

CT012017093
 16/10/2017
 Direction de la Surveillance
 M. Patrick Maison

Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012017093

Séance du mardi 10 Octobre 2017 de 09h30 à 18h00 en salles 1&2

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Kamel MASMOUDI	Membre	X	
Valérie GRAS	Suppléante		X
Delphine BOURNEAU MARTIN	Suppléante	X	
Siamak DAVANI	Membre		X
Anaïs GAIFFE	Suppléante	X	
Antoine PARIENTE	Membre	X	
Ghada MIREMONT	Suppléante		X
Dominique KOWALSKI	Membre	X	
Layal 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
Anne COUBRET	Suppléante		X
Thierry VIAL	Membre		X
Aurore GOURAUD	Suppléante	X	
Marina ATZENHOFFER	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

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre/Présidente du CTPV	X	
Marion ALLOUCHERY	Suppléante		X
Thierry TRENQUE	Membre		X
Brahim AZZOUZ	Suppléant	X	
Éric BELLISSANT	Membre		X
Elisabeth POLARD	Suppléante	X	
Emmanuel OGER	Suppléant		X
Nathalie GUILLEMANT-MASSY	Membre	X	
Charlène BOULAY	Suppléante		X
Marie Noëlle BEYENS	Membre	X	
Florelle BELLET	Suppléante		X
Martine TEBACHER-ALT	Membre	X	
Jean-Louis MONTASTRUC	Membre	X	
Haleh BAGHERI	Suppléante		X
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	X	
Hervé LE LOUET	Membre		X
Laure THOMAS	Suppléante		X
Agnès LILLO LE LOUET	Membre		X
Christine LEBELLER	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	
EXPERTS – ENQUETE LEVOTHYROXINE			
Marie-Pierre ANTOINE		X	
Jean-Marc BRASSEUR		X	
Lise DURANTEAU		X	
François LACOIN		X (par tel)	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
DIRECTION GENERALE			
Christelle RATIGNIER	Directeur général adjoint	X	
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
Patrick MAISON	Directeur	X	
Christiane ANGOT	Chargée de mission	X	
Caroline LABORDE	Coordinatrice Affaires internationales	X	
Pôle Pilotage			
Anne-Charlotte SAILLY	Chef de pôle	X	
Christelle DESITTER	Coordonnateur des réseaux de vigilance	X	
Emilie ALLIEZ	Evaluateur coordonnateur de vigilance	X	
Pôle Sécurisation			
Claire FERARD	Chef de pôle	X	
Malak ABOU TAAM	Evaluateur	X	
Annabelle PAGE	Evaluateur	X	
Pôle Evaluation			
Béatrice POROKHOV	Chef de pôle	X	
Pôle Gestion du signal			
Mehdi BENKEBIL	Chef de Pôle	X	
Irène BIDAULT	Evaluateur	X	
Marie-Laure VEYRIES	Référent Information scientifique	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			
Sara FRANCO	Evaluateur	X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE			
Jean-Michel RACE	Directeur	X	
Céline DRUET	Directeur adjoint	X (
Produits Cardiovasculaire, Thrombose, Métabolisme, Rhumatologie, Stomatologie			
Gwennaëlle EVEN	Evaluateur	X	
Mouna ABANE	Evaluateur	X	
Françoise GOEBEL	Evaluateur	X	
Alice ARIBAUD	Evaluateur	X	
Solène VILLANOVA	Evaluateur	X	
Anne-Isabelle WAECHTER	Evaluateur	X	
Produits en Endocrinologie, Gynécologie, Urologie, CRL, Pneumologie, Allergologie			
Isabelle YOLDJIAN	Chef d'équipe Produits	X	
Benjamin BURRUS	Evaluateur	X	
Pauline DAYANI	Evaluateur	X	
Aude LE MONNIER	Evaluateur	X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS			

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Philippe VELLA	Directeur	X	
Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie			
Mélanie LEPLAY	Evaluateur	X	
Lucie SAGOT	Evaluateur	X	
Produits Antalgie, Anti –Inflammatoire non stéroïdiens, Ophtalmologie et médicaments de l’addiction au tabac			
Sylvain PERRIOT	Evaluateur	X	
Marie-Caroline PESQUIDOUS	Evaluateur	X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES			
Alban DHANANI	Directeur Adjoint	X	
Produits en Virologie et Thérapie			
Aurélié VITORES	Evaluateur	X	
Produits en Dermatologie, hépato-gastroentérologie et Maladies métaboliques rares			
Dina SANCTUSSY	Evaluateur	X	
Produits Vaccins, Antifongiques et Antiparasitaire			
Isabelle PARENT	Chef d’équipe Produits	X	
Alexis JACQUET	Evaluateur	X	
Ophélie BROCA	Evaluateur	X	
DIRECTION DE L’EVALUATION			
Ridha BELAIBA	Evaluateur	X	
DIRECTION DE LA COMMUNICATION ET DE L’INFORMATION			
Isabelle VERNHES	Chargée de communication	X	
Séverine VOISIN	Attachée de presse	X	
DIRECTION SCIENTIFIQUE ET DE LA STRATEGIE EUROPEENNE - DSSE			
Mahmoud ZUREIK	Directeur	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 10 octobre 2017.

Sujets abordés	AvisEU nécessaire avantpublication
<u>1. Introduction</u>	
Déclaration des conflits d'intérêts	
<u>2. Dossiers Produits – Substances (National)</u>	
2.1 Spécialités à base de lévothyroxine LEVOTHYROX®	Pour avis
2.2 DIU au lévonorgestrel (MIRENA® JAYDESS®)	Pour avis
2.3	Pour avis
Sacubitril/ Valsartan ENTRESTO®	non
Ulipristal acétate ELLAONE®	
Clopidrogel /Acide acétylsalicylique DUOPLAVIN®	
Méthylprednisolone	
Contraceptifs oraux combinés	
<u>3. Tour de Table& questions diverses</u>	

Nom du dossier	Enquête de pharmacovigilance des spécialités à base de lévothyroxine LEVOTHYROX® Nouvelle Formule	
Direction en charge du dossier	Direction CARDIO/ P�leEndo	
CRPV en charge du dossier	CRPV de Rennes	
Références documentaires		
Rapport du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV de Rennes)		
Enquête de pharmacovigilance des spécialités à base de lévothyroxine LEVOTHYROX® Nouvelle formule		
1- Introduction		
	LEVOTHYROX ancienne formule	LEVOTHYROX nouvelle formule
Nom commercial	LEVOTHYROX®	LEVOTHYROX®
DCI	Levothyroxine sodique	Levothyroxine sodique
Excipients	<i>Lactose monohydraté,</i> amidon de maïs, gélatine, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium	<i>Mannitol,</i> amidon de maïs, gélatine, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, <i>acide citrique anhydre</i>
Forme pharmaceutique et dosage	Comprimés de 25 �g � 200 �g sécables	Comprimés de 25 �g � 200 �g sécables
Classe pharmacologique	Médicaments de la thyroïde (code ATC : H03AA01)	Médicaments de la thyroïde (code ATC : H03AA01)
Indication(s)	Hypothyroïdies. Circonstances, associées ou non � une hypothyroïdie, où il est nécessaire de freiner la TSH.	Hypothyroïdies. Circonstances, associées ou non � une hypothyroïdie, où il est nécessaire de freiner la TSH.
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste II Remboursé � 65 %.	Liste II Remboursé � 65 %
Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)	Nationale	Nationale
Titulaire d'AMM / Exploitant	Merck Santé	Merck Santé
Date d'obtention de l'AMM	02/06/1980 (50 �g) 08/02/1982 (100 �g) 26/01/1988 (25, 75, 150 �g) 09/02/1999 (125, 175, 200 �g)	27/09/2016
Date de commercialisation en France	02/05/2000 pour les AMM les plus récentes	A partir du 27 mars 2017

Pays commercialisant la (les) spécialité(s)	Pays de l'union européenne	France

LEVOTHYROX® est une spécialité contenant de la lévothyroxine sodique autorisée depuis plus de 30 ans en France (seule spécialité sous forme comprimé). Ses indications sont l'hypothyroïdie et les circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où il est nécessaire de freiner la TSH. Aujourd'hui, on estime à environ 2,6 millions le nombre de personnes traitées par LEVOTHYROX® en France. Afin de garantir une stabilité plus importante de la teneur en substance active tout le long de la durée de conservation du médicament, le laboratoire Merck a réalisé, à la demande de l'ANSM, une modification de la formule de LEVOTHYROX®. Le 27 mars 2017, la nouvelle formule (NF) de LEVOTHYROX®, dont le lactose a été remplacé par du mannitol et de l'acide citrique, a été mise à disposition en France. Une enquête de pharmacovigilance a été ouverte en mars 2017 pour surveiller le profil de sécurité lié au changement de formule entre LEVOTHYROX® ancienne formule (AF) et NF, notamment les potentielles perturbations de l'équilibre thyroïdien. Les signalements réalisés en masse par les patients sur le portail du ministère de la santé à partir d'Août 2017 élargissent l'objectif initial de l'étude et conduisent à analyser l'ensemble des effets indésirables rapportés.

2- Méthode

Les données globales issues des bases de données du laboratoire Merck sur la période du 27/03/2017 au 10/09/2017 et les données de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) sur la période du 27/03/2017 au 15/09/2017 ont été analysées. Des données concernant LEVOTHYROX® AF ont également été étudiées (données du rapport périodique de sécurité 2011-2016).

Les données issues de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) ont été analysées selon 2 approches : i) une approche globale par l'analyse du nombre de cas et la description des effets indésirables (EI) par classe organe ; ii) une approche approfondie au cas par cas des observations évoquant une dysthyroïdie, permettant d'identifier les observations pour lesquelles la chronologie de prise de LEVOTHYROX® NF et des valeurs de TSH sont documentées (la TSH étant le marqueur le plus sensible d'un déséquilibre thyroïdien).

3- Résultats et Discussion

Au total, 3890 cas ont été rapportés sous LEVOTHYROX®NF par le laboratoire et 5062 cas dans la BNPV (dont 1150 évocateurs d'une dysthyroïdie). Le nombre de signalements d'EI avec LEVOTHYROX® NF est inédit, avec un possible effet amplificateur du portail de signalement et des réseaux sociaux. Sur la période de l'enquête, le pourcentage de patients signalant des EI avec LEVOTHYROX® NF représente 0,6% des patients exposés. L'analyse globale des données de pharmacovigilance ne met pas en évidence d'effets nouveaux entre LEVOTHYROX® AF et NF, en termes de nature et de gravité des cas. Les EI les plus fréquemment rapportés dans les observations sont : fatigue/ asthénie, céphalées, insomnie, vertiges, myalgies/arthralgies, alopecie. Ces effets étaient déjà rapportés avec LEVOTHYROX® AF mais leur fréquence de notification est en revanche augmentée. L'analyse des cas graves (dont les décès) ne permet pas la mise en évidence de nouveaux effets indésirables pour LEVOTHYROX® NF.

L'analyse détaillée des cas de la BNPV avec une TSH documentée avant et après passage à LEVOTHYROX® NF (396 observations sur 1150) a permis l'identification d'authentiques cas d'hypo- ou d'hyperthyroïdie confirmés par des valeurs de TSH en dehors des normes attendues (223 observations). Ces effets, affectant des patients vraisemblablement sensibles à de très faibles variations de doses (et sans que des facteurs puissent permettre la prédiction de ce risque individuel), étaient attendus, avaient fait l'objet d'une information par l'ANSM dès mars 2017 et avaient motivé l'ouverture de l'enquête.

L'analyse des cas documentés a permis également de mettre en évidence une symptomatologie aspécifique, associant des signes d'hypo- et d'hyperthyroïdie, présente chez des patients chez lesquels la biologie est en faveur d'une hypo- ou d'une hyperthyroïdie, mais également chez des patients à TSH dans les normes attendues. La présence de signes cliniques chez les patients à TSH dans les normes attendues (173 observations) pose l'hypothèse d'EI expliqués par d'autres facteurs qu'une dysthyroïdie et mérite plus d'investigations.

4- Conclusions et propositions du rapporteur

Cette enquête confirme la survenue possible de déséquilibre thyroïdien, effet qui peut être attendu quand un patient passe de LEVOTHYROX® AF vers NF. Le profil clinique des EI rapportés avec LEVOTHYROX® NF est semblable à celui de LEVOTHYROX® AF. Cependant, la fréquence de signalement est inattendue et surtout, la présence de signes cliniques identiques chez les patients, qu'ils soient en hypo-ou hyperthyroïdie confirmée par des valeurs de TSH ou sans dysthyroïdie, avec des valeurs de TSH dans les normes attendues, doivent être discutées au sein d'un groupe multidisciplinaire ad hoc.

5- Discussion du Comité technique de pharmacovigilance

Une introduction sur les différentes actions entreprises depuis Août 2017 a été faite. L'AF a été remise à disposition des patients le 2 octobre 2017 sous le nom Euthyrox® et d'autres spécialités contenant de la lévothyroxine arriveront à partir du 16 octobre 2017. Ces mesures permettront de mettre fin à la situation de monopole de LEVOTHYROX®.

La discussion autour des résultats préliminaires de cette enquête qui montre une augmentation des notifications d'EI sous nouvelle formule a porté sur différents aspects :

Premièrement, de l'analyse des cas, il ressort la difficulté à distinguer un tableau clinique clair d'hypo ou hyperthyroïdie chez les patients. Généralement, les symptômes de l'hyperthyroïdie sont caractéristiques et facilement décelables (ex : palpitations, diarrhées, hypersudation), alors que les signes de l'hypothyroïdie sont plus aspécifiques et peuvent se confondre avec des troubles généraux d'autres étiologies (ex : fatigue, prise de poids, perte de cheveux). Dans la présente enquête, le profil d'EI rapporté dans les cas est similaire chez les personnes ayant une TSH en dehors des normes (hypo ou hyperthyroïdie) ou ayant une TSH dans les normes attendues, ce qui pose la question d'une origine non thyroïdienne aux troubles observés.

En termes de qualité pharmaceutique ou de bioéquivalence, la nouvelle formule (NF) a démontré qu'elle respectait les exigences attendues. Concernant la qualité pharmaceutique, les contrôles effectués par l'ANSM sur la NF sont conformes aux spécifications approuvées qui ont été resserrées à 95-105% du titre attendu. Parmi les paramètres influant sur la stabilité de la NF, l'abandon du lactose a permis d'optimiser la formulation du comprimé. En effet, l'adduit formé entre le lactose et la lévothyroxine (du fait de groupements chimiques compatibles entre les 2 molécules induisant des liaisons entre elles et conduisant à la formation *in situ* d'une impureté et non la formation d'un métabolite quelconque) entraînait la diminution de la quantité de lévothyroxine normalement délivrée par un comprimé. Bien que dans la NF, un adduit puisse se former entre la lévothyroxine et l'acide citrique, le phénomène est moindre et les taux retrouvés restent extrêmement faibles et limités dans le temps. Concernant la bioéquivalence entre AF et NF, elle a été démontrée au travers de deux études qui respectent les exigences liées au dosage de la lévothyroxine. En effet, celle-ci est une hormone endogène ce qui impose d'adapter les schémas de doses dans les études de bioéquivalence et d'adapter le calcul des paramètres pharmacocinétiques afin de s'affranchir de la lévothyroxine sécrétée de façon physiologique par l'organisme.

Une revue approfondie des cas où des EI sont rapportés chez des patients présentant des valeurs de TSH dans les normes attendues est nécessaire en tenant compte tout particulièrement de l'indication du traitement et la dose de lévothyroxine administrée par jour. L'évolution des EI suite à un ajustement de la dose de LEVOTHYROX® NF (recul de 4-6 semaines nécessaires pour évaluer l'impact sur les valeurs de TSH) fait partie des informations manquantes dans beaucoup de cas, ce qui limite l'interprétation actuelle des résultats. Ces investigations complémentaires seront traitées au sein d'un comité multidisciplinaire.

En complément des données de pharmacovigilance, l'ANSM a annoncé la conduite d'une étude de pharmacoépidémiologie basée sur les données de l'assurance maladie. Dans une première partie cette étude sera descriptive avec le recueil des caractéristiques des patients traités (âge, antécédents, etc.), doses de LEVOTHYROX® reçues, recours aux soins sous NF. Dans un deuxième temps, ces caractéristiques observées sous NF seront comparées à celles de l'AF. Les résultats sont attendus pour le 1er trimestre 2018.

Deuxièmement, d'autres remarques dépassant le cadre de cette enquête ont été formulées comme la définition des valeurs normales de la TSH, ainsi que la question d'une possible sur-prescription de lévothyroxine ces dernières années. En effet, un traitement peut être instauré devant une augmentation de la TSH au-dessus des normes attendues mais sans que cette augmentation soit cliniquement

significative. Concernant l'information à délivrer aux professionnels de santé et aux patients, le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (CNOP) et le Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM) présents à cette réunion ont également soulevé le problème des délais de mise à disposition, de la lisibilité et de la diffusion des informations émises par l'ANSM auprès des professionnels de santé. L'intégration des associations de patients dans les discussions est primordiale. Ces différentes problématiques sur la prise en charge des patients avec une dysthyroïdie sera discutée dans le cadre d'un comité regroupant professionnels de santé, patients et autorités sanitaires.

Enfin le volet médiatique a également été évoqué comme élément amplificateur des déclarations. Le parallèle avec les expériences néo-zélandaises et danoises a été fait, pays où une situation de monopole existait et où le changement de formule a conduit au même type de signalements. La mise sur le marché d'alternatives diversifie l'offre sur le marché français et permet aux patients intolérants à LEVOTHYROX® NF de pouvoir être traités. La fin du monopole permettra également d'anticiper les ruptures de stock.

6- Conclusions du Comité technique de pharmacovigilance

En conclusion, ce bilan intermédiaire permet de conclure que :

- Aucune nouvelle toxicité n'a été identifiée sous LEVOTHYROX® NF;
- L'enquête sur LEVOTHYROX® NF et les futures spécialités mises à disposition sera poursuivie ;
- Un comité de suivi multidisciplinaire constitué des parties prenantes (Professionnels de santé, patients, pharmacovigilants, autorités sanitaires) permettra de discuter, sur la base des données disponibles, les hypothèses qui pourraient expliquer la présence de symptômes évocateurs de dysthyroïdie chez les patients présentant des TSH dans les normes biologiques attendues, mais également d'autres problématiques comme le diagnostic, la prise en charge des dysthyroïdies et la prescription de levothyroxine aujourd'hui en France.

Enfin les résultats préliminaires de l'enquête de pharmacoépidémiologie sont attendus pour le 1er trimestre 2018.

Nom du dossier		Enquête de pharmacovigilance sur les DIU au lévonorgestrel (MIRENA® JAYDESS®)	
Dossier Produit – Substance (Europe)			
Direction en charge du dossier		Direction CARDIO/ PôleEndo	
CRPV en charge du dossier		CRPV de Bordeaux	
Références documentaires			
Rapport du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV de Bordeaux)			
Enquête de pharmacovigilance sur les DIU au lévonorgestrel (MIRENA® JAYDESS®)			
<u>1-Introduction</u>			
Nom commercial	MIRENA®	JAYDESS®	
DCI	Levonorgestrel	Levonorgestrel	
Excipient(s) à effet notable (si nécessaire)	<u>Composition du manchon</u> : Polydiméthylsiloxane (Elastomère 4910), polydiméthylsiloxane (PDMS 373 MI TUBING). <u>Composition du corps en T</u> : Polyéthylène, sulfate de baryum. <u>Fil de retrait</u> : Polyéthylène, oxyde de fer.	Élastomère polydiméthylsiloxane Silice colloïdale anhydre Polyéthylène Sulfate de baryum Oxyde de fer noir (E172) Argent	
Forme pharmaceutique et dosage	Taille : 32 x 32 mm Dose totale LNG : 52 mg	Taille : 28 x 30 mm Dose totale LNG : 13,5 mg	
Classe pharmacologique	dispositif intra-utérin en plastique avec progestatif	système de diffusion intra-utérin en plastique contenant un progestatif	
Indication(s)	<ul style="list-style-type: none"> • Contraception intra-utérine • Ménorragies fonctionnelles (après recherche et élimination de causes organiques décelables) 	Contraception pour une durée maximale de 3 ans.	
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste I	Liste I	
Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)	Nationale	Décentralisée SE/H/1186/01	
Titulaire d'AMM / Exploitant	Bayer Healthcare	Bayer Healthcare	
Date d'obtention de l'AMM	21/07/1995	03/07/2013	
Date de commercialisation en France	19/10/1997	14/03/2014	
Pays commercialisant la (les) spécialité(s)	PT, ES, PL, AT, BE, BG, CY, CZ, DE, DK, EE, EL, FI, FR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MT, NL, NO, RO, SE, SI, SK, UK	AT, BE, BG, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, UK	
Ce rapport de pharmacovigilance fait suite à la survenue, à partir de mai 2017 d'un phénomène de médiatisation et de notification massif d'effets indésirables (EI) concernant Mirena®, dispositif intra-utérin (DIU) libérant un progestatif, le lévonorgestrel (LNG), également utilisé dans un certain nombre			

de pilules contraceptives. Ce phénomène a rendu nécessaire la production de ce rapport dans des temps très courts au vu des volumes de notifications observés, pour Mirena® et pour Jaydess®, tous deux des DIU au lévonorgestrel. En effet, selon les données de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) transmises par l'ANSM courant Août 2017, plus de 2700 notifications ont été enregistrées en moins de 3 mois, entre le 15 Mai 2017 et le 4 Août 2017. L'importance de ce phénomène est notamment liée à la mise en service, quasi-concomitante de cette médiatisation, d'un portail de déclaration des effets indésirables (signalements.santé.gouv.fr).

2- Méthode

L'analyse des données de notification spontanée a porté sur deux périodes en fonction de la date de notification : avant ou après le 15 mai 2017, qui correspond au début de la période d'importante médiatisation. Les données de notification spontanée concernant Jaydess® était trop limitées pour permettre une évaluation détaillée (67 notifications en tout). Pour Mirena®, une analyse détaillée des notifications a été effectuée (caractéristiques générales des cas, principaux Effets Indésirables (EI), etc.). Une détection automatisée de signaux de disproportionnalité sur la période (01/01/2000-03/01/2017) a été faite le par l'ANSM à partir des données de la BNPV. Les effets indésirables retrouvés ont été classés selon leur caractère attendu (listés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit) ou pas. Les effets inattendus ont été analysés avec une revue des cas et une recherche bibliographique.

Une analyse des données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EBG) a été réalisée pour caractériser les femmes porteuses de DIU-LNG en France, comparer leurs caractéristiques à celles des femmes porteuses de DIU au cuivre (DIU-Cu) qui sont des dispositifs médicaux, et comparer les fréquences de survenue de certains événements entre les femmes porteuses de DIU-LNG et les femmes porteuses de DIU-Cu.

Une revue des données du Pharmacovigilance RiskAssessmentCommittee (PRAC) a été faite. Les données de ventes ont également été analysées.

3-Résultats et Discussion

Avant le 15 mai 2017, 510 cas dont 272 cas graves (53%) avec un nombre médian de 1 EI / notification ont été rapportés.

A partir du 15 mai 2017 et jusqu'au 4 août 2017, 2714 cas dont 1789 graves (66%) avec un nombre médian de 6 EI / notification ont été rapportés. Parmi les 2149 notifications de cette période pour laquelle la date d'effet était renseignée, l'effet le plus ancien était antérieur à 2017 pour 1880 (87,5 %) notifications. Le nombre maximal d'EI renseigné dans une seule notification était de 37 dans cette période (contre 17 dans la période précédente).

L'analyse de ces données, par l'analyse des cas rapportés ou par l'analyse des signaux de disproportionnalité, a permis d'identifier des signaux nécessitant une modification de l'information de Mirena® : manifestations de fatigue et asthénie (20 cas pris en compte dans la détections automatisée de signaux), mais également de séborrhée (3 cas). Concernant l'anxiété, avant la période de médiatisation, 2 cas d'agoraphobie et 2 cas de stress ont été rapportés mais aucune disproportionnalité pour «anxiété» n'a été observée sur les données. Cependant, les cas d'anxiété ont été massivement rapportés pendant la période de médiatisation : plus de 900 cas ont été notifiés au total, dont 870 après le 15 mai 2017 (notification d'effets graves au regard de leur retentissement sur la qualité de vie).

L'étude menée sur les données issues de l'EGB a permis une confirmation pharmaco-épidémiologique d'un risque augmenté de mise sous anxiolytiques dans la cohorte de femmes porteuses d'un DIU-LNG Mirena® comparativement aux femmes porteuses de DIU au cuivre.

D'autres signaux détectés doivent faire l'objet d'investigations complémentaires, par un suivi de pharmacovigilance et potentiellement par des études associées : arthralgie (9 cas pris en compte dans la détection automatisée), érythème noueux (6 cas), psoriasis (3 cas) et hypertension intracrânienne (HTIC) (2 cas, et 2 cas supplémentaires depuis les dernières données analysées par la détection automatisée).

4-Conclusions et propositions du rapporteur

En conclusion, le présent rapport doit être considéré comme préliminaire, de nombreuses notifications continuant d'être effectuées, et des compléments d'informations étant obtenus quotidiennement par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) pour mieux documenter les notifications incomplètes reçues en particulier via le portail de signalement. Il autorise cependant la formulation de propositions :

- d'abord, la poursuite du suivi de sécurité de ces médicaments ;
- la demande d'ajout au RCP pour les effets d'asthénie/fatigue, anxiété, et séborrhée ;
- la poursuite des investigations pour les effets d'érythème noueux, psoriasis, arthralgie, et HTIC ;

- la conduite d'études de terrain pour explorer certaines hypothèses mécanistiques concernant le rôle potentiel de l'arrêt d'apport en estrogènes ou de la modification des rapports de concentration entre estrogènes et progestérone dans la survenue de certains effets ;
- la conduite d'études spécifiques de pharmaco-épidémiologie si l'on souhaite étudier la fréquence de certains événements d'intérêt, les phénomènes de médiation ne permettant pas d'estimer la fréquence réelle des effets en utilisant les hypothèses habituelles de sous-notification.

5-Discussion du Comité technique de pharmacovigilance

Un signal est en cours d'évaluation au niveau européen concernant les DIU-LNG et la survenue de troubles psychiatriques (anxiété, attaques de panique, agitation et troubles du sommeil). Un commentaire sera fait sur le rapport qui circule actuellement, notamment sur la nécessité de l'ajout des EI de type anxiété dans le RCP et la notice ainsi que sur la communication à mener auprès des patients (mesures de minimisation du risque) avec par exemple la distribution d'une brochure explicative sur les DIU-LNG.

Les HTIC seront traitées dans un signal à part par l'Allemagne au niveau européen.

En comparant aux DIU-Cu, très peu de signalements sont rapportés avec ces produits ce qui exclut un rôle mécanique du dispositif en tant que tel. Un rôle pharmacologique du levonorgestrel a donc été évoqué même si le passage systémique est très faible surtout comparé aux pilules contenant du LNG seul. Les progestatifs ont plutôt des propriétés anxiolytiques contrastant avec les cas d'anxiété retrouvés. Les effets de fatigue et asthénie souvent rapportés dans un contexte de dépression par les patientes peuvent être liés aux propriétés pharmacologiques des progestatifs. La perte de cheveux, la diminution de la libido, les bouffées de chaleur et la prise de poids pourraient être liés à une carence estrogénique liée à l'apport de LNG par le DIU. Cependant il est important de noter que les effets mentionnés ci-dessus sont également rapportés sous contraceptifs oraux combinés (contenant soit de l'éthinylestradiol soit de l'estradiol).

6-Conclusions du Comité technique de pharmacovigilance

Au final, le CTPV adopte à l'unanimité les propositions du rapporteur qui sera en charge de la réalisation des mesures.

Nom du dossier	Présentations des conclusions des dossiers Produits suivants Sacubitril et Valsartan ENTRESTO® Ulipristal acétate ELLAONE® Clopidrogel /Acide acétylsalicylique DUOPLAVIN® Méthylprednisolone Contraceptifs oraux combinés
-----------------------	--

Références documentaires

Dossiers non présentés en plénière

Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité ENTRESTO® Sacubitril/Valsartan

Rapport du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV de Toulouse)

Direction en charge du dossier DP CARDIO

CRPV en charge du dossier CRPV de Toulouse

Nom commercial	ENTRESTO®
DCI	Sacubitril / Valsartan
Forme pharmaceutique	Comprimé pelliculé 24mg/26mg – 49mg/51mg – 97mg/103mg
Classe pharmacologique	C09DX Antagonistes de l'Angiotensine II, autres associations
Procédure d'enregistrement	Centralisée
Date de la première AMM	19 Novembre 2015
Date de commercialisation	07 Janvier 2016
Titulaires de l'AMM	Novartis
SMR	Important

1. Introduction

Entresto® est une association de 2 principes actifs, un antagoniste de l'angiotensine II (ARA II), le valsartan et le sacubitril, promédicament dont le métabolite inhibe la néprilysine, une enzyme qui dégrade les peptides natriurétiques, l'adrénomédulline, la bradykinine, la substance P, le Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) et l'angiotensine. Les effets pharmacodynamiques d'Entresto® sont donc une vasodilatation, une augmentation de la diurèse et de la natriurèse, une majoration de la filtration glomérulaire et du débit sanguin rénal avec inhibition de l'activité des systèmes rénine angiotensine aldostérone et orthosympathique. L'essai clinique pivot (PARADIGM-HF) dans l'insuffisance cardiaque chronique a montré une baisse significative de la mortalité avec l'association versus l'énalapril seul. Son SMR est « Important » et l'ASMR de niveau IV (« mineur »). L'objectif de ce suivi national de pharmacovigilance a concerné les effets indésirables d'Entresto® plus particulièrement survenus en France depuis sa commercialisation, le 7 janvier 2016, jusqu'au 31 mai 2017.

2. Méthode

Comme pour toute enquête de PharmacoVigilance, le CRPV de Toulouse a analysé, d'une part les données de la Base Nationale de PharmacoVigilance (BNPV) avec les cas notifiés Entresto® « suspect » ou « concomitant » ou « interaction » entre le 7 janvier 2016 et le 31 mai 2017, et, d'autre part, les données de la firme : cas notifiés à la firme au format CIOMS, rapports périodiques de sécurité (PSURs) durant la même période. Le CRPV de Toulouse a aussi recherché les articles indexés dans PubMed, en date du

31 mai 2017, utilisé les chiffres de vente et les données de la Détection Automatisée du Signal (DAS) transmis par l'ANSM.

3. Résultats

Le nombre total d'Effets Indésirables (EI) notifiés reste globalement faible, soit 1 pour 2 500 DDD (Defined Daily Dose). Globalement, la majorité des notifications retrouve des effets indésirables « attendus » (149 observations d'hypotension artérielle, 39 hyperkaliémies, 128 altérations de la fonction rénale, 47 angioedèmes...). Ils surviennent chez les patients cibles de ce médicament, sujets de 70 ans ou plus, à la fonction rénale souvent altérée du fait de la pathologie cardiaque sous-jacente, le plus souvent des hommes et leur délai d'apparition varie de quelques heures à plusieurs semaines, même si la majorité des observations concerne les premières prises. Parmi les effets indésirables « inattendus », le CRPV de Toulouse a repéré des signaux pour des gynécomasties, hépatites, paresthésies avec ou sans neuropathies périphériques, goutte ou des contractures musculaires.

4-Conclusion

Ce premier suivi de pharmacovigilance d'Entresto® retrouve globalement les grands effets indésirables déjà décrits de ce médicament. Ils sont dominés par les hypotensions artérielles, les hyperkaliémies avec ou sans insuffisance rénale ou encore les observations d'angioedèmes. Le CRPV de Toulouse n'a pas retrouvé de signal nouveau franc de pharmacovigilance. Les cas de gynécomastie, crises de goutte, contractures musculaires, troubles du goût ou de paresthésies avec ou sans neuropathies périphériques pour lesquels il n'est pas possible de se prononcer aujourd'hui en l'absence de données cliniques pertinentes doivent être suivis. Certains autres effets indésirables devront être investigués dans les prochains suivis de pharmacovigilance comme le risque d'hépatite, les liens possibles avec l'induction de maladie d'Alzheimer ou encore les interactions médicamenteuses, notamment avec les statines ou les anticoagulants oraux. La nécessité absolue de respecter la contre-indication d'association avec un Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion (IEC) (ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, sartan) ainsi que le délai de wash-out de 36 heures entre l'arrêt d'un IEC (ou d'un sartan) et l'introduction d'Entresto®, doit être rappelée.

5-Conclusion du Comité technique de pharmacovigilance

Ce suivi a fait l'objet d'une présentation raccourcie.

En accord avec les propositions du CRPV rapporteur, les conclusions du comité technique de pharmacovigilance sont les suivantes :

1. Poursuite du suivi national.
2. Surveillance par le CRPV rapporteur des effets indésirables suivants repérés dans ce suivi : gynécomastie, hépatites, induction d'états démentiels, paresthésies avec ou sans neuropathies périphériques, goutte (et en préciser le mécanisme) ou de contractures musculaires (terme à préciser médicalement : dystonies, fasciculations musculaires ?...), troubles du goût.
2. Surveillance par le CRPV rapporteur des interactions potentielles Entresto® - statines ou anticoagulants oraux indirects (AVK) ou directs (AOD).
3. Surveillance par le CRPV rapporteur des cas d'angioedèmes, en particulier de ceux pour lesquels la contre-indication d'association avec un IEC (ou un sartan) ou le délai de wash-out de 36 heures entre l'arrêt d'un IEC (ou d'un sartan) et l'introduction d'Entresto® ne sont pas respectés puisque ce sont des risques de majoration des angioedèmes (3 cas graves sur 22 dans ce suivi).
4. Voir si à terme on peut obtenir des informations concernant le risque de toxicité embryofœtale avec décès ainsi que des informations sur l'allaitement, même si ces informations doivent être alignées sur ce qui est écrit pour les sartans.

Du point de vue de la pharmacovigilance, l'association sacubitril / valsartan fait l'objet d'une évaluation européenne tous les 6 mois. Les prochains PSURs devraient être déposés le 09 octobre 2017 (clôture des données au 31/07/2017 – rapport européen(UK) attendu pour le 08/01/2017) puis début Avril 2018 (clôture des données au 31/01/2018). Ainsi, ce suivi national devra faire l'objet d'une présentation en comité technique de pharmacovigilance au deuxième trimestre 2018.

Suivi national de pharmacovigilance concernant Ellaone® (ulipristal)

Rapport du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV de Lyon)

Direction en charge du dossier

DP Cardio

CRPV en charge du dossier

CRPV de Lyon

1-Introduction

Nom commercial	Ellaone®
DCI	Ulipristal
Excipient(s) à effet notable (si nécessaire)	-
Forme pharmaceutique et dosage	Comprimés de 30 mg
Classe pharmacologique	Code ATC : G03AD02 Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale, contraceptifs d'urgence
Indication(s)	Contraception d'urgence dans les 120 heures (5 jours) suivant un rapport sexuel non protégé ou en cas d'échec d'une méthode contraceptive.
Condition de prescription et de délivrance (France)	Médicament non soumis prescription médicale
Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)	Procédure centralisée (Rapporteur/Co-rapporteur : Pays-Bas/Suède)
Titulaire d'AMM / Exploitant	Laboratoire HRA Pharma
Date d'obtention de l'AMM	15 mai 2009
Date de commercialisation en France	01 octobre 2009
Pays commercialisant la (les) spécialité(s)	69 pays (au 14 mai 2017)

Ellaone® (acétate d'ulipristal), est un modulateur synthétique sélectif des récepteurs de la progestérone, actif par voie orale. Il a obtenu sa première autorisation de mise sur le marché en Europe le 15 mai 2009 selon la procédure d'enregistrement centralisée dans l'indication « contraception d'urgence dans les 5 jours suivant un rapport sexuel non protégé ou en cas d'échec d'une méthode contraceptive ». Il est commercialisé en France depuis le 1^{er} octobre 2009. En parallèle au Plan de Gestion des Risques (PGR) européen qui comporte un registre des grossesses, un suivi national de pharmacovigilance a été mis en place le 18 janvier 2010.

2-Méthodes

Ce rapport présente les données de pharmacovigilance disponibles au niveau national du 1^{er} septembre 2009 au 14 mai 2017 et dans le monde (analyse des rapports périodiques de sécurité (PSURs) disponibles au 14/05/2017) depuis la commercialisation d'Ellaone®.

3-Résultats

Depuis le lancement, 213 cas (284 effets indésirables (EI)) dont 75 graves ont été notifiés en France. Le taux de notification est de 3,2 EI/10000 traitements.

Parmi les 75 cas graves:

- Soixante-quatorze sont des cas d'exposition à Ellaone® pendant une grossesse. Ces cas ont été classés en trois catégories : échecs thérapeutiques potentiels ou avérés, c'est-à-dire respectivement avec respect du schéma d'administration et prise quel que soit le moment du cycle concerné ou confirmation médicale de l'absence de grossesse au moment de la prise (n=37), mésusages définis comme un non-respect du schéma d'administration ou l'existence d'une grossesse en cours et facilement vérifiable (n=8) et inclassables (29 dont 1 cas survenu après des fausses règles). L'évolution des grossesses est inconnue dans 30 cas et en cours dans 7 cas. Dans les autres cas, il s'agissait de la naissance d'un enfant en bonne santé (9), d'Interruption Volontaire de Grossesse (IVG) (20), de fausses couches (5), d'une d'Interruption Médicale de Grossesse (IMG) pour trisomie, d'une Grossesse Extra-Utérine (GEU) et d'un enfant présentant à la naissance une anomalie cérébelleuse. Le taux de notification d'une grossesse sous Ellaone® est de 0,68 grossesse/10000 traitements (vs. un taux d'échecs thérapeutiques de 1,01 à 2,36 % observé lors des essais cliniques).

- un accident vasculaire cérébral ischémique.

Sur l'ensemble des cas, 13 mésusages potentiels ont été identifiés : 4 cas d'exposition pendant la grossesse, 8 cas de non-respect du schéma posologique préconisé (avec grossesse ultérieure dans 3 cas) et 1 cas avec les deux types de mésusages.

Le nombre de boîtes vendues par mois a augmenté régulièrement depuis la mise sur marché français jusqu'en mai 2015 puis très fortement ces deux dernières années en raison de la mise à disposition du médicament sans prescription médicale depuis avril 2015. L'estimation du nombre de traitement d'Ellaone® pris annuellement (341027 boîtes vendues entre le 15 mai 2016 et le 14 mai 2017) reste très inférieure à la population cible annuelle de 4400000 femmes déterminée par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2010.

Au niveau mondial, depuis le lancement jusqu'au 14 mai 2017, 14 379 619 traitements ont été vendus. Le taux de notification d'EI reste sensiblement constant, autour de 0,03% en moyenne. L'analyse des 11 premiers PSURs permet de retenir :

- Un taux d'inefficacité de 0,70 pour 10000 traitements (vs. un taux d'échecs thérapeutiques de 1,01 à 2,36 % observé lors des essais cliniques)

- La notification de 1119 cas de grossesses (37% des cas notifiés). Il s'agit de 397 cas d'inefficacité du traitement, 108 cas de prise durant la grossesse, 311 cas de grossesses inattendues pour lesquelles il n'y avait pas d'information sur le statut de la grossesse au moment de la prise d'Ellaone® et 303 cas inclassables en raison d'un manque d'informativité. Le taux de notification de grossesse reste sensiblement le même depuis 2014 autour de 0,006%. L'évolution des grossesses est inconnue dans 376 cas, en cours dans 134 cas, menée à terme avec naissance d'un enfant en bonne santé dans 129 cas. On enregistre 383 cas d'IVG, 74 cas d'avortements spontanés et 23 cas de grossesses extra-utérines. Les 7 cas de malformations (essais cliniques et après commercialisation) ne montrent pas de concordance.

- Ces données n'indiquent aucun signal mis à part les cas de grossesse.

Dans le cadre du PGR européen, la finalisation d'études post-inscription a permis d'adapter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) pour ajouter des interactions (CYP3A4, médicaments affectant le pH gastrique, substrats de la P-gp) ; des données sur l'efficacité chez les jeunes filles de moins de 18 ans et les femmes présentant une obésité ; des données sur l'allaitement et en cas d'insuffisance rénale.

Le registre de grossesse réservé initialement aux professionnels de santé a été élargi aux patientes avec une communication renforcée.

4-Conclusions et propositions du rapporteur

Au total, l'analyse des données de sécurité sur les sept années qui ont suivi la commercialisation d'Ellaone® en France ne met pas en évidence de signal particulier. Il en est de même avec les données enregistrées au niveau mondial. Un PGR européen est toujours en cours, notamment pour suivre les données de grossesses sous Ellaone®. Au vu de ce suivi, le rapporteur propose d'arrêter le suivi national d'Ellaone®.

5-Conclusion du Comité technique de pharmacovigilance

Ellaone® est une spécialité enregistrée en centralisé au niveau européen et est suivie régulièrement au travers de PSURs annuels. Le suivi national n'a pas fait apparaître de nouveau signal et la clôture de cette enquête ne poserait pas de problème.

Compte tenu de la notification récente d'une hépatite fulminante sous Esmya® (ulipristal) dont l'indication est différente d'Ellaone® (fibromes utérins) la question de l'hépatotoxicité sous ulipristal s'est posée. Rien dans les essais cliniques ni dans les cas notifiés en post-marketing pour EllaOne®

n'a permis d'identifier un signal d'hépatotoxicité avec cette spécialité. Un signal européen a, quant à lui, été lancé au niveau européen pour Esmya®. Une revue des données provenant des études cliniques, des cas notifiés depuis la commercialisation et de la littérature a été demandée. En fonction des résultats de l'évaluation européenne du signal, une ouverture d'une enquête ciblée sur les hépatotoxicités sous ulipristal pourrait être proposée si besoin.

La clôture du suivi national de pharmacovigilance d'Ellaone® a été adoptée à la majorité moins 2 abstentions. 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

Concernant Esmya® l'issue du signal européen conditionnera l'ouverture d'une enquête de pharmacovigilance spécifique sur les risques hépatiques.

Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité DUOPLAVIN® Clopidogrel / Acide acétylsalicylique

Direction en charge du dossier	DP CARDIO
CRPV en charge du dossier	CRPV de Rennes

Nom commercial	DUOPLAVIN®
DCI	Clopidogrel/ acide acétylsalicylique
Forme pharmaceutique	75 mg/75 mg comprimés pelliculés 75 mg/100 mg comprimés pelliculés
Classe pharmacologique	Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire à l'exclusion de l'héparine (B01AC30)
Procédure d'enregistrement	Centralisée (Rapporteur : Portugal, Co-Rapporteur : Belgique)
Date d'AMM	2010
Indication	Poursuite du traitement d'un : -Syndrome coronaire aigu sans décalage du segment ST, y compris en cas d'angioplastie coronaire avec pose de stent ; -Infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST traité médicalement et éligible à un traitement thrombolytique.
Date de commercialisation en France	3 février 2011
Titulaire de l'AMM	Sanofi
SMR (avis du 11/05/2016)	Important

1-Contexte/ Objectifs

L'ANSM a notifié l'ouverture d'un suivi national en raison de l'important mésusage constaté dans une étude post-inscription. Une lettre d'information rappelant aux professionnels de santé les principales informations de l'AMM relatives aux indications et à la posologie a été envoyée le 04 septembre 2015. Les objectifs de ce rapport est de décrire le mésusage et le profil de sécurité de Duoplavin® sur la période du 1^{er} août 2016 au 30 juin 2017.

2- Méthode

Le laboratoire a fourni des données et des analyses mensuelles à partir du 1er août 2016. Le présent rapport porte sur la période allant du 1er août 2016 au 30 juin 2017. Les cas de mésusage et d'utilisation hors AMM (avec ou sans effets indésirables), ont été identifiés par au moins l'un des « Preferred terms » (PTs) suivants : « Off label use », « Intentional Product use issue », « Product use issue », « Overdose ». Une extraction exhaustive de la BNPV a été faite sur les cas "CRPV", notifiés et saisis entre le 1er août 2016 et le 30 juin 2017.

3- Principaux résultats et discussion

. Sur la base des notifications spontanées sur la période, il y avait une majorité d'évènements graves (130/170 pour les cas transmis par le laboratoire / 54 graves sur 68 pour les cas CRPV de la BNPV), et la moitié était des évènements hémorragiques (55/130 et 30/54); 17 cas de mésusage étaient notifiés, dont 1 seul grave. Le laboratoire a transmis un grand nombre de cas sollicité (326/417 correspondant à

394 évènements sur 554), tous non graves et par construction (protocole) tous liés à un mésusage 'Off label use': une large majorité (92%) concernait un mésusage lié à l'indication (51%) ou à la nature du traitement avant prescription de DUOPLAVIN (41%). L'analyse des données collectées ne met pas en exergue d'aspects importants ou nouveaux.

4-Conclusions et propositions du rapporteur

La nature du mésusage retrouvé est soit lié à l'indication (51%) soit à la nature du traitement avant prescription de Duoplavin® (41%).

La quantification du mésusage sur la base des données de pharmacovigilance est difficile (biais de notification). Il nous semble qu'une évaluation valide du mésusage nécessite une autre approche, de nature pharmaco-épidémiologique sur une population exhaustive (ou réellement représentative) de l'ensemble des sujets exposés au Duoplavin®. L'utilisation de la base de données SNIIRAM pourrait être utile. Une étude pharmaco-épidémiologique est en cours sur ce sujet.

5-Conclusion du CTPV

Le CTPV est favorable à la clôture du suivi national et à la poursuite de l'étude pharmaco-épidémiologique en cours, qui permettra de mieux répondre à la question du mésusage. 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

L'avis du CTPV est rendu à l'unanimité.

Atteintes hépatiques aiguës sous méthylprednisolone (analyse des données de la BNPV et de la littérature)

Direction en charge du dossier	DP CARDIO
CRPV en charge du dossier	CRPV de Lyon

1. Introduction

Nom commercial	DEPO-MEDROL®
DC	méthylprednisolone
Formepharmaceutique et dosage	Suspension injectable 80mg/2 ml ou 40mg/1ml
Classepharmacologique	Corticoïdes à usage systémique
Indication(s)	Usage Local - dermatologiques : cicatrices chéloïdes, - ORL : irrigation intra-sinusiennes dans les sinusites subaiguës ou chroniques justifiant un drainage. - rhumatologiques: arthrites inflammatoires, arthrose en poussée, tendinites, bursites, talalgies, syndrome du canal carpien, maladie Dupuytren. Usage Systémique Rhinite allergique saisonnière après échec des autres thérapeutiques
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste I
Procédured'enregistrement	AMM nationale
Titulaired'AMM / Exploitant	Pfizer Holding France
Date d'obtention de l'AMM	21/11/1997

Nom commercial	MEDROL®
DC	methylprednisolone
Forme pharmaceutique et dosage	Comprimé 4mg, 16mg, 100 mg
Classe pharmacologique	Corticoïdes à usage systémique
Indication(s)	<p>4 mg et 16 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> - Collagénoses, connectivites (lupus érythémateux disséminé, vascularite, polymyosite, sarcoïdose viscérale) - Affections dermatologiques (dermatoses bulleuses autoimmunes sévères, formes graves des angiomes du nourrisson, lichen plan, urticaires aiguës, dermatoses neutrophiliques) - Affections digestives (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn, hépatite chronique active auto-immune, hépatite alcoolique aiguë sévère) - Affections endocriniennes (thyroïdite subaiguë de De Quervain sévère, certaines hypercalcémies) - Affections hématologiques (purpuras thrombopéniques immunologiques sévères, anémies hémolytiques auto-immunes, hémopathies malignes lymphoïdes en association aux chimiothérapies, érythroblastopénies) - - Pathologies infectieuses (tuberculose, pneumopathie à <i>Pneumocystiscarinii</i>) - Affections néoplasiques (traitement anti-émétique au cours des chimiothérapies antinéoplasiques, poussée oedémateuse et inflammatoire associée aux traitements antinéoplasique) - Affections néphrologiques (syndrome néphrotique, stades III et IV de la néphropathie lupique, sarcoïdose granulomateuse intrarénale, vascularites avec atteinte rénale, glomérulonéphrites extra-capillaires primitives) - Affections neurologiques (myasthénie, oedème cérébral de cause tumorale, polyradiculonévrite chronique, idiopathique, inflammatoire, syndrome de West, syndrome de Lennox-Gastaut, sclérose en plaques en poussée, en relais d'une corticothérapie intraveineuse. - Affections ophtalmologiques (uvéite antérieure et postérieure sévère, exophtalmies oedémateuses, certaines neuropathies optiques, en relais d'une corticothérapie) - Affections ORL (certaines otites séreuses, polypose nasosinusienne, certaines sinusites aiguës ou chroniques, rhinites allergiques saisonnières en cure courte, laryngite aiguë striduleuse chez l'enfant. - Affections respiratoires (asthme persistant de préférence en cure courte en cas d'échec du traitement par voie inhalée à fortes doses, exacerbations d'asthme, bronchopneumopathies chroniques obstructives, sarcoïdose évolutive, fibroses pulmonaires interstitielles diffuses. - Affections rhumatologiques (polyarthrite rhumatoïde et certaines polyarthrites, pseudo polyarthrite rhizomélique et maladie de Horton, rhumatisme articulaire aigu, névralgies cervico-brachiales sévères et rebelles. - Transplantation d'organe et de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (prophylaxie ou traitement du rejet de greffe, prophylaxie ou traitement de la réaction du greffon contre l'hôte) <p>100 mg :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Maladie de Horton, lupus, vascularites - Affections neurologiques (oedèmes cérébraux dans le cadre de tumeurs cérébrales, toxoplasmose cérébrale, lymphomes cérébraux)

	- Affections néoplasiques
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste I
Procédure d'enregistrement	AMM nationale
Titulaire d'AMM / Exploitant	Pfizer Holding France
Date d'obtention de l'AMM	14/11/1996

Nom commercial	SOLUMEDROL® / METHYLPREDNISOLONE MYLAN®
DC	methylprednisolone
Forme pharmaceutique et dosage	Solution injectable 20mg, 40mg, 120mg, 500mg et 1g
Classe pharmacologique	Corticoïdes à usage systémique
Indication(s)	<p>20 mg/2ml, 40 mg/2ml, et 120 mg/2ml :</p> <p>Les indications sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - celles de la corticothérapie générale per os lorsque la voie parentérale est nécessaire en cas d'impossibilité de la voie orale (vomissements, aspiration gastrique, troubles de la conscience) - les affections nécessitant un effet thérapeutique rapide (allergiques, neurologiques, ORL) <p>1 g :</p> <p>Les indications sont celles de la corticothérapie générale, lorsque des posologies élevées sont nécessaires en particulier:</p> <ul style="list-style-type: none"> - manifestations extra-rénales de certaines maladies systémiques telles que lupus érythémateux disséminé, en cas d'échec de la corticothérapie à dose conventionnelle - traitement d'attaque de certaines glomérulopathies associées ou non à une maladie systémique: en cas d'échec d'un traitement usuel - certaines vascularites nécrosantes en association éventuelle aux échanges plasmatiques - transplantation d'organe et de cellules souches hématopoïétiques allogéniques - les manifestations aiguës de la polyarthrite rhumatoïde en cas d'échec du traitement usuel, et de la corticothérapie à dose conventionnelle - certains purpuras thrombopéniques immunologiques très sévères - sclérose en plaques en poussée
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste I
Procédure d'enregistrement	AMM nationale
Titulaire d'AMM / Exploitant	Pfizer Holding France / Mylan S.A.S
Date d'obtention de l'AMM	23/09/1991 / 10/10/1996

Ce travail de synthèse fait suite au signalement d'un cas marquant d'atteinte hépatique aiguë liée à la prise de méthylprednisolone, par le Centre Régional de Pharmacovigilance de Lyon lors du Comité Technique du 14 juin 2016. Il s'agit d'un effet non renseigné dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Pourtant plusieurs cas similaires sont rapportés dans la littérature. Un point concernant les atteintes hépatiques sous méthylprednisolone a donc été demandé, en se basant sur les données de la base nationale de pharmacovigilance.

2. Méthodes

La requête a porté sur tous les cas d'atteinte hépatique (graves et non graves) enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance depuis sa création jusqu'au 22/05/2016 (date de la requête), avec la méthylprednisolone codée en suspect, interaction ou concomitant. La requête a été facilitée par l'utilisation de la Standardized MedDRA Queries « Affections hépatiques d'origine médicamenteuse ». Après une analyse globale des cas retenus, une analyse en fonction de la voie d'administration a été menée dans un deuxième temps.

3. Principaux résultats et discussion

Quatre-vingt-dix-sept cas d'atteinte hépatique associée à la prise de méthylprednisolone ont été analysés. 58,8 % des patients concernés sont des femmes et l'âge médian est de 46 ans (1-91 ans). L'indication de la méthylprednisolone est une pathologie auto-immune dans 47,6 % des cas (dont la sclérose en plaque dans 27 %) et elle est administrée sous forme intraveineuse dans 79,4 % des cas. Les atteintes hépatiques sont dans 72,2 % des cas de type cytolytique et d'évolution spontanément favorable dans 92% des cas où celle-ci est connue. Dans les observations associées à une administration intraveineuse de méthylprednisolone, celle-ci est le seul médicament suspect dans 22% des cas et une ou plusieurs récurrences ont été observées dans 76,9% des cas où elle a été réintroduite, ce qui est très en faveur de sa responsabilité. Cet effet peut être observé de façon parfois retardée après l'administration (délai médian de 9,5 jours (1-267 jours)). En revanche, les données concernant la méthylprednisolone par voie orale ne permettent pas de conclure quant à sa responsabilité dans la survenue d'atteintes hépatiques.

4. Conclusion

Le signal semble suffisamment robuste, pour proposer l'ajout de la mention atteinte hépatite en rubrique 4.8 des spécialités contenant de la méthylprednisolone intraveineuse tout en rappelant aux prescripteurs qu'il s'agit d'un effet surtout observé lors de l'utilisation de fortes doses et pouvant survenir à distance de son administration.

Après qu'il ait été décidé d'engager ce travail de synthèse, le RCP de Méthylprednisolone Mylan® a d'ailleurs été mis à jour dans ce sens le 10/08/2017. Suite à une évaluation européenne, une demande de modification de l'information de toutes les spécialités à base de méthylprednisolone (notice et RCP) a été soumise à l'ANSM et doit être traitée d'ici à la fin de l'année.

Contraception hormonale combinée et hypertension intracrânienne (analyse des données de la BNPV et de la littérature)

Direction en charge du dossier	DP CARDIO
CRPV en charge du dossier	CRPV de Lyon

1- Introduction

Un cas d'hypertension intracrânienne (HTIC) chez une patiente de 24 ans qui avait pour seul traitement une contraception orale par Izéane® (éthinyloestradiol 0,02mg / drospirénone 3mg) et pour seul facteur de risque un surpoids (IMC à 26,6 kg/m²), a été présenté au comité technique de pharmacovigilance de juin 2016. Il s'agit d'un effet non mentionné dans le RCP du produit mais pour lequel il existe des publications anciennes concernant le lien entre contraception hormonale en général et HTIC. Il a donc été proposé d'effectuer un travail d'analyse global du signal HTIC sous contraception hormonale, toutes formes et spécialités confondues, à partir de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV).

2- Méthodes

L'analyse a porté sur toutes les observations d'HTIC comprenant un œstrogène et/ou un progestatif (utilisés comme contraceptif) parmi les médicaments codés, quelle qu'en soit l'imputabilité. Une analyse des cas impliquant un œstrogène et/ou un progestatif hors contraception a été réalisée secondairement.

3- Résultats et discussion

Trente cas d'HTIC associés à une contraception hormonale ont été analysés. Le délai d'apparition de l'HTIC après introduction de la contraception est connu dans 25 cas et en moyenne de 861 jours ± 1359

jours, le délai médian étant de 269 jours [7 jours ; 12 ans]. Lorsque l'évolution est connue (n=26), elle est favorable dans 76,9% des cas. La grande majorité des cas (90%) concerne une contraception par voie orale, 2 cas (6,7%) sont rapportés avec un dispositif intra-utérin et 1 cas (3,3%) est survenu avec un implant sous-cutané.

Pour chaque observation, la recherche de facteurs de risque de survenue d'HTIC a été réalisée en tenant compte des données de la littérature. Le rôle du sexe et de l'âge n'a pu être évalué complètement de la population cible de cette étude. Parmi les 18 observations où une information sur le poids est mentionnée (indice de masse corporelle (IMC) ou surpoids mentionné dans le commentaire) 13 patientes (72,2%) sont en surpoids (IMC>25kg/m² ou surpoids mentionné), et trois de ces patientes ont eu récemment une prise de poids importante (de 17, 20 et 28kg respectivement en 5 mois, 2 ans et 3 ans).

L'utilisation concomitante d'une tétracycline (n=3) ou d'un rétinoïde (n=2), classes thérapeutiques associées à la survenue d'une HTIC, a également été retrouvée dans 19,2% des cas.

Au total, seuls 8 dossiers (30,8%) ne mentionnant aucun facteur de risque d'HTIC (hors sexe et âge) ont été identifiés.

Les cas d'HTIC sous contraceptifs hormonaux enregistrés dans la BNPV sont donc fréquemment associés à au moins un facteur de risque bien validé (surpoids ou autre prise médicamenteuse). Ils sont par ailleurs très hétérogènes en terme de chronologie que ce soit sur les délais d'apparition de l'HTIC après l'instauration de la contraception ou en termes d'évolution à l'arrêt ou non du traitement.

L'estimation attendu/observé retrouve un nombre de cas attendu très supérieur au nombre de cas recueilli, même en tenant compte d'un taux élevé de sous notification.

4- Conclusions et propositions du rapporteur

Au total, l'analyse ne permet pas de conclure quant à un lien de causalité entre la prise de la contraception hormonale et la survenue de l'HTIC.

A la suite de ce travail de synthèse, le CRPV propose de clôturer ce point qui n'a pas permis de confirmer le signal. Si de nouveaux éléments le justifient, le CRPV réévaluera le signal avec une analyse des cas d'Eudravigilance.

5- Conclusion du Comité technique de pharmacovigilance

Les HTIC surviennent majoritairement chez des femmes en âge de procréer ce qui constitue un biais d'indication. L'analyse des cas ne permet pas de faire ressortir une combinaison hormonale particulière. Les données sont insuffisantes pour confirmer le signal.

La proposition du rapporteur de clôturer ce point a été adoptée à la majorité moins 1 abstention.

Nom du dossier	Point d'information Pictogramme grossesse
Direction en charge du dossier	Direction de la surveillance et DAJR
Information : Mise en place du pictogramme « femmes enceintes » sur les boîtes de médicaments	
	
Pictogr et grossesse CTPV 10 10 2017.pp	

Nom du dossier	Point d'information « dossiers non présentés en plénière »
Direction en charge du dossier	Direction de la surveillance
<p>Des propositions quant aux nouvelles modalités de présentation des dossiers en plénières ont été faites aux membres du CTPV par la Présidente du CTPV et sa suppléante.</p> <p>Les principes généraux sont décrits ci-dessous et feront l'objet dans un premier temps d'une phase-test. Trois types de dossiers ont été retenus :</p>	
Dossiers type 1	<ul style="list-style-type: none"> • présentation en séance par le rapporteur (15 minutes) • discussion en séance, vote propositions
Dossiers type 2	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de présentation en séance • Discussion en séance, vote propositions
Dossiers type 3	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de présentation en séance • Pas de discussion ni vote en séance • Avis membres CTPV donné par écrit (mail) si désaccord avec conclusions/propositions du rapporteur avec argumentaire • Transmission au CRPV rapporteur + DP et DS • Programmer une discussion en séance si majorité de désaccord (n>=16) ou sur décision CRPV rapporteur / DP ou DS
- ...	

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>- Cas d'entérococolite nécrosante sous VARITECT®, immunoglobulines humaines anti-vzv (ATU nominative) : une mise en garde sera ajoutée dans le courrier d'autorisation de l'ATU.</p> <p>- Cas d'atteinte hépatique sévère nécessitant une transplantation hépatique sous ESMYA®, ulipristal acétate : signal européen adressé par la France suite à la réception de ce cas marquant. Recommandation du PRAC du 25-29 septembre 2017 : demander au titulaire une revue cumulative des données disponibles sur la toxicité hépatique, incluant les données des essais cliniques, de la littérature et les déclarations depuis la commercialisation.</p>	

- Cas d'acidose lactique grave sous metformine : risque identifié, mais persistant. Réflexion à mener sur des actions de minimisation, de mesure d'impact et de communication pour atteindre le patient et les professionnels de santé, avec une attention particulière sur l'identification des facteurs de risque et des premiers signes de survenue.
- Cas d'infection sévère à Bacillus Cereus chez un prématuré : présence de ce germe dans les prélèvements réalisés dans la seringue d'émulsion lipidique utilisée pour la nutrition parentérale. Présentation pour information. Des investigations sont en cours afin de déterminer les causes de cette contamination et dans l'attente de ces résultats, un message d'alerte rapide sanitaire a été adressé aux établissements de santé le 07.10.2017.
- Cas d'atteinte hépatique sous SELEXID® pivmecillinam : un suivi de pharmacovigilance sera instauré et pris en charge par le CRPV de Tours.

TOUR DE TABLE DES CAS MARQUANTS ET DE LA LITTÉRATURE

Cf doc jointe

Liste des cas marquants non présentés

Date et signature du président du comité technique de pharmacovigilance :
Le