demandes. Un retour sera fait sur les différents points soulevés au niveau européen après l'avis du PRAC (Pharmacovigilance RiskAssessment Committee, Septembre 2017).

Nom du dossier	Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité IMBRUVICA® (ibrutinib)
Dossier Produit – Substance (National)	
Direction en charge du dossier	Direction ONCOH
CRPV en charge du dossier	CRPV de Poitiers
Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité IMBRUVICA® (ibrutinib)	
Rapport du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV de Poitiers)	

1-Introduction

Nom commercial	IMBRUVICA®
DCI	ibrutinib
Forme pharmaceutique et dosage	Gélule de 140mg
Classe pharmacologique	Antinéoplasique, inhibiteur de protéines kinases ATCL01XE27
Indications	<ul style="list-style-type: none"> • En monothérapie chez les patients adultes atteints d'un Lymphome du manteau en rechute ou réfractaire • En monothérapie chez les patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités • En monothérapie ou en association à la bendamustine et au rituximab, chez les patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur • En monothérapie chez les patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström (MW) ayant reçu au moins un traitement antérieur ou en 1^{ère} intention chez les patients pour lesquels une immuno-chimiothérapie n'est pas adaptée
Condition de prescription et de délivrance (France)	<ul style="list-style-type: none"> • Liste I • Médicament à prescription hospitalière • Prescription réservée aux médecins compétents en maladies du sang et aux spécialistes en hématologie • Médicament nécessitant une surveillance pendant le traitement
Procédure d'enregistrement	Procédure centralisée Rapporteur : Suède
Titulaire d'AMM/Exploitant	JANSSEN-CILAG
Date d'obtention de l'AMM	21/10/2014
Date de commercialisation en France	21/11/2014
Pays commercialisant les spécialités	L'ibrutinib est commercialisé dans 79 pays: USA, Albanie, Algérie, Argentine, Aruba, Australie, Bahreïn, Bolivie, Bosnie, Brésil, Canada, Chili, Chine, Colombie, Costa Rica, Curaçao, République Dominicaine, Equateur, Egypte, Salvador, UE, Guatemala, Honduras, Hong Kong, Inde, Indonésie, Israël, Jamaïque, Japon, Jordanie, Kazakhstan, Koweït, Corée, Liban, Macao, Malaisie, Mexico, Monténégro, Maroc, Nouvelle Zélande, Nicaragua, Oman, Palestine, Panama, Paraguay, Pérou, Philippines, Russie, Arabie Saoudite, Serbie, Singapour, Afrique du Sud, Suisse, Taiwan, Thaïlande, Trinidad et Tobago, Tunisie, Turquie, Ukraine, Emirats Arabes Unis, Uruguay, Vietnam

L'ibrutinib, 1^{er} inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton, a été mis à disposition dès décembre 2013 dans le cadre de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC) en rechute et le lymphome du manteau en rechute, puis commercialisé sous le nom de spécialité IMBRUVICA® à partir de

novembre 2014, avec une extension des indications à la LLC en 1^{ère} ligne et à la maladie de Waldenström. Devant l'émergence d'effets indésirables cardiaques, neurologiques et de cancers secondaires sous IMBRUVICA®, l'ANSM a ouvert le 31/10/2016 un suivi national de pharmacovigilance confié au CRPV de Poitiers, rapporteur de l'ATU.

2-Méthode

Les données de pharmacovigilance évaluées sont issues d'une analyse de l'ensemble des cas graves et non graves notifiés au laboratoire et aux CRPV entre le 21/11/14 et le 30/03/17 (hors ATU), des données issues des 4 premiers rapports périodiques de sécurité (PSUR) (couvrant la période du 21/10/2014 au 12/11/2016) et du dernier Plan de Gestion des Risques (PGR) (version 6.5). Une analyse de la littérature (non exhaustive) jusqu'au 15/05/17 a été réalisée en parallèle.

3-Résultats et Discussion

Le nombre total de cas rapportés sur la période est de 433 cas (dont 75,2% de cas graves) totalisant 900 effets indésirables. Quarante décès sont rapportés au cours de la période. L'âge médian des patients est de 71 ans [20-92]. La majorité était traitée pour une LLC (63,2%).

Le profil d'effets indésirables de l'ibrutinib (Imbruvica®) émergeant des données évaluées dans ce suivi national est le suivant :

- o Les effets indésirables cutanés sont peu connus, la survenue d'un cas de syndrome de Stevens-Johnson au cours du dernier PSUR a conduit à son intégration en section 4.8 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Sept cas d'alopécie sont également décrits avec l'ibrutinib pour seul suspect.
- o Parmi les effets indésirables cardiaques rapportés sous ibrutinib, les troubles du rythme supraventriculaires sont les plus fréquents. Néanmoins, leur prise en charge est variable et complexe devant l'absence de recommandations et la majoration du risque hémorragique lorsque l'ibrutinib est associé aux anticoagulants de type anti-vitamine K (AVK). Ce suivi identifie également quatre cas d'insuffisance cardiaque *de novo* dont un cas d'évolution favorable à l'arrêt du traitement avec normalisation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) suggérant le rôle de l'ibrutinib.
- o Trois cas de dissection artérielle, dont un cas chez un patient sans antécédent cardiovasculaire, interrogent sur la toxicité vasculaire de l'ibrutinib en sus de l'hypertension artérielle décrite avec ce traitement.
- o Les réactivations virales (zona, VHB) non décrites sous ibrutinib doivent être surveillées attentivement.
- o Trente cas de cancer secondaire (hors carcinome basocellulaire) dont 20 cancers solides et 10 cancers hématologiques ont été identifiés au cours de ce suivi. Bien qu'il soit difficile d'établir un lien de causalité formel avec l'ibrutinib, ce risque mérite d'être identifié et décrit dans le RCP.
- o Le risque de LeucoEncéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP) a été récemment ajouté en section 4.4 du RCP. Le risque de neuropathie périphérique (n=8 cas) n'est pas décrit.
- o Des effets indésirables psychiatriques notamment 4 cas de dépression et 2 tentatives de suicide sont rapportés au cours de ce suivi, une analyse cumulative de ces effets apparaît indispensable au cours du prochain PSUR.

4-Conclusions et propositions du rapporteur

Ce premier suivi d'IMBRUVICA® à plus de 2 ans de la commercialisation a identifié plusieurs signaux. Les troubles supraventriculaires sous ibrutinib sont les effets indésirables cardiaques les plus fréquents mais leur prise en charge actuelle, variable et complexe, mérite d'être uniformisée en concertation avec les hématologues et les cardiologues. Il est également proposé l'ajout du risque d'insuffisance cardiaque avec altération de la FEVG à la section 4.8 du RCP. Une mention au sein des rubriques 4.4 et 4.8 du RCP concernant le risque de cancer secondaire hors basocellulaire apparaît également nécessaire. Au vu de l'impact sur la qualité de vie des patients, le risque d'alopécie et de neuropathie périphérique doit être intégré à la section 4.8 du RCP. Les effets indésirables vasculaires (notamment les dissections artérielles) et psychiatriques (dépression, anxiété, insomnie) nécessitent une surveillance attentive. Au vu des risques identifiés, le CRPV de Poitiers propose la poursuite du suivi.

5-Discussion du Comité Technique de Pharmacovigilance

Suite à la présentation des résultats du suivi national de pharmacovigilance de l'ibrutinib par le CRPV, le CTPV a confirmé la proposition du CRPV rapporteur visant à poursuivre ce suivi national de pharmacovigilance.

IMBRUVICA® est enregistré dans le cadre d'une procédure centralisée dont le Royaume Uni a été nommé comme pays rapporteur.

La France, en tant que pays destinataire, peut adresser des commentaires au rapporteur mais le nombre de demandes d'actions par commentaire devra être ciblé. Aussi, l'ANSM a proposé d'envoyer des commentaires en deux temps sur les effets indésirables suivants, dans le cadre des deux prochains PSUR semestriels, en priorisant les mieux documentés et le niveau de gravité, comme suit :

PSUR IMBRUVICA® n°5 (13/11/16 au 12/05/2017 - Rapport d'évaluation préliminaire soumis en octobre 2017):

- + Insuffisance cardiaque, diminution de la FEVG, troubles de la conduction
- + Dissection artérielle¹
- + Neuropathie périphérique

+ Cancers non cutanés et mélanomes²

- PSUR IMBRUVICA® n°6 (13/05/17 au 12/11/2017- Rapport d'évaluation préliminaire soumis en mars 2018) :

+ Alopecie

+ Troubles psychiatriques : insomnie, dépression, anxiété

+ Pneumopathie organisée

+ Réaction d'hypersensibilité (type d'hypersensibilité à définir)

¹ Dissection artérielle : proposer l'ajout d'une mise en garde chez les patients ayant des antécédents d'anévrisme et discuter l'impact de l'ibrutinib sur le remodelage vasculaire (interaction avec le collagène).

² Cancers non cutanés et mélanomes : Le Registre des hémopathies malignes de côte d'Or sera consulté par l'ANSM.

La prise en charge des troubles du rythme supraventriculaires est variable et complexe devant l'absence de recommandations et la majoration du risque hémorragique en association avec les AVK. Le CRPV propose une uniformisation de la prise en charge, en concertation avec les hématologues et les cardiologues.

↳ Il est proposé de mener une réflexion avec les cardiologues/hématologues afin de tenter de définir la prise en charge optimale des troubles supraventriculaires chez les patients traités par l'ibrutinib. Dans le cadre du prochain Groupe de travail sur les interactions médicamenteuses le 19/06/2017, l'interaction ibrutinib/AOD sera abordée et la prise en charge des troubles supraventriculaires en lien avec le risque hémorragique sera discutée avec le cardiologue de ce groupe de travail.

6-Conclusions du Comité Technique de Pharmacovigilance

Suite à la présentation des résultats du suivi national de pharmacovigilance de l'ibrutinib, le CTPV a conclu à la poursuite du suivi national de pharmacovigilance pour l'ibrutinib. Le prochain bilan sera présenté dans un an.

Nom du dossier	Suivis nationaux de pharmacovigilance des Anticoagulants Oraux Directs (AOD) : Apixaban (ELIQUIS®), Rivaroxaban (XARELTO®), Dabigatran (PRADAXA®)
Dossier Produit – Substance (National)	
Direction en charge du dossier	Direction CARDIO
CRPV en charge du dossier	CRPV d'Angers et Paris HEGP
Suivis nationaux de pharmacovigilance des Anticoagulants Oraux Directs (AOD) : Apixaban (ELIQUIS®), Rivaroxaban (XARELTO®), Dabigatran (PRADAXA®)	
Rapports du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV d'Angers et Paris HEGP)	
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	BoehringerIngelheim
SMR (avis du 17/12/2014)	Important

1. Introduction

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.

2. Méthodes

Il s'agit du 8^{ème} bilan de suivi de pharmacovigilance de PRADAXA®, portant sur la période du 01/03/2016 au 28/02/2017. Les données analysées concernent les cas graves, hors hémorragies et thromboses, issus de la notification spontanée.

Les laboratoires Boehringer Ingelheim adressent trimestriellement au CRPV 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.

Par ailleurs, les doublons sont identifiés à partir des données du laboratoire et des CRPV.

Pour ce suivi, tous les cas, hors hémorragies et thromboses, qu'ils soient graves ou non graves, issus des CRPV ou du laboratoire, ont été revus, analysés, codés et enregistrés dans un tableau Excel de 32 colonnes afin de faciliter leur évaluation.

3. Résultats

Au total 129 cas ont été revus, parmi lesquels 53 cas graves ont été retenus pour analyse.

Le sex ratio H/F était de 1.2 et l'âge moyen de 76.5 ans +/- 11.3 ans.

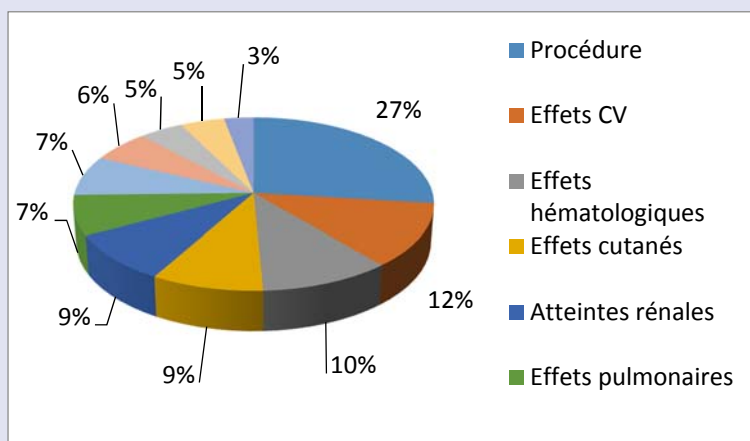
Un autre médicament est suspecté dans 12 cas sur 153 (22.6% des cas).

L'indication de PRADAXA®, est renseignée dans 33 cas sur 53 (62.2% des cas) : il s'agit de la fibrillation auriculaire, flutter ou arythmie dans 30 cas, de TVP dans 2 cas et de chirurgie orthopédique dans 1 cas. On ne peut conclure à la « conformité » de l'indication que pour 4 cas sur 53 en raison des données manquantes (posologie, fonction rénale, ou les deux).

Au total, 8 cas de décès ont été rapportés sur la période concernée (8,5% du total) : 3 sans étiologie, une mort subite, un décès dans un contexte de péritonite, un décès en post-infarctus et deux décès avec des informations plus détaillées disponibles : un décès dans un contexte de choc réfractaire avec défaillance multiviscérale, un autre décès dans un contexte septique avec pronostic vital engagé.

Les effets décrits sont principalement des effets « procédure » (patient bénéficiant de l'antidote) (27%), suivis des effets cardiovasculaires (12%), des effets hématologiques (10%), des effets cutanés (9%), et des atteintes rénales (9%).

Répartition des effets indésirables (n=87) par Classe-organe.



Les effets procédures concernent 19 dossiers enregistrés suite à l'administration de PRADAXA[®], dans un contexte de chirurgie en urgence le plus souvent.

Les effets indésirables hématologiques (7 cas) et pulmonaires (4 cas) sont des effets qui sont listés dans la monographie (anémie, thrombopénie, diminution de l'hématocrite et de l'hémoglobine, bronchospasme)

Parmi les effets cutanés : deux cas de purpura vasculaire où seul PRADAXA[®] est suspecté et un cas de vascularite qui ne font pas partie des événements attendus et ne sont pas documentés dans la monographie.

Par ailleurs, 6 cas d'atteintes rénales ont été rapportés dont un cas dû à une complication tubulaire de l'hématurie macroscopique.

On retrouve aussi divers effets indésirables notamment des atteintes hépatiques, des effets neurologiques et des effets cardiovasculaires. Comme effet inattendu on retrouve également un cas de pancréatite aiguë.

Aucun signal n'a été détecté pour ces cas par manque d'informations et en raison de la présence d'autres médicaments co-suspects.

Ces données de pharmacovigilance issues de la notification spontanée ne permettent pas de proposer une modification de l'information produit. 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

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, n'a jamais été résolue.

Le CRPV rapporteur propose de clore 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 rapports périodiques de sécurité (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 (B01AE07)
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 8^{ème} rapport du suivi national de XARELTO® porte sur l'ensemble des cas spontanés français, graves, issus du laboratoire BAYER et de la base nationale de pharmacovigilance (cas des CRPV) notifiés entre le 01/03/2016 et le 28/02/2017, excluant les effets thromboemboliques et hémorragiques.

Les cas sans patient identifié et les doublons ont été exclus de l'analyse.

Les cas d'effets 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 25/05/2016.

Les utilisations non-conformes (mésusage et erreur) de rivaroxaban ont été évaluées sur l'indication, la posologie prenant en compte l'indication, l'âge du patient et sa fonction rénale, la durée de traitement, les médicaments associés.

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 160 cas qui ont touché majoritairement des femmes (54%), avec un âge moyen de 68.4 +/- 17.9 ans.

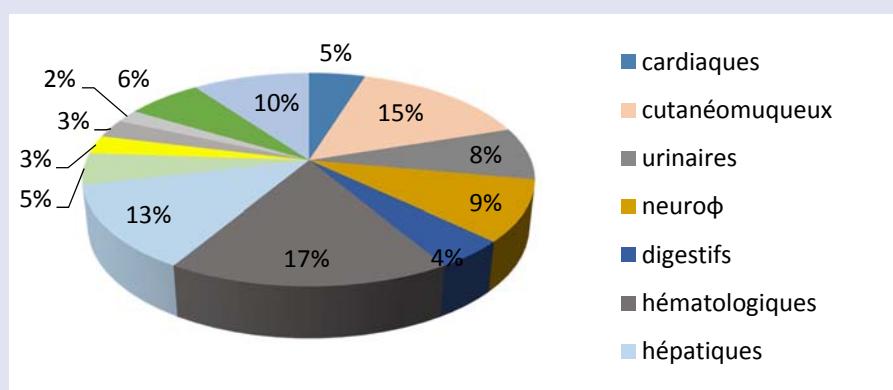
Les indications sont majoritairement médicales (n=123, soit 77%). L'indication chirurgicale représente 1% des cas (n=2), l'indication est inconnue dans 18% des cas (n=29) et hors AMM dans 4% des cas (n=6).

Sur les 160 cas analysés, la non-conformité d'utilisation n'a pu être évaluée que chez 36 patients. Parmi ces patients, 19 (53%) présentaient au moins un critère de non-conformité :

- Indications hors AMM (6 cas)
- Posologie excessive de 25 ou 40 mg (2 cas)
- Surdosage par erreur du patient (1 cas)
- Intoxication médicamenteuse volontaire (3 cas)
- Utilisation au cours de la grossesse (5 cas)
- Posologie 15 mg/j chez un patient à fonction rénale normale pour une FA (1 cas)
- Posologie de 10 mg/j pour une FA (1 cas)

Les EI les plus fréquents sont hématologiques (17%), cutanéomuqueux (15%), hépatobiliaires (12%), neuropsychiatriques (8%) et rénaux (8%).

Répartition des EI par SOC



Parmi les 160 cas, 5 décès ont été rapportés : un cas de décès dans un tableau de pneumopathie infectieuse, un décès dans un tableau d'aggravation d'une insuffisance rénale chronique et d'hépatite sévère, un décès par arrêt cardiaque, un décès dans un tableau infectieux et un décès dans un tableau de défaillance multi viscérale chez un patient en progression de maladie cancéreuse.

Concernant les effets hématologiques, 65% sont des effets rapportés sont attendus, dominés par les anémies sans hémorragie extériorisée (17 cas), les thrombopénies (9 cas) et les thrombocytoses (2 cas). Concernant les effets inattendus il faut signaler 8 neutropénies, 3 anémies hémolytiques, 2 éosinophiles, 1 CIVD et 1 monocytose.

Au niveau des effets indésirables cutanés, trois cas supplémentaires de purpura vasculaire ou vascularite ont été enregistrés portant à 29 le nombre total de vascularites cutanées enregistrées dans la BNPV. Aucun cas n'emporte totalement la conviction en raison d'une informativité souvent insuffisante en termes de suivi évolutif et de diagnostic étiologique. Cependant le nombre de cas devrait confirmer l'alerte lancée il y a quelques années et que la détection automatisée de signaux ne met en évidence que sous le terme préférentiel « vasculitehyalinisante segmentaire ».

Par ailleurs, 1 cas de DRESS (Drug Reaction with eosinophilia and systemic symptoms) a été rapporté avec patch test positif pour le rivaroxaban, portant à 5 le nombre total de syndrome de DRESS enregistré dans la BNPV.

Concernant les effets rénaux, en dehors d'un contexte hémorragique, toutes les insuffisances rénales associées à un traitement par XARELTO® sont inattendues. Dans le présent bilan, 17 insuffisances rénales ont été analysées ainsi qu'un cas de chromaturie (urine orangée) et un cas de polyurie nocturne. Parmi les insuffisances rénales, l'imputabilité chronologique du rivaroxaban est possible dans 10/15 cas.

En ce qui concerne les effets indésirables d'intérêt, les effets musculosquelettiques sont peu représentés dans ce bilan portant exclusivement sur les cas graves par rapport au précédent bilan. On dénombre 3 arthralgies, 3 crampes musculaires et une tendinite. Parmi les effets digestifs, il faut aussi signaler un cas de colite aiguë fébrile survenue au 9^{ème} jour d'un traitement par XARELTO®, pour une TVP.

Concernant les effets pulmonaires on note deux cas de pneumopathie, l'une interstitielle (AN20160934), l'autre organisée (TS20160721) et qui sont associés à un traitement par rivaroxaban et amiodarone.

En ce qui concerne l'utilisation du rivaroxaban au cours de la grossesse, on note : une hypoplasie ventriculaire et un oligoamnios chez l'un des jumeaux d'une grossesse gémellaire, bichoriale, biamniotique, un retard de croissance intra-utérine, un avortement spontané à un terme non précisé et une exposition au premier trimestre d'une grossesse d'évolution inconnue.

A l'occasion du PSUR 15, plusieurs synthèses des données de sécurité ont été réalisées notamment sur les effets rénaux, les effets cutanés sévères, les vascularites cutanées, les alopecies, les agranulocytoses et les dyspnées à l'issue desquelles aucune mesure d'information dans le RCP n'est proposée, en raison de l'absence de lien de causalité démontré. Cependant l'évaluateur européen recommande de libeller en 4.4 et en 4.8 les syndromes de Stevens Johnson et de Lyell et de réaliser, pour le prochain PSUR, une synthèse des données de sécurité relatives au syndrome de DRESS et aux douleurs musculosquelettiques, et de poursuivre la surveillance des agranulocytoses et des alopecies.

4. Conclusions et propositions du rapporteur

A l'issue de ce 8^{ème} bilan, le profil des EI graves non hémorragiques et non thrombo-emboliques du rivaroxaban est similaire à celui du précédent bilan. Les effets indésirables qui mériteraient d'être ajoutés au RCP sont : les syndromes de DRESS, les vascularites cutanées ou purpuras vasculaires et les douleurs musculosquelettiques (gênantes pour le patient et parfois à l'origine d'arrêt de traitement). Les hépatites sévères avec insuffisance hépatocellulaire sont à surveiller plus particulièrement.

Après 8 ans de surveillance, le rapporteur propose d'interrompre le suivi national.

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

Concernant XARELTO®, le bilan ne fait pas apparaître d'effets indésirables vraiment nouveaux mais il s'enrichit de cas d'effets indésirables non listés dans le RCP actuel qui mériteraient de l'être. A cet effet, les syndromes de DRESS et les douleurs musculosquelettiques feront l'objet de revues cumulatives de sécurité dans le prochain PSUR, suite à demande faite au PRAC par l'ANSM.

En ce qui concerne les vascularites, les effets pris isolément ne donnent pas lieu à une disproportionnalité significative lors de la détection automatisée des signaux. Il serait intéressant de refaire la détection en regroupant les termes : vascularite cutanée, vascularite leucocytoclasique et purpura vasculaire.

A noter qu'un SMQ (Standardised MedDRA Query) vascularite existe dans MedDRA. L'ANSM commentera au prochain PSUR de XARELTO® afin que l'ensemble des termes inclus dans ce SMQ soient inclus dans la détection/l'analyse de ce signal.

Après huit ans de suivi, les rapporteurs proposent 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 (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) 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 Plan de Gestion des Risques.

Le comité technique a approuvé l'arrêt du suivi national pour PRADAXA® et de XARELTO® à l'unanimité (la clôture de ces suivis nationaux de pharmacovigilance n'empêche pas la poursuite de la surveillance de ces médicaments dans le cadre de la pharmacovigilance classique basée sur la notification spontanée).

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 puis une nouvelle extension d'AMM a été obtenue le 28/07/2014 dans le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) et dans la prévention de leurs récurrences.

2. Méthode

Il s'agit du 6^{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 01/03/16 et le 28/02/17, 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, pulmonaires, 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 718 cas graves et/ou d'intérêt qui ont concerné 51,2% de femmes avec un âge moyen de 76,9 +/- 12,1 ans (médiane de 80 ans [17-99]).

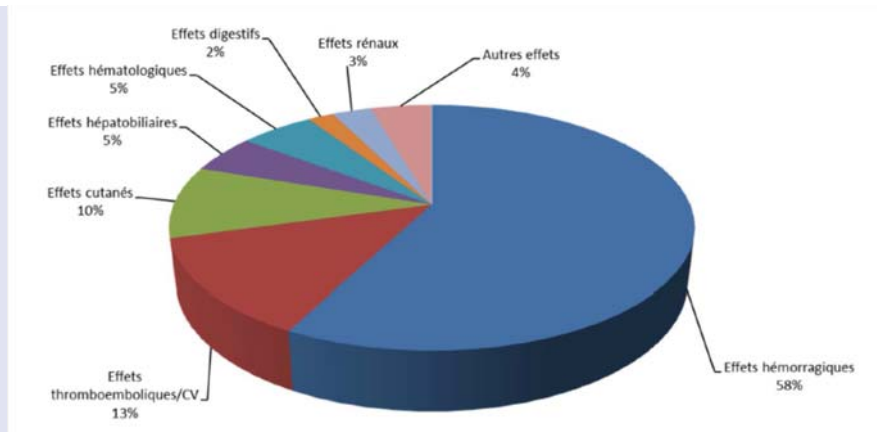
Sur l'ensemble des cas, la part des indications médicales est de 66,9% (480/718), avec 55,6% dans la fibrillation auriculaire et 11,3% dans la TVP/EP ; celle dans la chirurgie orthopédique est de 0,7% (5/718), les indications hors AMM de 2,9 % (21/718) et elle est inconnue dans 29,5% des cas (212/718).

Parmi ces cas, 68 décès ont été rapportés soit 9,5% du total des cas. L'âge moyen des patients décédés était de 79,5 +/- 7,7 ans (médiane de 80 ans [58-95]).

Ces décès sont en lien avec des événements hémorragiques dans 87% des cas (59/68). On retrouve également des décès par accident thromboembolique dans 2,9% des cas (2/68). Les autres causes de décès rapportées sont : des accidents vasculaires cérébraux non caractérisés (3/68), un cas d'agranulocytose, un cas de pancréatite aiguë, un cas de cancer du pancréas et un décès avec étiologie inconnue.

Dans 15 cas, d'autres médicaments suspects sont associés (Kardegic® (acétylsalicylate de lysine), Lovenox® (énoxaparine), Omeprazole/Esomeprazole, Lasilix® (furosémide), Amoxicilline/Xenetix® (jobitridol), etc).

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 422 cas soit 58,7% du total des cas. Ces effets concernaient des patients de sexe masculin dans 51% des cas. L'âge moyen des patients ayant présenté des effets hémorragiques est de 78,4 +/- 10,2 ans, avec une médiane de 80 ans [32-97].

Les hémorragies majeures représentent 75,6 % des hémorragies (319/422) dont 18% ont conduit à une évolution fatale.

L'indication était : la fibrillation auriculaire dans 256 cas (86%), la TVP/EP dans 36 cas (8,5%), hors AMM dans 10 cas (2,3%) et inconnue dans 111 cas (26,3%).

Dans 91 cas (22%), des médicaments co-suspects sont associés dont 59 pouvant agir sur l'hémostase.

Les hémorragies les plus fréquentes sont : les hémorragies du SNC (39,6%, 167 cas), hémorragies digestives (24,2%, 102 cas) et les hémorragies ORL (6,9%, 29 cas).

Les effets thromboemboliques (ETE) représentent 12% du total des cas (87/718) dont 37 cas d'ETE veineux (42,5%), 39 cas d'ETE artériels (44,8%) et 11 cas de thromboses non caractérisés (11,6%).

Par ailleurs, 70 cas d'effets cutanés ont été rapportés sur cette période, dont :

- 6 vascularites (3 cas avec co-suspects dont le bisoprolol et Cordarone® (amiodarone), biopsie dans 2 cas, évolution favorable dans 5 cas) ;
- une pustulose exanthématique aiguë généralisée PEAG à J6, Cordarone® en co-suspect, évolution inconnue ;
- une pemphigoïde bulleuse ;
- 4 alopecies (3 femmes, 1 homme, âge moyen de 58 ans, délai de survenue moyen de 21 jours, ELIQUIS® seul suspect, 1 cas avec rechallenge positif et 2 cas avec évolution favorable) ;
- 11 cas rapportant des réactions de type allergique (œdèmes angio-neurotiques, urticaire, etc).

En ce qui concerne les effets digestifs, 14 cas ont été rapportés au cours de la période de suivi, dont 3 pancréatites, parmi lesquelles 2 aiguës (co-suspects dans les 2 cas, un décès dans un contexte de suspicion de pneumopathie, un cas d'évolution favorable), et une pancréatite fulminante (délai et évolution inconnus, cas très succinct).

Par ailleurs, 12 cas d'effets pulmonaires ont été rapportés, dont :

- 2 pneumopathies interstitielles (1 cas avec Cordarone® en co-suspect, évolution favorable; 1 bilatérale dans un contexte d'hémorragie alvéolaire, Seroplex® (escitalopram)/Prazepam/Modopar® (lévodopa, bensérazide) en concomitants, évolution favorable après arrêt d'Eliquis®/Seroplex®/Prazepam) ;
- 1 fibrose pulmonaire (dossier très succinct, non exploitable).

Concernant les effets hématologiques, on retrouve 40 cas au cours de cette période, dont 10 cas sur lignée blanche: 3 agranulocytoses (1 cas avec co-suspects, à J8 et J17 (inconnue dans un cas), 1 décès par sepsis, 4 leuco neutropénies, 3 éosinophilies.

Parmi les autres effets indésirables d'intérêt, on retrouve :

- 21 cas d'effets indésirables rénaux (hors hémorragies) : 4 insuffisances rénales aiguës, 6 insuffisances rénales non caractérisées, 4 aggravations d'insuffisance rénale et 6 modifications de la fonction rénale.
- 37 cas d'atteintes hépatiques dont 14 cytolyses, 4 cholestases, 4 atteintes hépatites mixtes....
- dans les effets neurologiques/SNC : 15 AVC non caractérisés, 20 effets neurologiques (paresthésie, vertiges,)
- 11 cas d'effets généraux dont 7 asthénies et 2 altérations de l'état général.

Concernant les données d'exposition, les données fournies par le laboratoire montrent que les ventes se répartissent par indication comme suit :

- 3,5 % dans la Chirurgie Orthopédique (2/3 prothèse totale de hanche (PTH), 1/3 prothèse totale de genou (PTG) ;

- 95 % dans la Fibrillation atriale ;
- 1,5 % dans le traitement EP/TVP.

Les taux de notification sont diminués par rapport aux précédentes périodes de suivi. Cependant, le taux de notification des cas graves dans l'indication TVP/EP est en très nette augmentation par rapport au dernier suivi.

4. Conclusions et propositions du rapporteur

Les effets hémorragiques sont les effets indésirables les plus fréquents (40% d'hémorragies du système nerveux central et 24% d'hémorragies digestives).

On identifie 5 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.

Deux autres types d'effets inattendus sont identifiés dans ce suivi : les pancréatites et les alopecies.

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

Peu de mésusage a été mis en évidence dans ce suivi : indication non conforme et sous dosage. Néanmoins, cela est difficile à évaluer puisque certaines données sont manquantes.

Le taux de notification est en baisse dans la chirurgie orthopédique et la fibrillation auriculaire et en augmentation dans la TVP/EP.

Le CRPV rapporteur propose de poursuivre le suivi national annuel d'ELIQUIS[®], et de le restreindre aux graves et/ou d'intérêts (hépatiques, cutanés, pulmonaires, rénaux et hématologiques) hors cas hémorragiques et thromboemboliques.

Le rapporteur propose également de modifier le RCP d'ELIQUIS[®] afin d'ajouter les effets thromboemboliques, les vascularites et les alopecies.

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

Le Comité Technique de Pharmacovigilance et l'ANSM approuvent la proposition du CRPV rapporteur concernant la poursuite du suivi annuel, avec restriction aux cas graves et/ou d'intérêt hors hémorragies et thromboses.

L'ajout des vascularites et des alopecies dans l'information produit sera demandé au PRAC à l'occasion du prochain PSUR.

A noter qu'une revue cumulative des cas d'alopecie a déjà été réalisée lors du dernier rapport de PSUR, le PRAC a conclu à un niveau de preuve insuffisant pour modifier l'information produit.

Par ailleurs, la proposition d'ajout des effets thromboemboliques dans le RCP n'a pas été retenue, puisqu'il s'agit d'événements en lien avec les pathologies sous-jacentes des patients traités par d'ELIQUIS[®] et/ou avec une inefficacité du produit. Or, l'efficacité est abordée dans la rubrique 5.1 du RCP (Pharmacodynamie), qui présente les résultats d'études pivotales et observationnelles ayant permis d'établir l'efficacité du produit. Les données issues de la notification spontanée en lien avec l'inefficacité médicamenteuse ne permettront pas de modifier cette rubrique.

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

Anticoagulants oraux directs et mésusage de la dose

Des cas de sous-dosage intentionnels associés à des accidents thromboemboliques ont été rapportés avec les anticoagulants oraux directs. Ces cas rapportent l'utilisation de PRADAXA[®] 110 mg ou 150 mg une fois par jour au lieu de deux par jour dans le traitement de la fibrillation auriculaire.

Le CRPV ayant signalé ces cas (CRPV de Nice) a précisé que cette utilisation était également rapportée avec ELIQUIS[®], avec l'utilisation d'une posologie à 1 comprimé par jour au lieu de 2 par jour dans cette même indication.

Cette problématique a été discutée au Comité Technique de Pharmacovigilance de juillet 2016 à l'occasion du tour de table des cas marquants, et il a été considéré nécessaire de réaliser une revue de sécurité sur ce sujet, et d'envisager éventuellement une communication auprès des professionnels de santé afin de leur rappeler les règles de bon usage de ces médicaments.

A cet effet, des commentaires ont été envoyés au PRAC lors des procédures de PSUSA du dabigatran et de l'apixaban afin de demander aux laboratoires une revue de sécurité au niveau européen.

Par ailleurs, des courriers d'usage non conforme ont été adressés aux laboratoires titulaires d'AMM de PRADAXA®, XARELTO® et ELIQUIS® afin de leur demander de fournir une analyse de risque comprenant:

- une estimation du nombre de patients concernés en France par cet usage hors-AMM et de la part qu'ils représentent au sein de la population totale traitée par ce produit (en précisant la méthodologie ou les sources d'information utilisées) ;
- une synthèse des données existantes issues de la littérature, des congrès, de la pharmacovigilance, d'expériences à l'étranger, de bases de données disponibles, etc, sur le bénéfice et le risque liés à cet usage,
- une estimation des conséquences possibles en termes de santé publique,
- une conclusion sur le rapport bénéfice/risque estimé pour les patients et sur la nécessité ou non de prendre des mesures adaptées pour limiter ou rendre conforme l'usage identifié.

Les données apportées par les différents laboratoires ont fait l'objet d'une évaluation par la Direction Produit CARDIO conjointement avec les CRPV en charge des suivis des AOD et du CRPV de Nice.

Ce dossier a été discuté lors du Groupe de Travail « Médicaments du système cardiovasculaire et médicaments indiqués dans la thrombose » le 4 mai 2017.

Les membres du Groupe de Travail ont jugé que nous disposons de peu de données permettant de mesurer l'impact de cette pratique hors AMM en termes de risques de santé publique. Par conséquent, aucune mesure n'a été jugée nécessaire afin de limiter ce mésusage. Les mesures déjà mises en place par les différents laboratoires dans le cadre des Plans de Gestion des Risques européens sont jugées suffisantes.

En particulier, la proposition de communication aux professionnels de santé, telle qu'évoquée par le CTPV en juillet 2016, n'a pas été retenue.

L'argument avancé est le risque voir apparaître de nombreux cas d'hémorragie en cas de changement de pratique.

Ces données ont également été présentées aux membres du Comité Technique de Pharmacovigilance, qui s'alignent sur l'avis du Groupe de Travail.

Question diverses	Retour d'information commission des stupéfiants et psychotropes du 11 mai 2017 : Journée d'échange partenarial de la Commission des stupéfiants et psychotropes sur l'usage et le mésusage des antalgiques opioïdes en France
Direction en charge du dossier	Direction NEURHO
Horaire de passage	11h30
<p>A l'issue de la présentation de la Direction NEURHO, il a été convenu de transmettre les données présentées à la commission des stupéfiants et psychotropes du 11 mai 2017 aux membres du CTPV afin de statuer sur la proposition du rapporteur du suivi national des spécialités à base de fentanyl transmuqueux de limiter l'accès au traitement pour les patients auxquels il n'est pas destiné et donc de limiter la prescription initiale des spécialités de fentanyl à action rapide à certains spécialistes (Cf. conclusion du CTPV du 08 novembre 2016) http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Ordres-du-jour-comptes-rendus-des-groupes-de-travail-comites-commissions-Comites-techniques).</p> <p>Note post CT : le compte-rendu de la commission du 11 mai n'étant pas disponible, nous proposons de reporter la discussion sur les conditions d'accès aux spécialités à base de fentanyl transmuqueux au CTPV du 12 septembre.</p>	

Nom du dossier	Tour de table des cas marquants
Direction en charge du dossier	Direction de la surveillance
Synthèse des avis émis par le comité technique de pharmacovigilance	
<p>-KETAMINE : présentation 10 cas graves d'atteinte hépatique sous kétamine survenus depuis 2014 dont 4 cas ayant nécessité une transplantation hépatique : une lettre destinée aux prescripteurs sera proposée dans un délai court afin de les informer le plus rapidement possible. Par ailleurs, la DP vérifiera la faisabilité d'avoir recours à une alerte MARS afin d'alerter les directeurs d'hôpitaux en amont de l'envoi de la DHPC. En parallèle, une modification d'office des RCP/notices avec un délai court de contradictoire sera notifiée aux laboratoires concernés pour mentionner ce risque en section 4.8 et section 4.4 du RCP. La rédaction du MARS et de la DHPC sera réalisée en collaboration avec les CRPV de Paris HEGP et Paris Fernand Widal.</p> <p>Note Post CT :</p> <p>Les actions suivantes ont été menées :</p> <ul style="list-style-type: none"> -point d'information : http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Ketamine-risque-d-atteintes-hepatiques-graves-lors-d-utilisations-prolongees-et-ou-a-doses-elevees-Point-d-Information -envoi du MARS (message d'alerte rapide sanitaire) le 21 juin 2017 aux ARS -la modification des RCP/notices des spécialités à base de kétamine est en cours -ouverture en cours d'une enquête de pharmacovigilance 	