

Saint-Denis, le 27 novembre 2007

**COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE**

**Compte rendu de la réunion du mardi 11 septembre 2007**

**Étaient présents :**

**Membres de la Commission nationale de pharmacovigilance :**

M. CARON (président)  
M. ANDREJAK (vice-président)  
M. FALIU (représentant de la Direction Générale de la Santé, membre de droit)  
M. MALLARET (président de la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes)  
Mme KREFT-JAIS (représentante de la Direction Générale de l'Afssaps)  
Mme BARBAUD  
M. BONNETERRE  
M. BOULU  
M. CARLIER  
Mme CHICHMANIAN (suppléante de M.IMBS)  
M. ESCHALIER  
Mme FOURRIER-REGLAT  
M. GALEZOWSKI (suppléant de M. HANSLIK)  
M. GIROUD  
M. IMBS  
M. JACQUES  
Mme JEAN-PASTOR (suppléante de Mme JOLLIET)  
Mme JONVILLE-BERA (suppléante de Mme AUTRET-LECA)  
Mme JOUAN-FLAHAULT  
Mme LAINE-CESSAC  
M. MERLE  
Mme MIREMONT-SALAME (suppléante de Mme COSTAGLIOLA)  
M. MONTASTRUC  
M. MUNERA  
Mme NOBLET (suppléante de M. LAGIER)  
M. PELLETIER  
M. SCHMITT  
Mme SGRO  
M. VIAL

**Laboratoires :**

ABBOTT

Intitulé du dossier : SIBUTRAL® (sibutramine) : conditions de prescription et de délivrance

OCTAGAM

Intitulé du dossier : Enquête officielle relative à l'ensemble des effets indésirables rapportés avec OCTAGAM® (immunoglobine humaine normale)

## **GESTION DES CONFLITS D'INTERETS**

Aucune situation de conflit d'intérêt important, susceptible de faire obstacle à la participation des experts à la délibération, n'a été identifiée, ni déclarée, au cours de la séance de la Commission nationale de pharmacovigilance du 11 septembre 2007.

## **ADOPTION DU COMPTE RENDU DE LA SEANCE DU 29 MAI 2007**

Le compte rendu de la séance du 29 mai 2007 a été adopté sans modification le 30 juillet 2007 par procédure écrite.

## TABLE DES MATIERES

I - SIBUTRAL® (SIBUTRAMINE) : NOUVELLE REEVALUATION DES CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE .....	4
II - ENQUÊTE OFFICIELLE SUR LES EFFETS INDESIRABLES RAPPORTES AVEC OCTAGAM® (IMMUNOGLOBULINE HUMAINE NORMALE).....	7
III – PHARMACOVIGILANCE EUROPEENNE.....	11

# I - SIBUTRAL® (SIBUTRAMINE) : NOUVELLE REEVALUATION DES CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

## 1 - Introduction

Nom commercial	SIBUTRAL®
DCI	Sibutramine
Formes pharmaceutiques	10 mg gélule 15 mg gélule
Classe pharmacologique	Agent anti-obésité d'action centrale Inhibiteur de la recapture des monoamines (noradrénaline, dopamine, sérotonine)
Procédure d'enregistrement	Reconnaissance mutuelle (Etat membre de référence = Allemagne)
Titulaire de l'AMM	Laboratoires Abbott

Date(s) de passage en Comité technique de pharmacovigilance : 4 septembre 2007

Passage en Commission nationale de pharmacovigilance à la demande de : la Direction générale de l'Afssaps à la suite d'un dépôt d'une demande de modification des conditions de prescription et de délivrance par les laboratoires ABBOTT

Nom(s) du(des) rapporteur(s) : Centre Régional de pharmacovigilance (CRPV) de Toulouse

Le Sibutral® est un médicament de structure amphétaminique aux propriétés anorexigènes et stimulant la thermogénèse. Son autorisation de mise sur le marché en France a été obtenue le 13 juin 2001.

Il est indiqué comme traitement d'appoint dans le cadre d'un programme de contrôle pondéral global et à long terme :

- chez les patients présentant une obésité nutritionnelle et un indice de masse corporelle (IMC) supérieur ou égal à 30 kg/m<sup>2</sup>
- chez les patients présentant un excès pondéral nutritionnel et un IMC supérieur ou égal à 27 kg/m<sup>2</sup>, et en présence d'autres facteurs de risque liés à l'obésité, tels qu'un diabète de type 2 ou une dyslipidémie.

## 2 - Historique

Le 21 mars 2002, une procédure d'arbitrage pour Sibutral® a été déclenchée par le Comité des spécialités à usage humain (CHMP) après la suspension de sa commercialisation en Italie du fait de la notification d'effets indésirables graves, de type cardiovasculaire (dont 2 décès). Le CHMP a conclu, en juin 2002, au maintien d'un rapport bénéfice-risque favorable.

A la suite de cet arbitrage, l'Afssaps a restreint, depuis décembre 2002, les conditions de prescription et de délivrance (CPD) de Sibutral® en France, avec une prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en endocrinologie et maladies métaboliques, en cardiologie, en médecine interne. Le renouvellement de la prescription n'est par contre soumis à aucune catégorie particulière de prescripteurs. En Europe, seules l'Italie et la Norvège ont adopté une telle prescription initiale restreinte. Les ventes françaises sont toutefois comparables à celles des autres pays européens où le produit est commercialisé.

En Juin 2005, la firme a demandé une levée de ces restrictions afin que le médecin généraliste puisse débiter un traitement par sibutramine. L'analyse du dossier par la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 27 septembre 2005 (dossier évalué par le CRPV de Toulouse) avait conduit aux conclusions suivantes :

« L'ensemble des données confirme les conclusions relatives au profil de sécurité d'emploi de la sibutramine émises par la CN de PV en mars 2002. Ces données ne permettent pas d'exclure formellement le risque de survenue d'effets indésirables graves, principalement d'ordre cardiovasculaire. Aussi, il apparaît nécessaire de disposer de données actualisées de PV chiffrées et détaillées et d'attendre les résultats définitifs de l'étude SCOUT » « Maintien de la restriction des CPD de la sibutramine en France ». Ces conclusions ont été par la suite confirmées par le groupe de travail « Nutrition-Hépatogastroentérologie » du 15/9/2005, par le groupe de travail « Conditions de prescription et de délivrance » du 10/10/2005 et par la Commission d'AMM du 3/11/2005.

Les laboratoires ABBOTT ont soumis en juin 2007 un nouveau dossier de demande de révision de ces conditions de prescription et de délivrance. Le CRPV de Toulouse a été chargé de l'expertise de ce dossier.

### **3 - Contenu du dossier**

A l'appui de cette nouvelle demande, les laboratoires ABBOTT ont soumis les éléments suivants :

- des données de pharmacovigilance actualisées ;
- des données d'utilisation de Sibutral® ;
- des résultats préliminaires de l'étude de morbi-mortalité SCOUT (Sibutramine Cardiovascular OUTcomes);
- une proposition de plan de minimisation du risque en cas de levée de la restriction de la prescription initiale aux médecins spécialistes.

**a) Données de pharmacovigilance actualisées** (reposant sur l'analyse des observations de pharmacovigilance survenues en France ainsi que sur l'analyse du dernier PSUR (rapport périodique actualisé de pharmacovigilance) couvrant tous deux la période du 12 novembre 2005 au 11 novembre 2006).

➤ **Synthèse des observations de PV recueillies en France**

Entre le 12 novembre 2005 et le 11 novembre 2006, 6 observations ont été recueillies en France (pour 1 882 524 jours de traitement durant cette période). Aucune observation n'a concerné l'appareil cardiovasculaire. Un cas de décès, signalé par un pharmacien, s'avère très peu documenté.

➤ **Analyse du dernier PSUR (16<sup>ième</sup>)**

Au cours de la période annuelle couverte par le PSUR, l'exposition à la sibutramine a été estimée à 600 951 patients-années. 66 effets indésirables de nature cardiovasculaire ont été rapportés. Ils concernent 47 femmes et 11 hommes (8 cas dont le sexe n'est pas précisé), d'âge moyen 47,5 ans (extrêmes : 15 à 72 ans). Dans la majorité de ces observations, des facteurs de risque cardiovasculaire associés étaient retrouvés.

Au total, 14 décès ont été notifiés spontanément par des professionnels de santé. Dans 4 cas, le décès est d'origine cardiaque survenant chez des patients à risque cardiovasculaire. Dans trois autres cas, le rôle de Sibutral® ne peut être exclu (aucune étiologie alternative retrouvée) ; dont un cas d'hémorragie cérébrale, et un cas de mort subite survenue chez une jeune femme de 34 ans ayant un indice de masse corporelle inférieur à 27 (utilisation hors AMM), et chez qui une arythmie cardiaque est suspectée alors qu'aucune anomalie ne sera retrouvée à l'autopsie.

**b) Données d'utilisation de Sibutral® :**

Les données d'utilisation ne mettent pas en évidence de variation saisonnière marquée. Les patients traités sont en majorité des femmes (80%) âgées de 18 à 65 ans. La durée moyenne de traitement est de 58 jours en Allemagne et 96 jours en Grande Bretagne. Une utilisation hors AMM (chez des patients ayant un IMC < 27 est retrouvée chez 15,3% des patients en Allemagne et 4,6% des patients en Grande Bretagne.

En France, on assiste à une diminution des ventes depuis la restriction des CPD en 2002.

**c) Résultats préliminaires de l'étude SCOUT :**

L'étude SCOUT est une étude de morbi-mortalité, randomisée, en double aveugle, versus placebo débutée en 2002 à la demande du Comité des Spécialités Pharmaceutiques. Cette étude, conduite chez des patients à haut risque cardiovasculaire, comporte une première phase en simple insu de six semaines dans laquelle tous les patients reçoivent 10mg par jour de sibutramine suivie d'une deuxième phase de traitement de 3 à 5 ans comparant en double aveugle la sibutramine au placebo.

Les données préliminaires présentées par le laboratoire portent uniquement sur les six premières semaines de l'étude. Ces résultats ont été publiés en juin 2007 dans l'European Heart Journal [Torp-Pedersen C et al. Cardiovascular responses to weight management and sibutramine in high-risk subjects: an analysis from the SCOUT trial. Eur Heart J. 2007 Jun 26].

10 742 patients ont été inclus. Il s'agit de sujets d'un âge moyen de 63 ans, composé de 58 % de femmes, avec un IMC médian de 34, un périmètre abdominal médian de 113 cm et un poids médian de 95 kg. Durant cette phase de 6 semaines, la perte de poids a été en moyenne de 2,2 kg, la réduction du périmètre abdominal de 2 cm, avec baisse de la pression artérielle systolique (PSA) de 3 mm Hg et de la diastolique de 1 mm Hg. Parmi les événements indésirables, 15 décès sont rapportés, dont 10 d'origine cardiovasculaire. Seuls les effets indésirables cardiovasculaires ont été retrouvés chez plus de 10 patients. Dans 60 cas (0,6%), les patients sont sortis de l'étude en raison d'un effet indésirable cardiovasculaire.

**d) Proposition de plan de minimisation du risque :**

En cas de levée de la restriction des CPD de Sibutral®, la firme propose, en sus des mesures classiques de pharmacovigilance, la mise en place de mesures éducationnelles auprès des médecins généralistes et des pharmaciens pour favoriser le bon usage du Sibutral®, une évaluation du bon usage par une enquête ad hoc ainsi qu'une surveillance renforcée des événements indésirables graves survenus en France sous forme de synthèses trimestrielles.

#### **4 – Discussion de la Commission nationale de pharmacovigilance**

Au vu des conclusions de la procédure européenne d'arbitrage de 2002, les laboratoires Abbott ont critiqué l'aspect réglementaire et le bien fondé de la décision de restriction des CPD de Sibutral® prise par l'Afssaps en décembre 2002 puis en novembre 2005. A ce titre, il a été précisé aux représentants du laboratoire que seule la décision communautaire concernant la réévaluation du rapport bénéfique risque était contraignante pour l'ensemble des Etats membres. En revanche, les décisions relatives aux CPD dans chaque pays sont du ressort des autorités nationales.

Au cours de la discussion, il a été souligné que les données d'utilisation du Sibutral® en Allemagne amènent à s'interroger sur le risque potentiel de prescription hors AMM de la sibutramine chez des patients ayant un IMC < 27, et ce, en particulier au cours de périodes de promotion de la spécialité par le laboratoire. Il a été également noté que la firme avait soumis une proposition très succincte de plan de minimisation des risques.

Par ailleurs, interrogés sur le retard de l'étude SCOUT, les laboratoires Abbott ont précisé que la durée de l'étude avait été calculée en faisant l'hypothèse que l'incidence annuelle des évènements composant le critère principal était de 7% alors qu'en réalité, l'incidence observée dans l'étude est inférieure. Aussi, il a été décidé de recentrer les inclusions sur des patients diabétiques, et donc à plus haut risque vasculaire, et de prolonger cette étude en principe jusqu'à la fin de l'année 2009. A ce stade, les données disponibles concernent donc uniquement la première phase de l'étude (c'est-à-dire une phase non comparative, en simple insu, et d'une durée de six semaines) et restent donc très préliminaires.

#### **5 - Conclusion de la Commission nationale de pharmacovigilance**

Au total, les données présentées par la firme ne permettent pas de modifier les conclusions relatives au profil de sécurité d'emploi de la sibutramine émises par la Commission Nationale de Pharmacovigilance en mars 2002 et en septembre 2005.

Dans l'attente des résultats définitifs de l'étude SCOUT, les membres de la Commission nationale de pharmacovigilance se prononcent à l'unanimité moins une abstention en faveur du maintien de la restriction actuelle des conditions de prescription et de délivrance de la sibutramine.

#### **Mise à disposition par l'Afssaps d'information complémentaire, disponible au moment de la publication de ce compte rendu :**

En date du 27 septembre 2007, la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché a adopté à l'unanimité les conclusions de la Commission nationale de pharmacovigilance et celles du Groupe de Travail sur les conditions de prescription et de délivrance, c'est-à-dire qu'en l'absence d'éléments nouveaux et compte tenu de l'étude SCOUT en cours, les conditions de prescription et de délivrance actuelles de SIBUTRAL® sont adaptées et doivent être à ce jour maintenues.

## **II - ENQUÊTE OFFICIELLE SUR LES EFFETS INDESIRABLES RAPPORTÉS AVEC OCTAGAM® (IMMUNOGLOBULINE HUMAINE NORMALE)**

### **1 - Introduction**

Nom commercial	OCTAGAM®
DCI	Immunoglobuline humaine normale (plasmatique)
Forme pharmaceutique	Solution injectable pour perfusion
Classe pharmacologique	Immunoglobuline humaine polyvalente
Procédure d'enregistrement	Nationale
Titulaire de l'AMM	OCTAPHARMA

Le Centre Régional de pharmacovigilance de Paris-Henri-Mondor a présenté les résultats de l'enquête officielle relative à l'ensemble des données de pharmacovigilance relatives à Octagam®, immunoglobuline humaine normale. Cette enquête avait été décidée à la suite de la survenue d'une série de 8 cas de douleurs au niveau des jambes chez des patients traités par Octagam® rapportés par un même service en début d'année 2006 (de février à avril) au CRPV de Nancy. Ces 8 cas étaient des cas non graves et d'évolution favorable. Le Laboratoire Octapharma avait mené une enquête en interne concernant 5 lots d'Octagam® (538 468 8431, 542 480 8431, 535 458 8433, 540 473 8431 et 541 477 8431), incriminés dans la survenue de ces 8 cas rapportés par le CRPV de Nancy. Les certificats d'analyse des lots incriminés étaient conformes. Il semble qu'aucun changement ne soit intervenu, ni dans l'équipe médicale, ni dans la procédure d'administration, avant la constatation de ces effets indésirables.

Octagam® a obtenu son autorisation de mise sur le marché en procédure nationale en juin 1999. Octagam® est indiqué en traitement de substitution dans :

- Les déficits immunitaires primitifs avec hypogammaglobulinémie ou atteinte fonctionnelle de l'immunité humorale,
- Les infections bactériennes récidivantes chez l'enfant infecté par le VIH,
- Les déficits immunitaires secondaires de l'immunité humorale, en particulier la leucémie lymphoïde chronique ou le myélome avec hypogammaglobulinémie, et associés à des infections à répétition.

Octagam® est également indiqué en traitement immunomodulateur dans :

- Le purpura thrombopénique idiopathique (PTI) aigu de l'enfant, ou phase aiguë du PTI de l'adulte en cas de syndrome hémorragique, prévention en cas d'acte médical ou chirurgical exposant à un risque hémorragique et (ou) avec un taux de plaquettes inférieur à  $20 \times 10^9/l$ ,
- La maladie de Kawasaki,
- L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Les résultats de cette enquête ont été successivement présentés au comité technique de pharmacovigilance les 7 novembre 2006, 15 mai et 4 septembre 2007.

### **2 - Méthode**

Les documents fournis par le Laboratoire (données obtenues à partir d'études animales, données obtenues à partir d'études cliniques, données post-AMM représentées par 9 PSURs couvrant la période du 14/02/95 au 13/02/01, 1 PSUR couvrant la période du 13/03/01 au 01/08/05, 4 rapports de synthèse soumis à la FDA du 22/05/05 au 31/05/06, données de la littérature et chiffres de ventes par année et par pays) ont été analysés, et une recherche sur la Base Nationale de Pharmacovigilance (BN de PV) et au niveau de la littérature (Pubmed, base de données Micromedex®) a été faite.

### **3 - Résultats**

Les ventes d'Octagam® ont augmenté en France depuis la commercialisation du médicament jusqu'en 2003, puis se sont stabilisées aux alentours de 400 000 grammes vendus par année. La tendance semble être la même en 2006. Le nombre de cas rapportés d'effets indésirables avec Octagam® en France est très variable selon les années et ne suit pas l'évolution du chiffre de ventes du médicament. Le rapport du nombre de cas notifiés sur le chiffre de vente d'Octagam® par an est plus important au début de la commercialisation du médicament. A partir de 2002, ce rapport est beaucoup plus faible et reste relativement stable jusqu'en 2005. Cependant, il est nettement supérieur en 2006. Au total et à ce jour, 173 observations (77 hommes et 94

COMMISSION NATIONALE DE  
PHARMACOVIGILANCE DU 11 SEPTEMBRE 2007

femmes ; 2 dossiers non renseignés) ont été enregistrées dans la BN de PV. 107 observations étaient non graves et 65 graves (61 cas d'hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, 2 mises en jeu du pronostic vital, un décès lié à un arrêt cardio-respiratoire, 1 cas de séquelles), 1 cas de gravité inconnue. L'évolution de ces observations était favorable dans 145 cas (84%) (guérison sans séquelles), dans 18 cas (10%) le patient n'était pas encore rétabli, dans 9 cas, l'évolution était inconnue, dans 1 cas, un décès a été lié à l'effet indésirable. Dans 160 observations (92%) (sur les 173 observations retrouvées au total), Octagam® était le seul médicament suspect dans la survenue d'un ou plusieurs effets indésirables. L'imputabilité intrinsèque était douteuse dans 101 observations, plausible dans 17, vraisemblable dans 53 et inconnue dans 2.

La répartition des effets indésirables en fonction du système organe touché est la suivante :

	Observations	Nbre de cas graves
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	36	11
Affections gastro-intestinales	33	13
Affections musculo-squelettiques et systémiques	9 - arthralgies (dans 5 cas dont 1 en 2006) - myalgies (dans 3 cas dont 1 en 2006) - douleur de nuque/épaule (dans 1 cas) - douleur cervicale (dans 1 cas) - douleur dorsale (dans 1 cas en 2006)	4
Affections du système nerveux	43	22
Troubles du métabolisme et de la nutrition	3	0
Affections hépatobiliaires	1	1
Affections cardiaques, Affections vasculaires	27 Dont 1 myocardite	16
Affections oculaires	3	1
Affections de l'oreille et du labyrinthe	1	1(séquelles)
Affections psychiatriques	1	
Affections hématologiques et du système lymphatique	5	3
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	8	3
Réactions locales au traitement	1	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	99 - fièvre (dans 43 cas dont 5 en 2006) - frissons (dans 32 cas dont 5 en 2006) - douleurs lombaires (dans 11 cas dont 2 en 2006) - malaise ou sensation de malaise (dans 9 cas dont 1 en 2006) - douleur de la jambe (8 cas en 2006)	0
Affections du rein et des voies urinaires	2	2

#### **Description des 8 cas de douleurs de jambes**

Pour les cas NY0616583, NY0616584, NY0616585, NY0516586 et NY0616587, des douleurs très importantes de type musculaire avec sensations de tiraillement et d'arrachement, associées à une froideur et une pâleur de(s) membre(s), sont décrites chez des patients âgés respectivement de 62, 43, 78, 50 et 32 ans (respectivement 1 femme, 1 homme, 1 femme et 2 hommes), survenant 1 à 3 heures après la perfusion et persistant 2 à 3 heures. Ces patients présentent respectivement des antécédents de mononévrite, polymyosite, de neuropathie périphérique, de mononévrite et de neuropathie inflammatoire ou toxique. L'effet indésirable empêche la marche.

Cas NY0616643 : survenue de douleurs importantes dans les cuisses à deux reprises, chez une patiente âgée de 79 ans et présentant comme antécédent une myalgie sans précision, 2 à 3 heures après l'administration d'Octagam® et persistant environ 3 heures avec sensation de froid dans les jambes.

Cas NY0616674 : survenue de douleurs diffuses débutant dans les membres puis atteignant le dos et l'abdomen, accompagnées ensuite de céphalées, chez une patiente âgée de 63 ans et présentant comme antécédent une mononévrite. Ces douleurs d'intensité modérée sont survenues à 2 reprises après l'administration d'Octagam® et ont persisté 2 jours (1 épisode similaire avait été déclaré 1 mois avant pour cette même patiente : cas NY0616583).



Cas NY0616736 : survenue de douleurs bilatérales des membres inférieurs 2 à 3 heures après l'administration d'Octagam<sup>®</sup>, chez une patiente âgée de 67 ans.

Dans ces 8 cas, Octagam<sup>®</sup> est le seul médicament suspecté, avec une imputabilité intrinsèque douteuse.

### **Données animales**

Octagam<sup>®</sup> contient des quantités résiduelles de tri-n-butyl phosphate (TNBP ; < 1 µg/ml) et de Triton X-100 (Octoxynol). Ces produits sont utilisés pendant la fabrication du médicament (lors de l'inactivation virale). Parmi les effets toxiques survenus, une réduction du tonus musculaire a été observée après administration intraveineuse d'une dose unique d'un mélange de TNBP + Octoxynol (1 + 5) chez le rat (étude réalisée par le laboratoire Octapharm). Selon le laboratoire, la littérature rapporte une éventuelle neurotoxicité du TNBP. Il semble que le TNBP ait une faible toxicité aiguë chez l'animal. Il est important de souligner qu'à ce jour, l'éventuelle neurotoxicité du TNBP a surtout été explorée après administration orale du produit et non pas après une administration intraveineuse. De nouvelles données bibliographiques (au mois de septembre 2007) ont été fournies par le laboratoire Octapharma quant à l'éventuelle neurotoxicité du TNBP. Ces données bibliographiques ne confirment pas l'éventuelle neurotoxicité du TNBP rapportée anciennement dans la littérature.

### **Données post-marketing**

La première commercialisation d'Octagam<sup>®</sup> remonte à 1995 et le produit est commercialisé dans plus de 60 pays. Les cas d'arthralgies, de myalgies, de syndrome pseudo-grippal, d'augmentation des créatines phosphokinases (CPK), de crampes musculaires, de douleurs, de douleurs des jambes ou de douleurs dorsales ont été plus particulièrement recherchés dans les PSURs. Au total, 91 cas (21 graves et 70 non graves) dont 22 cas français ont été retrouvés: 38 cas de douleurs dorsales (dont 2 cas graves), 6 cas de syndrome pseudo-grippal (dont 3 cas graves), 6 cas de douleurs des jambes, 5 cas de raideur articulaire, 9 cas de myalgies (dont 4 cas graves), 8 cas d'arthralgies (dont 4 cas graves), 3 cas de douleurs lombaires, 1 cas de crampes musculaires (grave), 2 cas d'augmentation des CPK (graves), 1 cas de douleurs à l'orteil (grave), 2 cas de douleurs au pied (1 grave), 1 cas de douleurs osseuses, 1 cas d'engourdissement des membres inférieurs (grave), 1 cas de paralysie de la jambe, 1 cas de crampes des membres inférieurs, 1 cas de douleurs des cuisses, 3 cas de douleurs aux extrémités (dont 1 grave), 1 cas de raideur musculaire (grave), 1 cas de spasmes musculaires.

## **4 - Discussion et conclusion du Rapporteur**

Cette enquête de pharmacovigilance relative à l'ensemble des effets indésirables rapportés avec Octagam<sup>®</sup> a mis en évidence une augmentation du nombre de cas enregistrés dans la BN de PV en 2006 qui ne peut être expliquée par les chiffres de ventes du médicament et n'est pas due aux seuls cas de douleurs au niveau des jambes. Cette augmentation enregistrée en 2006 pourrait s'expliquer par une simple augmentation de déclarations auprès de certains CRPV. Cependant, il semble qu'aucun changement n'ait été noté dans l'équipe médicale, ni dans la procédure d'administration avant la constatation des effets indésirables rapportés par Nancy.

Les 173 observations concernant Octagam<sup>®</sup> (seul médicament suspect dans 160 observations) enregistrées à ce jour sont majoritairement non graves (107 observations) et d'évolution favorable (145 observations). Les effets indésirables rapportés sont majoritairement attendus et donc décrits dans le Résumé des Caractéristiques du Produit. Cette série de douleurs au niveau des jambes concerne 5 lots différents d'Octagam<sup>®</sup>, ce qui rend peu probable un problème de lot dans la survenue de cet effet indésirable. Si l'on s'intéresse aux données post-marketing de cette spécialité, outre les cas de douleurs aux jambes, il faut noter également des cas de myalgies, de crampes musculaires, d'augmentation des CPK, d'engourdissement et de paralysie des membres inférieurs. Presque tous les patients de cette série de cas présentaient des antécédents de neuropathie ou polymyosite.

Le CRPV de Créteil souhaite donc que soit actualisé le RCP d'Octagam<sup>®</sup> au vu des informations mentionnées dans le « Company Core Data Sheet », et que soit ajouté en particulier l'effet : « très rares douleurs au niveau des extrémités »

## **5 - Conclusion de la Commission nationale de pharmacovigilance**

Après analyse des différentes sources de données, il est difficile de conclure clairement quant à la survenue de cette série de 8 cas de douleurs des jambes sous Octagam<sup>®</sup> et à l'augmentation des cas notifiés en France en 2006.

Cette enquête avait été décidée à la suite de la survenue d'une série de 8 cas (5 lots différents) de douleurs au niveau des jambes chez des patients traités par Octagam<sup>®</sup> rapportés en début d'année 2006 (de février à avril) par le CRPV de Nancy. Ces 8 cas étaient des cas non graves et d'évolution favorable. Dans deux cas, il est fait état d'une réintroduction positive.

Octagam<sup>®</sup> contient des quantités résiduelles de tri-n-butyl phosphate (TNBP, neurotoxique après administration per os), ce dernier étant utilisé lors de la fabrication du médicament. Les données nouvelles de la littérature ne confirment pas cette neurotoxicité du TNBP.

Le rôle éventuel d'une utilisation rapide, après sortie du réfrigérateur, du produit non réchauffé a été évoqué. De plus, il a été noté que les patients qui ont présenté cet effet indésirable avaient une indication neurologique au traitement (hors AMM pour Octagam<sup>®</sup>). Aucune explication n'a cependant été apportée pour expliquer cet effet indésirable.

Au total, les membres de la Commission Nationale ont émis un avis favorable à l'unanimité moins 1 abstention sur la nécessité d'actualiser le résumé des caractéristiques du produit d'Octagam<sup>®</sup> au vu des informations mentionnées dans le "Company Core Data sheet", et en particulier d'ajouter la possibilité de « très rares cas de douleurs transitoires des membres inférieurs ».

### **III – PHARMACOVIGILANCE EUROPEENNE**

#### **1 - Point d'information présenté par l'Unité de pharmacovigilance de l'Afssaps sur les risques foetotoxiques liés à l'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II**

Une discussion étant en cours au niveau européen sur les risques liés à l'utilisation des récepteurs de l'angiotensine II et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion au cours du premier trimestre grossesse, cet extrait de compte rendu sera publié dès lors que la procédure d'évaluation du dossier sera finalisée.

#### **2 – Point d'information présenté par l'Unité de pharmacovigilance de l'Afssaps sur la réévaluation européenne des effets indésirables hépatiques rapportés chez des patients traités par nimésulide, anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)**

En 2003, en raison d'effets indésirables hépatiques, l'Agence finlandaise du Médicament avait demandé une réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque des spécialités pharmaceutiques à base de nimésulide dans le cadre d'une procédure d'arbitrage. Le Comité des spécialités à usage humain (CHMP) avait conclu à un rapport bénéfice/risque positif dans le respect des conditions d'emploi (indications, contre-indications, posologies) du nimésulide. Cette réévaluation s'est accompagnée d'une harmonisation des indications autorisées dans les pays de l'Union Européenne. Ainsi, le nimésulide, commercialisé en France sous le nom de Nexen<sup>®</sup>, est depuis cet arbitrage autorisé dans le traitement des douleurs aiguës, le traitement symptomatique des arthroses douloureuses, et des dysménorrhées primaires.

En mai 2007, l'Agence irlandaise du médicament a suspendu l'autorisation de mise sur le marché des médicaments à base de nimésulide sur son territoire à la suite de la notification d'atteintes hépatiques graves ayant nécessité une transplantation hépatique. Pour cette raison, le CHMP examine actuellement l'ensemble des nouvelles données disponibles sur la sécurité hépatique de ce médicament en Europe.

Le CHMP se réunit du 17 au 20 septembre 2007 et doit discuter puis rendre un avis sur le rapport bénéfice/risque du nimésulide. L'avis devra être ensuite entériné par la décision de la Commission européenne.

#### **Mise à disposition par l'Afssaps d'information complémentaire, disponible au moment de la publication de ce compte rendu :**

En septembre 2007, le CHMP a majoritairement conclu au maintien sur le marché des médicaments contenant du nimésulide, en ajoutant de nouvelles contre-indications (patient alcoolique, toxicomane, associations à d'autres substances hépatotoxiques, fièvre ou syndrome pseudo-grippal) et en limitant la durée de prescription à 15 jours. Toutefois, deux Etats Membres ont émis une opinion divergente.

La décision de la Commission Européenne est à ce jour attendue.