

**Direction de l'Evaluation
des Médicaments et des Produits Biologiques
Département de Pharmacovigilance**

Saint-Denis, le 24 mai 2011

COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

Compte rendu de la réunion du mardi 29 mars 2011

Etaient présents :

Membres de la Commission nationale de pharmacovigilance :

M. CARON (président)
M. VIAL (vice-président)
Mme ANGLADE (représentant de la Direction Générale de la Santé)
M. MALLARET (Président de la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes)
M. ANDREJAK (suppléant de M. ESCHALIER)
Mme BAUMELOU
M. BERNARD
M. CAMENEN
M. CARLIER
M. CHOISY (suppléant de Mme PERAULT-POCHAT)
Mme DE LARRE DE DORIE-LEROY
M. DERAY
Mme DUGAST
M. GALEZOWSKI
M. GIROUD
Mme GUY
M. HAZEBROUCQ
M. JACQUES
M. JAVAUDIN
Mme JEAN-PASTOR
Mme JONVILLE-BERA
Mme LAINE-CESSAC
M. LIEVRE
M. MEILLIER (suppléant de Mme PAULMIER-BIGOT)
M. MERLE
M. MONTASTRUC
M. PELLETIER
M. SAILLER
M. SAVIUC
M. TESTE
Mme VEYRAC (suppléante de Mme SGRO)
M. WESTPHAL (suppléant de Mme LAROCHE)

Membres suppléants présents :

M. CAMUS

CRPV :

Mme BAVOUX

Mme HARAMBURU

Mme MOACHON

DOSSIERS TRAITES PAR LABORATOIRES

CRINEX : Enquête officielle relative à la sécurité d'emploi de l'ensemble des spécialités indiquées dans la supplémentation vitaminique du nourrisson

ARROW GENERIQUES: Actualisation de l'enquête officielle relative aux effets indésirables de la trimétazidine

MYLAN SAS/QUALIMED : Actualisation de l'enquête officielle relative aux effets indésirables de la trimétazidine

SANDOZ : Actualisation de l'enquête officielle relative aux effets indésirables de la trimétazidine

SANOFI AVENTIS : Actualisation de l'enquête officielle relative aux effets indésirables de la trimétazidine

SERVIER / BIOGARAN : Actualisation de l'enquête officielle relative aux effets indésirables de la trimétazidine

TEVA CLASSICS / IVAX PHARMACEUTICALS : Actualisation de l'enquête officielle relative aux effets indésirables de la trimétazidine

SANOFI AVENTIS : Suivi national de Multaq® (dronédarone)

GESTION DES CONFLITS D'INTERETS

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée au cours de la séance de la Commission Nationale de pharmacovigilance du 29 mars 2011.

TABLE DES MATIERES

I - INTRODUCTION ET ADOPTION DES COMPTE-RENDUS DES CNPV DU 25/01/11 ET DU 03/03/2011	6
II - ENQUETE OFFICIELLE DE PHARMACOVIGILANCE PORTANT SUR LA SECURITE D'EMPLOI DES SPECIALITES INDIQUEES DANS LA SUPPLEMENTATION EN VITAMINE D DU NOURRISSON : CAS PARTICULIERS DES SPECIALITES UVESTEROL VITAMINE ADEC ET UVESTEROL D 1500UI/ML (LABORATOIRE CRINEX)	7
III - ACTUALISATION DE L'ENQUETE OFFICIELLE RELATIVE AUX EFFETS INDESIRABLES DE LA TRIMETAZIDINE	9
IV - SUIVI NATIONAL MULTAQ® (DRONEDARONE) DANS LE CADRE DU PGR	12
V – ACTOS® (PIOGLITAZONE) ET CANCER DE LA VESSIE	15

I - INTRODUCTION ET ADOPTION DES COMPTE-RENDUS DES CNPV DU 25/01/11 ET DU 03/03/2011

Le compte rendu de la CNPV du 25 janvier 2011 a été adopté avec la modification suivante :

-Page 12, ligne 4 : Remplacer : « *Agent immunosuppresseur sélectif* » par « *Anticorps monoclonal* ».

Le compte rendu de la CNPV du 3 mars 2011 a été adopté avec la modification suivante :

Ajouter dans les membres présents :

- Mme Castot: représentante de la Direction Générale de l'Afssaps
- Mme Paulmier-Bigot

ALLOCUTION DU DIRECTEUR GENERAL DE L'AFSSAPS : DOMINIQUE MARININCHI

M. MARININCHI, directeur général de l'Afssaps, a échangé avec les membres de la commission nationale de pharmacovigilance des réflexions sur le contexte actuel et l'évolution du système de pharmacovigilance.

II - ENQUETE OFFICIELLE DE PHARMACOVIGILANCE PORTANT SUR LA SECURITE D'EMPLOI DES SPECIALITES INDIQUEES DANS LA SUPPLEMENTATION EN VITAMINE D DU NOURRISSON : CAS PARTICULIERS DES SPECIALITES UVESTEROL VITAMINE ADEC ET UVESTEROL D 1500UI/ML (LABORATOIRE CRINEX)

Rapporteur : CRPV de Bordeaux

Historique :

Le Centre de Pharmacovigilance de Bordeaux a présenté à la Commission nationale de Pharmacovigilance (CNPV) une mise à jour du dossier concernant les spécialités Uvestérol[®] D 1500UI/mL et Uvestérol[®] Vitaminé ADEC.

Pour rappel, la notification de cas de malaise, cyanose et/ou apnée survenus lors de l'administration de ces solutions buvables à des nouveau-nés ou des nourrissons a conduit l'Afssaps en 2006 à communiquer sur l'importance du respect des modalités d'administration de ces spécialités. Les laboratoires Crinex avaient mis à disposition un nouveau système d'administration permettant de diminuer la force du jet et avaient envoyé un courrier d'information aux professionnels de santé. Par ailleurs, une enquête officielle de pharmacovigilance a été ouverte et confiée au Centre Régional de Pharmacovigilance de Bordeaux. Les résultats de cette enquête avaient été présentés lors du Comité Technique de Pharmacovigilance du 17 avril 2007 et du 4 mai 2010 et à la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 23 novembre 2010.

Malgré les mesures mises en place en 2006, la notification des cas de malaise avec Uvestérol[®] D 1500UI/mL et Uvestérol[®] Vitaminé ADEC, après avoir diminué dans un premier temps, a augmenté au cours des 2 dernières années. Vingt-trois nouveaux cas de malaise (16 avec Uvestérol[®] ADEC et 7 avec Uvestérol[®] D) ont été signalés depuis le plan de communication d'octobre 2006.

Au vu de ces résultats, les membres de la CNPV, lors de la réunion du 23 novembre 2010, se sont prononcés en faveur d'une contre-indication de ces spécialités chez les nourrissons de moins de 1 mois, sous réserve, concernant l'Uvestérol[®] Vitaminé ADEC, de l'avis d'un groupe *ad hoc* de néonatalogistes et de pédiatres.

Le 4 janvier 2011, l'Afssaps a réuni un groupe de néonatalogistes et de pédiatres qui, interrogé sur l'intérêt de l'Uvestérol[®] Vitaminé ADEC en néonatalogie, a confirmé la nécessité de disposer dans cette tranche d'âge de produits de supplémentation vitaminique pouvant être administrés par voie orale. Selon les experts, il apparaît important de compléter en vitamines (notamment A et D) le nouveau-né prématuré afin de pallier les carences vitaminiques et de limiter le risque éventuel de complications ultérieures.

L'Afssaps a alors souhaité qu'une communication rapide rappelant les modalités d'administration des spécialités Uvestérol[®] soit effectuée. Un courrier d'information aux professionnels de santé a donc été envoyé par le laboratoire le 18 mars 2011 et un communiqué de presse diffusé sur le site de l'Afssaps.

Les laboratoires Crinex ont de leur côté contesté la proposition de la CNPV du 23 novembre 2010 de contre-indiquer la spécialité Uvestérol D au cours du premier mois de vie, compte tenu du faible nombre de cas rapportés en 2010 (n=2) au regard du nombre annuel d'administrations effectuées avec cette spécialité. Les Laboratoires Crinex ont par ailleurs proposé de recommander la dilution des produits (Uvestérol[®] D et Uvestérol ADEC) dans un peu d'eau ou de lait pendant le premier mois de vie, avec une administration à la tétine, ce qui pourrait constituer une mesure transitoire permettant de réduire l'osmolalité de la solution buvable en évitant l'utilisation de la pipette doseuse, dans l'attente des nouvelles formulations galéniques de ces spécialités prévues en 2012.

Afin de faciliter la discussion lors de la CNPV, il avait également été demandé aux laboratoires Crinex, lors de la réunion de concertation du 7 mars 2011 précédant la présente CNPV, de déposer avant le 22 mars un plan de gestion des risques (PGR) intégrant la proposition de dilution. Ce PGR devait également inclure des documents de minimisation du risque à destination des parents ainsi qu'un protocole d'étude d'utilisation des spécialités Uvestérol[®] D 1500UI/mL et Uvestérol[®] Vitaminé ADEC.

Discussion de la CNPV du 29 mars 2011 :

Aucune donnée supplémentaire n'a été fournie par les laboratoires Crinex avant ou pendant la commission de pharmacovigilance du 29 mars. Les laboratoires Crinex ont expliqué que la dilution des produits pourrait être problématique car la quantité à ingérer par les nouveau-nés serait plus importante et exposerait de ce fait à plus de malaise. Cet argumentaire est apparu peu compréhensible aux membres de la CNPV puisque la dilution est déjà recommandée dans les RCP des deux spécialités pour les prématurés qui sont plus à risque de malaise.

Par ailleurs, les laboratoires Crinex rappellent qu'historiquement, les pédiatres recommandaient d'administrer les vitamines diluées dans le premier biberon du matin mais l'augmentation notable de l'allaitement maternel, y compris chez les prématurés, pose le problème de l'administration de ces produits en ville.

Les laboratoires Crinex proposent la mise en place d'un groupe d'experts afin de définir des modalités de dilution.

Un des membres de la CNPV a proposé la mise en réserve hospitalière de ces deux spécialités. Toutefois, cette proposition a été écartée en raison d'une impossibilité d'accès à ces produits pour les nourrissons qui auraient besoin d'une supplémentation en vitamine après leur sortie de l'hôpital, notamment les prématurés, ou les nouveau-nés suivis en ville pour une malabsorption digestive.

La question de la durée d'utilisation de l'Uvestérol® Vitaminé ADEC a également été soulevée ; l'étude d'utilisation qui doit être menée par les laboratoires pourrait y apporter une réponse.

Il est à noter qu'à ce jour, cette spécialité n'a pas fait l'objet d'une demande de remboursement par le laboratoire auprès de la commission de transparence.

Il a été rappelé que l'Afssaps réfléchissait à de nouvelles mesures concernant les recommandations sur la supplémentation en vitamine D de l'adulte et de l'enfant, et sur la modification des modalités d'administration de ces spécialités.

Conclusion de la CNPV du 29 mars 2011:

A la suite de cette discussion, et en l'absence de proposition concrète des laboratoires Crinex sur la dilution, la CNPV s'est prononcée :

- **pour la spécialité Uvestérol® D 1500UI/mL**, en faveur d'une contre-indication au cours du premier mois de vie (30 voix pour, 0 voix contre et une abstention), telle que déjà recommandée par la commission de pharmacovigilance du 23 novembre 2010.

- **pour la spécialité Uvestérol® Vitaminé ADEC**, après avis des spécialistes néonatalogistes sur la supplémentation vitaminique du nouveau-né prématuré ou ayant une malabsorption digestive, en faveur de (24 voix pour, 3 voix contre et 4 abstentions) :

- ✓ la délivrance d'un flacon et d'une pipette doseuse par enfant en milieu hospitalier
- ✓ l'éducation thérapeutique des parents pour les modalités l'administration du produit avant la sortie de l'hôpital
- ✓ la prescription initiale hospitalière

Note post-CN :

Le 26 mai 2011, le dossier Uvestérol a été présenté à la commission d'AMM qui a demandé au laboratoire de fournir le plan de gestion et de minimisation des risques déjà demandé, incluant une révision des modalités d'information telles que des mises en gardes spécifiques apposées de façon visible sur l'étiquetage du médicament, une notice comprenant les modalités d'information de façon claire et synthétique, et une communication sur le bon usage du médicament. Toutefois, la commission d'AMM n'a pas statué sur la proposition de la CNPV de contre-indication de l'Uvestérol D® au cours du premier mois de vie.

III - ACTUALISATION DE L'ENQUETE OFFICIELLE RELATIVE AUX EFFETS INDESIRABLES DE LA TRIMETAZIDINE

Rapporteur : CRPV de Paris – Cochin – Saint-Vincent de Paul

Nom commercial	Vastarel® et génériques (Trimétazidine Arrow, Trimétazidine Biogaran, Trimétazidine EG, Trimétazidine Merck, Trimétazidine Qualimed, Trimétazidine Ratiopharm, Trimétazidine Teva, Trimétazidine Torlan, Trimétazidine Winthrop, Trimétazidine Zydus)
DCI	Trimétazidine
ATC	C01EB15
Forme pharmaceutique	- comprimés pelliculés (20 mg) - comprimés pelliculés à libération modifiée (35 mg) - solution buvable en gouttes (20 mg/mL)
Classe pharmacologique	Antiangineux, antivertigineux
Procédure d'enregistrement	Nationale
Titulaire de l'AMM	- Spécialité de référence : laboratoires SERVIER - Génériques : Arrow génériques (Trimétazidine Arrow et Almus), Biogaran, EG labo, Plus Pharmacie SA (Trimétazidine Isomed), Ivax, Mylan SAS (Trimétazidine Merck), Qualimed, Ratiopharm, RPG, Sandoz, Teva Classics, Actavis France (Trimétazidine Torlan), Sanofi-Aventis (Trimétazidine Winthrop), Zydus France

1 – Introduction :

La trimétazidine (TMZ) a fait l'objet de plusieurs point et enquêtes de pharmacovigilance depuis 2005 présentés par le CRPV de Toulouse et le CRPV de Cochin-Saint-Vincent de Paul. Ces différentes enquêtes ont abouti à la modification des rubriques 4.4, et 4.8 et 5.2 du résumé des caractéristiques du produit et à l'inscription de la TMZ sur la liste II des substances vénéneuses, ainsi qu'à une demande d'étude complémentaire de pharmacocinétique.

La TMZ est un dérivé pipérazinique indiqué dans:

- le traitement prophylactique de la crise d'angine de poitrine ;
- le traitement symptomatique d'appoint des vertiges et des acouphènes ;
- le traitement d'appoint des baisses d'acuité visuelle et des troubles du champ visuel, présumés d'origine vasculaire.

Cinquante pour cent des prescriptions concernent des patients âgés d'au moins 75 ans et 15 % des patients âgés d'au moins 85 ans (IMS EPPM, 2008-2010).

2 – Résultats :

La base nationale française de Pharmacovigilance (BNPV) a été interrogée sur tous les cas où la trimétazidine est suspecte depuis la dernière enquête, soit du 13 février 2008 au 3 janvier 2011 : 86 cas [49 Graves(G), 36 Non graves (NG) et 1 prise excessive sans EI] de la BNPV ont été retenus et analysés. Concernant les données des PSURs transmis par les laboratoires, et sur la période de 2008 à août 2010, 111 cas dont 68 doublons avec les cas de la BNPV ont été retenus et analysés.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés :

- 28 cas de chutes, hypotension artérielle, malaises, vertiges :
 - dans 16 cas, la TMZ est le seul médicament suspect. Pour les autres cas, la TMZ est co-suspecte avec des médicaments diminuant la pression artérielle.
 - Parmi les 14 cas d'hypotension artérielle ou d'hypotension orthostatique symptomatiques, 7 cas sont graves avec chutes.
- 63 cas d'effets neurologiques :
 - 48 cas (dont 45 en France) de syndrome parkinsonien et autres troubles moteurs apparentés (tremblements, rigidité musculaire et troubles de la marche, syndrome des jambes sans repos) ont été observés pendant cette période. Ils surviennent presque toujours chez des patients sans trouble parkinsonien préalable connu. Ils sont, dans la plupart des cas, réversibles à l'arrêt de la TMZ, y compris après des mois ou des années d'évolution ;

- 15 cas d'effets cardiologiques et autres effets vasculaires ;
- 21 cas d'atteintes cutané-muqueuses ;
- 5 cas d'atteintes hépatiques et pancréatiques ;
- 9 cas de troubles de la coagulation et hémorragies ;
- 9 cas d'atteintes des lignées sanguines.

Projet d'étude pharmacocinétique (PKH_06790_012)

L'évaluation du synopsis de l'étude de pharmacocinétique PKH_06790_012, proposée par les Laboratoires Servier et demandée par la CNPV du 24 novembre 2009, montre que cette étude ne permettra pas de répondre aux préoccupations soulevées par l'analyse de l'étude Emeriau, déposée par le laboratoire lors de la demande d'AMM de Vastarel LP® 35 mg, qui avait mis en évidence une accumulation importante de la TMZ chez le sujet âgé, favorisée par une demi-vie d'élimination de plus de 24 heures. En effet, la population dite âgée de l'étude proposée ne l'est pas suffisamment. De plus, cette nouvelle étude ne permettra pas d'évaluer la sécurité de la TMZ chez les patients âgés, très âgés et/ou insuffisants rénaux puisqu'elle prévoit une administration unique de 35 mg.

Etude d'analyse d'indication et de profil patients

Cette étude observationnelle, réalisée par les laboratoires Servier, indique notamment que les patients dans l'indication cardiologique sont les plus nombreux et ont l'âge médian le plus avancé (76,5 ans). Certains patients dans les indications de cardiologie et d'ORL prennent jusqu'à 180-210 mg/j de TMZ.

3 – Conclusion du rapporteur

La problématique majeure de la TMZ concerne surtout les effets indésirables neurologiques. Le diagnostic par les praticiens d'un syndrome parkinsonien d'origine médicamenteuse en présence de TMZ est difficile à établir, malgré sa mention dans le RCP français, du fait de l'âge des patients traités par TMZ, de la possibilité d'aggravation progressive des symptômes, avec un délai de survenue de plusieurs semaines ou mois. Le risque de ne pas évoquer le rôle de la TMZ est à craindre, pour des troubles invalidants et chroniques, qui peuvent régresser quand on pense à arrêter le produit. Il s'agit donc d'un problème de morbidité préoccupant.

Aussi, à moins d'un bénéfice démontré de la TMZ, le profil de sécurité de ce produit paraît difficilement acceptable car source de morbidité avec une sous-notification probablement encore plus importante que d'habitude, en raison de la population concernée (sujets âgés/très âgés) et des effets induits (symptômes parkinsoniens).

Dans le cas où les AMMs des spécialités à base de TMZ seraient maintenues, le rapporteur propose leur inscription sur la liste I, une surveillance neurologique avant et pendant la prescription et une contre-indication chez les parkinsoniens.

5- Présentation des laboratoires Servier

Les laboratoires Servier ont tout d'abord présenté une analyse de l'évolution annuelle des cas neurologiques notifiés en France, sur la base de leur année de survenue. Cette analyse montre que la survenue annuelle des cas est stable entre 2005 et 2010. Les laboratoires Servier ont ensuite présenté les résultats de leur étude d'analyse d'indication et de profil patients. Cette analyse, qui incluait 21 972 patients traités par TMZ en 2009, a permis d'associer :

- 45.3% des prescriptions de Vastarel® à un profil cardiologique,
- 30% des prescriptions de Vastarel® à un profil ORL,
- 0.4% des prescriptions de Vastarel® à un profil ophtalmologique.

Une analyse complémentaire portant sur les co-prescriptions de Vastarel® et d'antiparkinsoniens, réalisée à partir des dossiers des 21 972 patients, montre que 430 patients (1.95%) ont été traités par des antiparkinsoniens, entre 2000 et 2009. Sur ces 430 patients, cette analyse rétrospective sur les 10 années antérieures a indiqué que pour 186 (0,85%) le traitement par antiparkinsonien a été initié avant ou en même temps que la prescription de TMZ et pour 163 (0,74%) l'initiation d'antiparkinsoniens a eu lieu après l'initiation de la TMZ (81 cas sans précision).

Les laboratoires Servier ont ensuite proposé que soient mises en place les mesures de minimisation des risques suivantes :

- ajouter en rubrique 4.3 : contre-indication de la TMZ chez les patients atteints de la maladie de Parkinson et autres syndromes parkinsoniens,
- modifier le libellé de la rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » de la façon suivante :
« La trimétazidine peut induire des symptômes parkinsoniens (akinésie, tremblement, hypertonie) qu'il convient de

rechercher, surtout chez le sujet âgé. En règle, ils sont réversibles à l'arrêt du traitement. Une accentuation de signes parkinsoniens pré-existants peut également être observée. La survenue de ces signes nécessite l'arrêt du traitement ».

- modifier le libellé de la rubrique 4.8 « Effets indésirables » : concernant les effets sur le système nerveux de la façon suivante : « Symptômes parkinsoniens (akinésie, rigidité, tremblement) ou aggravation des symptômes parkinsoniens, réversibles à l'arrêt du traitement ».
- inscription du produit sur la liste I,
- envoi d'une lettre d'information aux professionnels de santé (incluant neurologue et gériatres),
- mesure d'impact.

Par ailleurs, les laboratoires ont proposé un nouveau protocole d'étude pharmacocinétique demandée par l'Afssaps et évaluant l'exposition à la TMZ en fonction de la clairance de la créatinine et de l'âge. Cette nouvelle étude fait suite à la précédente étude de pharmacocinétique proposée qui ne répondait pas aux préoccupations soulevées par l'étude EMERIAU (pas de groupe ≥ 75 ans et pas de groupe ≥ 85 ans). Quatre groupes seraient étudiés : des volontaires sains entre 30 et 60 ans // des sujets de moins de 60 ans avec une clairance de la créatinine entre 60 et 90 ml/min // des sujets de moins de 60 ans avec une clairance de la créatinine entre 30 et 60 ml/min // des sujets de plus de 75 ans.

De plus, à la suite des résultats de l'étude EMERIAU et des commentaires des rapporteurs, les laboratoires Servier proposent les mesures de minimisation des risques suivantes :

- réduction de la posologie à 35 mg/j chez les patients ayant une clairance de la créatinine entre 30-60 ml/min ou âgés de plus 85 ans.
- contre-indication chez les IR sévères (Clairance < 30 ml/min).

6 – Discussion et conclusions de la Commission Nationale de Pharmacovigilance

La responsable de l'unité PTC2, a présenté les résultats des différentes études d'efficacité, ainsi que les avis négatifs des groupes de travail de cardiologie et d'ORL qui ont examiné le bénéfice de la TMZ dans les indications en cardiologie et en ORL.

Aux vues de l'ensemble des données présentées, les membres de la commission nationale de pharmacovigilance ont considéré à l'unanimité que le risque lié à la TMZ au regard de son usage thérapeutique et dans les conditions de l'AMM était inacceptable, et se sont donc prononcés en faveur d'une suspension des AMMs des spécialités à base de TMZ.

L'avis de la CNPV sera transmis à la commission d'AMM qui se tiendra le 7 avril 2011.

Note post-CN :

La France a initié une réévaluation du bénéfice/risque de la trimétazidine au niveau européen sous l'article 31 de la directive 2004/27/CE modifiant la directive 2001/83/CE. Cette évaluation doit aboutir à un avis du comité des médicaments à usage humain et une décision de la commission européenne qui s'appliquera à l'ensemble des Etats membres.

IV - SUIVI NATIONAL MULTAQ® (DRONEDARONE) DANS LE CADRE DU PGR

Rapporteur : CRPV d'Amiens

Nom commercial	MULTAQ®
DCI	Dronédarone
Forme pharmaceutique	400 mg, comprimé pelliculé
Classe pharmacologique	Anti-arythmiques
Procédure d'enregistrement	Centralisée (pays rapporteur : Pays-Bas et pays co-rapporteur : Hongrie)
Titulaire de l'AMM	Laboratoires Sanofi-Aventis

1. Introduction

La dronédarone (Multaq®) est un médicament anti-arythmique de structure proche de celle de l'amiodarone. Multaq® est indiqué chez les patients adultes cliniquement stables présentant un antécédent de fibrillation auriculaire (FA) ou actuellement en FA non permanente, afin de prévenir les récurrences de FA ou de ralentir la fréquence cardiaque.

Multaq® a obtenu une AMM européenne via la procédure centralisée le 26 novembre 2009 avec la Hollande comme Rapporteur et la Hongrie comme co-rapporteur. Multaq® est commercialisé en France depuis le 25 octobre 2010. La posologie recommandée est de 400 mg deux fois par jour au moment des repas.

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant des conditions hémodynamiques instables en particulier les patients avec « des symptômes d'insuffisance cardiaque au repos ou lors d'un effort minime » (correspondant aux patients de classe IV de la NYHA et de la classe III NYHA instable). La dronédarone n'est pas recommandée chez les patients ayant présenté un épisode récent (1-3 mois) d'insuffisance cardiaque de classe III NYHA ou dont la FEVG est < 35 %.

Les associations médicamenteuses suivantes sont contre-indiquées :

- inhibiteurs puissants du CYP 3A4 (tels que kétoconazole lequel multiplie par 17 la biodisponibilité de la dronédarone, itraconazole, voriconazole, posaconazole, télichromycine, clarithromycine, néfazodone, ritonavir),
- médicaments pouvant induire des torsades de pointe (tels que phénothiazines, cisapride, bépridil, antidépresseurs tricycliques, certains macrolides oraux, antiarythmiques de classe I et III).

Dès novembre 2010 un suivi national de pharmacovigilance a été mis en place et confié au Centre Régional de Pharmacovigilance d'Amiens. Celui-ci s'insère dans le cadre du PGR national.

2. Données françaises de pharmacovigilance

Les données présentées au cours de la Commission Nationale de Pharmacovigilance ont été mises à jour par rapport à celles rapportées au Comité Technique de Pharmacovigilance du 08 février 2011. Elles portent sur la période d'évaluation du 25/10/2010 au 15/03/2011 (période pendant laquelle il est estimé, selon les données IMS, que 16 000 patients ont été traités) : 202 observations rapportées et évaluées: 62 provenant des CRPV et 140 observations ayant été transmises par le laboratoire Sanofi-Aventis (après exclusion des doublons avec les cas notifiés aux CRPVs). Les principaux effets rapportés sont:

- **des troubles digestifs sévères** : 6 cas (nausées, diarrhée et vomissements chez 3 patients, 2 cas de douleurs épigastriques, 1 cas de nausées sévères) dont un d'évolution fatale (dans un contexte de possible infarctus mésentérique chez un patient artéritique).
- **des atteintes hépatiques** : 40 observations correspondant à des atteintes hépatiques, toutes d'évolution favorable sauf une d'évolution fatale non liée à l'atteinte hépatique laquelle a été considérée comme n'étant pas d'origine médicamenteuse.
- **des atteintes cardiaques** : 27 observations.
 - 18 cas de décompensation de la fonction cardiaque (14 graves et 4 non graves) dont un décès attribué à un œdème aigu du poumon mais pour lequel d'autres diagnostics ont été secondairement évoqués comme une embolie pulmonaire.
 - les autres cas sont : bradycardie (3), allongement de l'intervalle QT (4) et 2 blocs sino-auriculaires.
- **des atteintes pulmonaires** : un cas de pneumopathie interstitielle aiguë a été rapporté chez un patient de 81 ans traité au préalable par l'amiodarone pour fibrillation auriculaire depuis environ 2 ans, avec des antécédents d'embolie pulmonaire, insuffisance rénale chronique hémodialysé et récemment opéré d'un adénocarcinome colique. Le patient a présenté une dyspnée sévère associée à un syndrome interstitiel pulmonaire bilatéral 5 jours après le début du traitement par la dronédarone. Après une amélioration de l'état clinique lors d'une hospitalisation au cours de laquelle le traitement est interrompu, la dyspnée réapparaît très rapidement après la réintroduction du traitement. Le diagnostic d'une pneumopathie interstitielle aiguë est alors posé. Le patient décède au bout de 3,5 semaines à la suite de complications infectieuses et d'une défaillance polyviscérale progressive.

Deux autres cas peu documentés compatibles avec des pneumopathies interstitielles ont été également rapportés chez des patients antérieurement traités par amiodarone.

- **des élévations de la créatininémie / insuffisances rénales** : 19 cas ont été retenus dont 13 avec une créatininémie au moins doublée.

- **des effets indésirables cutanéomuqueux** : 13 observations (1 urticaire géante avec gêne respiratoire, 3 cas d'érythème diffus et d'œdème muqueux, 3 cas d'aphtes buccaux, 4 cas d'éruptions cutanées, 2 cas d'eczéma)

Par ailleurs, 9 cas d'interactions médicamenteuses potentielles ont été rapportés : 6 concernaient une interaction avec un AVK avec une augmentation de l'INR, 1 cas une interaction avec le docétaxel (cinétique dépendant du cytochrome P 3A4 et des Pgp), 1 cas avec l'atorvastatine et 1 cas avec un sulfamide hypoglycémiant.

3. Données des Periodic Safety Update Report (PSUR)

Les données présentées ci-après incluent la période couverte par les 2 premiers PSURs semestriels (01/08/09 au 31/07/10) correspondant respectivement à une exposition estimée de 58 000 et de 81 000 patients (données de ces 2 PSUR élargis à la période allant pour les atteintes hépatiques jusqu'au 21/11/10 dans le cadre d'un rapport intitulé « Summary of hepatic safety data »):

- **Atteintes hépatiques** : 87 cas graves enregistrés dont 46 correspondent à une cytolyse hépatique, 5 à une atteinte mixte et 9 à une atteinte cholestatique. Ces cas d'atteinte hépatique ont été revus par un groupe d'experts.. Parmi les 10 cas les plus significatifs, 5 avec traitement par dronédarone de courte durée ont eu une évolution fatale. L'hypothèse d'une ischémie hépatique secondaire à une dysfonction cardiaque a été évoquée pour ces 5 cas présentant par ailleurs d'autres comorbidités. Dans 3 cas, il s'agissait d'une atteinte hépatocellulaire ou mixte avec dans un cas une insuffisance hépatique, tous d'évolution favorable. Deux cas d'atteinte hépatique ayant nécessité une transplantation ont été rapportés après la période du 2^e PSUR (1 cas en Allemagne, 1 cas aux Etats Unis). Ces effets indésirables hépatiques (insuffisances hépatiques aiguës dont un cas avec encéphalopathie) ont été observés environ 6 mois après le début du traitement par la dronédarone dans les 2 cas. Le rôle de la dronédarone ne peut être ni exclu, ni affirmé dans les 2 cas. A la suite de ces deux cas, une lettre a été adressée le 21 janvier 2011 aux professionnels de santé sur les risques d'atteintes hépatiques de la dronédarone justifiant un dosage préalable au traitement puis un suivi systématique des enzymes hépatiques.

- **Atteintes cardiaques** : 107 cas de troubles du rythme auriculaire (rapportés le plus souvent en début de traitement et correspondant à une récurrence de fibrillation auriculaire), 52 cas de troubles du rythme ventriculaire (dont 10 torsades de pointe), 18 cas d'arrêt cardiaque dont un décès avec des facteurs de causalité souvent multiples et pour lesquels un rôle direct de la dronédarone n'a pu être démontré, 29 cas de bradycardie sévère (souvent en association avec un bêtabloquant ou une maladie du sinus préexistante et non appareillée) et 151 cas de poussée d'insuffisance cardiaque.

- **Atteintes pulmonaires** : 155 notifications de dyspnée (sans diagnostic posé, le plus souvent de possible origine cardiaque) et 16 cas de possible pneumopathie interstitielle dont un d'évolution fatale (cf section 2). Un traitement antérieur par amiodarone était rapporté dans 6 cas documentés. Cette notion était manquante dans les autres cas souvent peu documentés.

- **Élévations de la créatininémie / insuffisances rénales** : 84 cas, le plus souvent d'origine fonctionnelle survenant sur une insuffisance rénale préexistante et avec une déshydratation d'origine digestive ou médicamenteuse.

- **Interactions médicamenteuses** : 61 cas d'élévation de l'INR avec les AVK. Il est par ailleurs fait état d'une interaction avec le dabigatran (cinétique P-gp dépendante). Une modification du RCP est en cours d'évaluation concernant cette interaction et la conduite à tenir vis-à-vis de celle-ci.

4. Données attendues des études émanant du PGR

Les risques identifiés pris en compte dans ce plan de gestion des risques concernant :

- les interactions médicamenteuses notamment avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4, mais également les interactions que la dronédarone peut exercer vis-à-vis d'autres médicaments (du fait de ses effets inhibiteurs sur le CYP3A4 (modéré), sur le CYP2D6 (faible) et sur la P-glycoprotéine (P-gp) (puissant).
- l'élévation de la créatinine plasmatique (de 10 à 15 %) pouvant être observée en début de traitement avec un plateau à 7 jours.
- l'augmentation de l'intervalle QTc par suite de l'allongement de la repolarisation ventriculaire qu'induit cette molécule, avec nécessité d'un arrêt du traitement si le QTc dépasse 500 ms.

Une surveillance particulière est nécessaire sur certains risques potentiels :

- liés à l'utilisation chez des patients hémodynamiquement instables (= CI des classes IV et III instable de la classification NYHA)

- déjà observés avec l'amiodarone (indépendamment des effets liés à la présence d'iode dans cette molécule) : pneumopathies interstitielles, neuropathies (dont neuropathies optiques), photosensibilisation, pigmentation cutanée et atteintes hépatiques.

Le Plan de Gestion des Risques européen comporte :

- des mesures d'évaluation des risques :
 - études d'utilisation et de prescription avec deux études sur bases de données THIN (GB) et LabRx (US) et une étude de terrain (CRONOS) menée auprès de 225 prescripteurs dans chaque pays concerné.
 - Etudes cas-témoins portant sur les risques identifiés et potentiels sur les bases de données THIN et LabRx, 5 ans après commercialisation.
 - des outils de minimisation du risque (guide d'information pour les prescripteurs et carte d'information pour les patients en particulier à propos des associations médicamenteuses à risque).

5. Conclusions du Rapporteur

Lors de cette analyse, plusieurs points liés à la sécurité d'utilisation de cette molécule ont été soulevés :

- une incidence significative de tableaux de décompensation de la fonction cardiaque.
- un cas documenté de pneumopathie interstitielle aiguë d'évolution fatale chez un patient traité préalablement par amiodarone pendant environ 2 ans.
- un potentiel hépatotoxique de la dronédarone qui semble confirmé.
- des élévations de créatininémie qui méritent une attention particulière.
- des effets indésirables digestifs pouvant être sévères et qui sont susceptibles par eux-même, de compromettre l'hémodynamique générale et la fonction rénale.
- des interactions médicamenteuses pour les médicaments dont la pharmacocinétique dépend de la P-gp, du cytochrome 3A4 et peut être également du 2C9 (non confirmé à ce jour par les études de pharmacocinétique) avec une attention particulière à porter aux AVK et aux nouveaux anti-thrombotiques.
- Les membres de la Commission Nationale de Pharmacovigilance soulèvent par ailleurs l'absence de recommandation dans le RCP concernant le délai du switch entre la dronédarone et l'amiodarone. En effet, d'une part les 2 molécules sont des substrats de la Pgp, et d'autre part la demi-vie de l'amiodarone étant particulièrement longue, les deux molécules peuvent coexister de manière prolongée dans l'organisme. L'étude ARTEMIS, actuellement en cours, pourra peut-être apporter quelques éléments de réponse à ce sujet.

6. Conclusions de la Commission Nationale de pharmacovigilance

Les membres de la Commission Nationale ont été informés d'une réévaluation européenne du bénéfice/risque de ce médicament, sous l'article 20.

Le laboratoire a également précisé que de façon récente, un signal pulmonaire avait été enregistré aux Etats-Unis et était en cours d'instruction par la FDA.

Deux signaux semblent émerger au vue des données présentées en rapport avec les effets hépatiques (lettre aux professionnels de santé parue au mois de janvier 2011) et possiblement les effets indésirables pulmonaires (un cas de pneumopathie interstitielle d'évolution fatale en France chez un patient préalablement traité par amiodarone).

A l'issue des discussions, les membres de la Commission Nationale de pharmacovigilance ont été favorables à l'attente de la réévaluation du rapport bénéfice/risque dans le cadre de l'arbitrage européen avant de proposer des mesures réglementaires et au fait qu'une attention particulière s'impose quant au risque pulmonaire potentiel de la molécule.

V – ACTOS® (PIOGLITAZONE) ET CANCER DE LA VESSIE

Nom du CRPV rapporteur : CRPV de Montpellier

Nom Commercial	Actos®/Competact®
DCI	Pioglitazone/metformine
Forme pharmaceutique	Comprimé pelliculé
Classe pharmacologique	Antidiabétique Oral
Procédure d'enregistrement	Centralisée
Titulaire d'AMM	Takeda

La pioglitazone (PIO) est une thiazolidinedione (ou « glitazone »), agoniste « sélectif » des PPAR γ . (peroxisomal proliferator activated receptor). La PIO a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne en 2000 via une procédure centralisée avec l'Irlande comme Etat membre rapporteur et le Portugal comme Etat membre co-rapporteur.

Son indication est le traitement du diabète de type 2, en monothérapie en cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine, en bithérapie avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou en association avec l'insuline.

Lors du Comité Technique de Pharmacovigilance du 9 novembre 2010, le CRPV rapporteur a présenté les éléments suivants :

- i) les résultats d'une étude observationnelle de cohorte (KPNC), dont l'analyse intermédiaire montre une tendance significative ($p < 0.001$) à l'augmentation du risque de cancer de la vessie avec la durée et la dose cumulée chez les patients traités par pioglitazone (HR=1.4 ; IC 95% = [1.03-2.0 pour un traitement d'une durée supérieure à 24 mois et une analyse cas-témoins au sein de cette cohorte montrant un OR significatif voisin de 2,7 (les patients atteints étant ceux exposés aux plus fortes doses et aux durées de traitement les plus longues périodes) ;
- ii) les résultats d'une étude de morbi-mortalité comparative versus placebo (étude PROactive) mettant en évidence un risque significatif de cancer de vessie si l'on prend en compte les tumeurs malignes, indépendamment du délai de survenue ;
- iii) une plausibilité pharmacologique s'appuyant sur un mécanisme potentiellement promoteur des agonistes PPAR γ et/ou PPAR α sur les cancers de vessie,
- iv) la non confirmation, en grande partie et par une étude ad-hoc réalisée chez l'animal, de l'hypothèse de la cristallurie initialement présentée comme pouvant expliquer le pouvoir carcinogène de la PIO, retrouvé chez le rat mâle, au niveau de la vessie,
- v) les données expérimentales permettant de penser que la PIO est un agoniste PPAR mixte γ et α , très proche pharmacologiquement des glitazars dont plusieurs ont vu leur développement arrêté en raison des effets carcinogènes observés chez l'animal.

Les conclusions avaient été que, bien qu'il y avait peu de notifications spontanées de cancer de vessie avec le produit, notamment en France (2 cas), avec des délais de survenue courts, ces résultats nécessitaient une ré-analyse par le groupe pharmaco-épidémiologique.

Le groupe PGR-PEPI, réuni en janvier 2011, a jugé qu'une augmentation du risque de cancer de vessie chez les patients traités par PIO ne pouvait être exclue, notamment pour des expositions prolongées. Aussi, afin de disposer de données complémentaires, une étude rétrospective a été demandée à la CNAM sur une cohorte de patients diabétiques traités par antidiabétiques en 2006 et suivis jusqu'au 31.12.2009. Les résultats sont attendus pour fin avril 2011.

Au niveau européen, en février 2011, la France a informé l'Irlande, Etat membre rapporteur, de l'augmentation du nombre de notifications nationales de cancers de vessie chez les diabétiques sous PIO. Cette problématique a été discutée au PhVWP et au CHMP de mars 2011 et a abouti à l'initiation d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque sous l'article 20 du Règlement 2004/726/CE. Les résultats de cette réévaluation doivent être présentés à la réunion du CHMP de juin 2011.

Une actualisation des données a été présentée à la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 29 mars 2011; 15 cas de cancer de la vessie ont été rapportés en France, dont 12 avec une exposition de plus de 12 mois et une notion de tabagisme dans 3 cas, d'un lymphome splénique dans 1 cas et d'une exposition professionnelle aux toxiques dans 1 cas. Deux cas rapportent une exposition de moins de 12 mois avec, pour ces 2 cas, une notion de tabagisme. Le CRPV rapporteur souligne que 4 cas de cancers du rein ont été rapportés dont 2 ayant présenté antérieurement un cancer de la vessie avec poursuite du traitement par pioglitazone.

Les membres de la Commission Nationale ont considéré, en présence du faisceau d'argument présent, que le risque potentiel de cancer de vessie en présence de PIO nécessitait des mesures immédiates, sans l'attente des résultats de l'étude de la CNAM, ni des conclusions de la réévaluation menée au niveau européen.

Aussi, la CNPV s'est prononcée à 14 voix pour, 5 voix contre et 0 abstention, en faveur de la suspension d'utilisation de la PIO en France. La proposition d'effectuer uniquement une communication vers les professionnels de santé sur le risque de cancer de vessie (arrêt du traitement en cas d'hématurie, contre-indication en cas d'antécédent de cancer de vessie...) et sur l'arbitrage européen en cours, n'a pas été retenue.

La Commission Nationale de pharmacovigilance a, dans ces conditions, recommandé que la Commission d'AMM examine la proposition de suspension d'utilisation de la PIO en France lors de sa réunion du 7 avril prochain.

Note Post-CN :

Ce dossier a été programmé aux réunions de la commission d'AMM du 7 avril puis du 9 juin 2011 où ont été présentés les résultats de l'étude de la CNAMTS qui confirment que l'utilisation de la pioglitazone entraîne un risque faible de survenue de cancer de la vessie. La Commission d'AMM a jugé majoritairement que le rapport bénéfice/risque du médicament était désormais défavorable. L'avis de la Commission d'AMM ainsi que l'examen des données de pharmacovigilance et les résultats de l'étude de la CNAMTS ont conduit l'Afssaps à suspendre l'utilisation en France des médicaments contenant de la pioglitazone à partir du 11 juillet 2011.