

Compte rendu de séance

CT012017113
 19/12/2017
 Direction de la Surveillance
 M. Patrick Maison

Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012017113

Séance du mardi 12 décembre 2017 de 09h30 à 18h00 en salles 1&2

| Nom des participants | Statut | Présent | Absent /excusé |
|--------------------------------|------------------------------------|---------|-------------------|
| Kamel MASMOUDI | Membre | X | |
| Laurence LAGARCE | Suppléante | X | |
| Siamak DAVANI | Membre | X | |
| Antoine PARIENTE | Membre | X | |
| Hélène JANTZEM | Suppléante | X | |
| Sophie FEDRIZZI | Suppléante | X | |
| Marie ZENUT | Membre | X | |
| Aurélie GRANDVUILLEMIN | Membre/Suppléante de la présidente | X | |
| Marion LEPELLEY | Suppléante | X | |
| Johana BENE | Suppléante | X | |
| Marie-Laure LAROCHE | Membre | X | |
| Sabrina PIERRE | Suppléante | X | |
| Franck ROUBY | Suppléant | X | |
| Dominique HILLAIRES-BUYS | Membre | X | |
| Jean-Luc FAILLIE | Suppléant | X | |
| Mélissa YELEHE OKOUMA | Suppléante | X | |
| Gwenaëlle VEYRAC | Suppléante | X | |
| Marie-Christine PERAULT-POCHAT | Membre/Présidente du CTPV | X | |
| Brahim AZZOUC | Suppléant | X | |
| Louise TRIQUET | Suppléante | X | |
| Nathalie GUILLEMANT-MASSY | Membre | X | |
| Florelle BELLET | Suppléante | X | |
| Martine TEBACHER-ALT | Membre | X | |
| Annie-Pierre JONVILLE-BERA | Membre | X | |
| Samy BABAI | Suppléant | X | |
| Sixtine GINISTY | Suppléante | X | |
| Delphine ABADIE | Suppléante | X | |
| Laurent CHOUCHANA | Suppléant | X | |

| Nom des participants | Statut | Présent | Absent /excusé |
|--|--|---------|----------------|
| DIRECTION GENERALE | | | |
| DIRECTION DE LA SURVEILLANCE | | | |
| Patrick MAISON | Directeur | X | |
| Caroline LABORDE | Coordinatrice Affaires internationales | X | |
| Pôle Pilotage | | | |
| Anne-Charlotte SAILLY | Chef de pôle | X | |
| Christine LAGUIDE | Attaché pilotage des réseaux | X | |
| Emilie ALLIEZ | Evaluateur coordonnateur de vigilance | X | |
| Pôle Sécurisation | | | |
| Claire FERARD | Chef de pôle | X | |
| Annabelle PAGE | Evaluateur | X | |
| Véronique TONNAY | Evaluateur | X | |
| Pôle Evaluation | | | |
| Béatrice POROKHOV | Chef de pôle | X | |
| Pôle Gestion du signal | | | |
| Mehdi BENKEBIL | Chef de Pôle | X | |
| Irène BIDAULT | Evaluateur | X | |
| Catherine CAUET | Gestionnaire | 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 | | | |
| Lotfi BOUDALI | Directeur | X | |
| Gaëlle GUYADER | Directrice adjointe | X | |
| Produits en Hématologie, Transplantation, Néphrologie, MDS | | | |
| Peggy CHOCARNE | Evaluateur | X | |
| Marie GADEYNE | Evaluateur | X | |
| Produits en Oncologie Solide | | | |
| Vincent GAZIN | Chef d'équipe Produits | X | |
| Produits en Hémovigilance, PSL, Thérapie Cellulaire, Radiopharmaceutiques | | | |
| DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE | | | |
| Jean-Michel RACE | Directeur | X | |
| Produits Cardiovasculaire, Thrombose, Métabolisme, Rhumatologie, Stomatologie | | | |
| Françoise GOEBEL | Evaluateur | X | |
| Alice ARIBAUD | Evaluateur | X | |
| Solène VILLANOVA | Evaluateur | X | |
| Céline CHASPORT | Interne | X | |
| Inès MESSAI | Interne | X | |
| Produits en Endocrinologie, Gynécologie, Urologie, CRL, Pneumologie, Allergologie | | | |
| Benjamin BURRUS | Evaluateur | X | |
| Aude LE MONNIER | Evaluateur | X | |

| Nom des participants | Statut | Présent | Absent /excusé |
|---|------------------------|-------------------|----------------|
| DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS | | | |
| Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie | | | |
| Produits Antalgie, Anti –Inflammatoire non stéroïdiens, Ophtalmologie et médicaments de l’addiction au tabac | | | |
| DIRECTION DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES | | | |
| Produits en Virologie et Thérapie | | | |
| Produits en Dermatologie, hépato-gastroentérologie et Maladies métaboliques rares | | | |
| Nathalie DUMARCET | Chef d’équipe Produits | X | |
| Dina SANCTUSSY | Evaluateur | X (Cas marquants) | |
| Produits Vaccins, Antifongiques et Antiparasitaire | | | |
| Alexis JACQUET | Evaluateur | X (Cas marquants) | |

| Sujets abordés | Avis EU nécessaire avant publication | |
|--|---|-----|
| <u>1. Introduction</u> | | |
| Déclaration des conflits d'intérêts | Pour adoption | |
| <u>2. Dossiers Produits – Substances (National)</u> | | |
| 2.1 Suivi national des Incrétinomimétiques | | |
| 2.2 Suivi national de PV de la spécialité Uptravi® (sélexipag) | Pour avis | |
| 2.3 Suivi national de PV de la spécialité Extraneal®, Dianeal®, Nutrineal® | | |
| 2.4 Suivi national de PV de la spécialité Inflectra® Remsima® (Infliximab) | | |
| 2.5 Suivi national de PV de la spécialité Procoralan® (Ivabradine) | | non |
| <u>3. Tour de Table & questions diverses</u> | | |
| 3.1 BPPV Présentation de la Gouvernance | Pour information | |
| 3.2 Pharmacovigilance européenne | | |
| Tour de table des cas marquants | Pour avis | |

Déroulement de la séance

Déclaration des conflits d'intérêts

Direction en charge du dossier

Direction de la Surveillance

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été déclarée, ni retenue au cours de la séance du Comité technique de pharmacovigilance du 12 décembre 2017.

| | | | | |
|---|---|-----------------|-----------------|------------------|
| Nom du dossier | Suivi national des Incrétinomimétiques | | | |
| Dossier Produit – Substance (Europe) | | | | |
| Direction en charge du dossier | Direction CARDIO | | | |
| CRPV en charge du dossier | CRPV de Montpellier, CRPV de Limoges, CRPV Paris Henri Mondor | | | |
| Références documentaires | | | | |
| Rapports des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV de Montpellier, CRPV de Limoges, CRPV Paris Henri Mondor) | | | | |
| Suivi national des Incrétinomimétiques | | | | |
| <p>Les 3 CRPV ont présenté conjointement les suivis nationaux concernant les 6 principes actifs incrétonomimétiques utilisés dans le traitement du diabète de type 2, en monothérapie ou en association, et actuellement commercialisés en France.</p> <p>Ces molécules sont réparties en 2 sous-classes :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Les analogues du Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1) humain</u> : exénatide, liraglutide et dulaglutide, administrés par voie injectable, 2. <u>les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4 (iDPP-4)</u> : sitagliptine, vildagliptine et saxagliptine, administrés par voie orale. L'enzyme DPP-4 correspond au CD26 ubiquitaire dans l'organisme. <p>D'autres molécules de la classe des incrétonomimétiques ont actuellement une AMM européenne mais ne sont pas commercialisées en France (albiglutide, lisexenatide, linagliptine, alogliptine). Il existe également des associations fixes, notamment avec la metformine.</p> <p>Les ventes des spécialités contenant l'un de ces 5 principes actifs ont globalement augmenté de 18% par rapport à la période de suivi précédente 2015–2017. Cependant, le nombre d'effets indésirables notifiés a considérablement baissé. Sur la durée totale du suivi (9 ans maximum) l'exposition est de 4 443 543 patients/année pour l'ensemble des incrétonomimétiques. En 2015, la prévalence du diabète traité a été estimée à 5.4 %, soit plus de 3.7 millions de patients.</p> <p>Les risques identifiés et potentiels listés dans les Plans de Gestion des Risques (PGR) montrent quelques différences selon les molécules alors que les effets notifiés semblent bien dans la majorité des effets « classes » ou effets « sous-classes ».</p> <p>Comme lors de la précédente présentation de ce suivi, les rapporteurs ont constaté une baisse des notifications qui pourrait être liée à l'ancienneté du suivi (baisse attendue après plusieurs années de la notification spontanée et/ou due aux changements de laboratoire avec la mise en évidence de doublons, triplons...) rendant l'analyse plus difficile.</p> | | | | |
| <u>I/ SITAGLIPTINE - CRPV de Montpellier</u> | | | | |
| Nom commercial | JANUVIA® | XELEVIA® | JANUMET® | VELMETIA® |

| | | | | |
|---|---|---|--|--|
| DCI | Sitagliptine | | Sitagliptine + metformine | |
| Forme pharmaceutique et dosage | Comprimés pelliculés Dosage à 25 mg, 50 mg, 100 mg | | Comprimés pelliculés Dosage à 50/850 mg, 50/1000 mg | |
| Classe pharmacologique | Médicaments utilisés dans le diabète, inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 (code ATC : A10BH01) | | Médicaments utilisés dans le diabète, Associations d'agents hypoglycémiant oraux (code ATC : A10BD07) | |
| Indication(s) | <p>Chez le diabétique adulte de type 2, il est indiqué pour améliorer le contrôle de la glycémie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en monothérapie - en bithérapie en association avec la metformine (MET), un sulfamide hypoglycémiant (SU), ou un thiazolidinedione (TZD) - en trithérapie, en association avec un SU + MET, ou TZD + MET. <p>Januvia est aussi indiqué en addition à l'insuline (avec ou sans metformine).</p> | | <p>Chez les patients adultes diabétiques de type 2, il est indiqué pour améliorer le contrôle de la glycémie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - chez les patients insuffisamment contrôlés par MET - en association avec un SU - en trithérapie avec TZD - en addition à l'insuline. | |
| Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et corapporteur si procédure européenne) | Procédure centralisée européenne (Pays-Bas/Allemagne) | Procédure centralisée européenne (Pays-Bas / Allemagne) | Procédure centralisée européenne (Hollande/Danemark) | Procédure centralisée européenne (Hollande/Danemark) |
| Titulaire d'AMM / Exploitant | Merck Sharp &Dohme | Pierre Fabre | Merck Sharp &Dohme | Pierre Fabre |
| Date d'obtention de l'AMM | 21/03/2007 | | 16/07/2008 | |
| Date de commercialisation en France | 18/03/2008 | 09/06/2008 | 26/08/2009 | 09/09/2009 |

1-Introduction

La sitagliptine est un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 (iDDP-4) indiqué dans le traitement du diabète de type 2 pour le contrôle de la glycémie en monothérapie, en bithérapie et en trithérapie. Elle est commercialisée en France depuis le 18 mars 2008 pour la forme sitagliptine seule, et depuis le 26 août 2009 pour la forme combinée à la metformine. En complément du Plan de Gestion des Risques européen, un suivi national renforcé de pharmacovigilance a été instauré à la demande de l'ANSM.

2-Méthodologie

Le suivi comprend l'analyse de l'ensemble des cas graves envoyés par le laboratoire titulaire de l'AMM (MSD) et les cas graves enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV). Le présent rapport évalue les effets indésirables graves rapportés avec la sitagliptine +/- metformine entre le 1^{er} avril 2015 et le 31 mars 2017 (période considérée) ainsi que depuis le début du suivi national. Les calculs de taux de notification ont été réalisés à partir des données d'exposition fournies par la firme et l'ANSM.

3-Résultats

L'analyse a porté sur 769 cas graves (correspondant à 1596 effets indésirables) concernant la sitagliptine seule et sur 516 cas graves (correspondant à 1053 effets indésirables) concernant la sitagliptine en association avec la metformine.

Les patients ayant présenté un effet indésirable grave avec sitagliptine seule avaient une moyenne d'âge de 66,7 ans [18 - 95] et le sexe ratio hommes/femmes était de 407/337 soit 1,21. Les classes organes (SOC selon le dictionnaire MedDRA) les plus représentés parmi les effets graves liés à la sitagliptine seule sont, par ordre décroissant, les troubles gastro-intestinaux (n=227, 17%), les atteintes cutanées (n=165, 12,3%), les néoplasies (n=75, 9,15%), les investigations (n=118, 15,3%), les troubles du métabolisme et de la nutrition (n=97, 7,2%), et les troubles généraux (n=93, 7,2%).

Les patients ayant présenté un effet indésirable grave avec sitagliptine associée à la metformine avaient une moyenne d'âge de 65,3 ans [13 - 92] et le sexe ratio hommes/femmes était de 303/197 soit 1,54. Les SOC les plus représentés parmi les effets graves liés à la sitagliptine associée à la metformine sont, par ordre décroissant, les troubles gastro-intestinaux (n=171, 19,5%), les troubles du métabolisme et de la nutrition (n=143, 16,3%), les troubles rénaux (n=70, 8%), les néoplasies (n=65, 7,4%) et les investigations (n=63, 7,2%).

4-Discussion / Conclusion du rapporteur

De l'analyse de la dernière période (Avril 2015 - Mars 2017), il n'y a pas de modification notable par rapport à l'ensemble du suivi. Nous retrouvons, dans ce rapport, les effets indésirables d'intérêt soulignés depuis le début du suivi (pancréatites, cancers, effets rénaux, effets hépatobiliaires, manifestations d'hypersensibilité, effets musculo-squelettiques, effets cutanés, obstruction intestinale). De nombreuses modifications du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) ont été effectuées depuis l'AMM.

Pour information des prescripteurs, il est de nouveau demandé d'ajouter « augmentation des enzymes hépatiques » dans la rubrique 4.8 « Effets indésirables ». L'interaction pharmacodynamique avec le risque augmenté d'angioedème en association avec les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC)/Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2) doit être mentionnée dans la rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » (à harmoniser avec les autres iDPP-4).

Le rapporteur demande l'arrêt du suivi systématique. Cependant, la surveillance doit continuer, en particulier sur le risque de néoplasie biliopancréatique (effet-classe potentiel des incrétinomimétiques). Tout nouveau signal émergent du suivi classique de pharmacovigilance et/ou pharmaco-épidémiologique devra faire l'objet d'une expertise spécifique.

II/VILDAGLIPTINE - CRPV de Créteil

| | | |
|---|---|---|
| Nom commercial | GALVUS® | EUCREAS® |
| DCI | Vildagliptine | Vildagliptine/Metformine |
| Forme pharmaceutique et dosage | Comprimé à 50 mg | Comprimé à 50 mg/1000 mg |
| Classe pharmacologique | Inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) ou gliptines | Inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 /biguanide |
| Indication(s) | Diabète de type 2 | Diabète de type 2 |
| Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et corapporteur si procédure européenne) | Centralisée -Rapporteur : Suède -Co-rapporteur : France | Centralisée -Rapporteur : Suède -Co-rapporteur : France |
| Titulaire d'AMM / Exploitant | NOVARTIS | NOVARTIS |
| Date d'obtention de l'AMM | 26/09/2007 | 14/11/2007 |
| Date de commercialisation en France | 27/08/2009 | 31/08/2009 |

1-Introduction

La vildagliptine est un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 indiqué dans le traitement du diabète de type 2 pour le contrôle de la glycémie en monothérapie bithérapie et trithérapie.

En complément du Plan de Gestion des Risques européen, un suivi national renforcé de pharmacovigilance a été instauré à la demande de l'ANSM depuis la commercialisation en France de Galvus® (vildagliptine) et d'Eucreas® (vildagliptine/metformine) en août 2009.

2-Méthodologie

Le suivi comprend l'analyse de l'ensemble des cas graves envoyés par le laboratoire Novartis et enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV). Le présent rapport évalue les effets indésirables graves rapportés avec la vildagliptine entre le 1^{er} avril 2015 et le 31 mars 2017 et fournit un bilan cumulatif depuis l'ouverture du suivi national. Les calculs de taux de notification ont été réalisés à partir des données d'exposition fournies par la firme rapportés à 1000 patients-année.

3-Résultats

Au cours de la période 2015-2017, 223 observations correspondant à 494 effets indésirables ont été rapportés avec la vildagliptine et l'association vildagliptine/metformine. Les patients

avaient une moyenne d'âge de 72 ans [32-97] et le sexe ratio hommes/femmes était de 121/95 soit 1,27. Les cas graves sont au nombre de 153 (soit 68,7 % des observations) dont 5 cas de décès et la notification spontanée représente 42% des observations. Parmi les 9 observations de cancers rapportées, plus de la moitié (5) sont des carcinomes pancréatiques.

Parmi les effets indésirables graves rapportés au cours de la période 2015-2017, les classes organes les plus représentées sont les atteintes cutanées (n=89 ; 20%), les affections gastro intestinales (n=47, 15%), les troubles du métabolisme et de la nutrition (n=33 ; 9,5%), les investigations et les troubles généraux.

Parmi les EI graves les plus fréquemment rapportés figurent les pemphigoïdes bulleuses, les douleurs abdominales et les pancréatites.

4-Conclusion du rapporteur

Sur la période 2015-2017, les ventes de vildagliptine et vildagliptine/metformine ont augmenté de 5% par rapport à la précédente période du suivi(2013-2015) mais le nombre de cas graves rapportés poursuit sa diminution depuis 2013. Seules les observations de pemphigoïdes bulleuses et d'insuffisances rénales ont présenté des taux de notification comparables au dernier rapport de suivi. Le rapporteur souhaite que la majoration du risque de survenue d'angioedème lors de l'association de la vildagliptine à un ARA 2 soit mentionnée dans le RCP à la rubrique 4.5 « Interaction ».

Quant au risque cancérigène, si une surveillance plus étroite s'avère nécessaire, la mise en place d'études épidémiologiques devrait permettre d'y répondre de façon plus pertinente.

Sachant que les effets indésirables rapportés avec la vildagliptine sont en diminution constante, le suivi national de pharmacovigilance n'est plus adapté pour exercer une surveillance étroite du profil de sécurité de ces molécules.

III/SAXAGLIPTINE - CRPV de Créteil

| | | |
|---|--|--|
| Nom commercial | ONGLYZA® | KOMBOGLYZE® |
| DCI | Saxagliptine | Saxagliptine/metformine |
| Forme pharmaceutique et dosage | Comprimé pelliculé à 5 mg | Comprimé pelliculé à 2.5 mg/1000 mg |
| Classe pharmacologique | Inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 (iDPP-4) ou gliptines | Inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 (iDPP-4) ou gliptines/biguanide |
| Indication(s) | Diabète de type 2 | Diabète de type 2 |
| Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et corapporteur si procédure européenne) | Centralisée (rapporteur Pays-Bas/ co-rapporteur Norvège) | Centralisée (rapporteur PaysBas/co-rapporteur Norvège) |
| Titulaire d'AMM / Exploitant | Bristol-Myers Squibb puis Astra Zeneca depuis 2014 | Bristol-Myers Squibb puis Astra Zeneca depuis 2014 |

| | | |
|--|------------|------------|
| Date d'obtention de l'AMM | 01/10/2009 | 24/11/2011 |
| Date de commercialisation en France | 03/09/2010 | 26/11/2012 |

1-Introduction

La saxagliptine est un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 indiqué dans le traitement du diabète de type 2 pour le contrôle de la glycémie en monothérapie, bithérapie et trithérapie. En complément du Plan de Gestion des Risques européen, un suivi national renforcé de pharmacovigilance a été instauré en France depuis le 3 septembre 2010, date de commercialisation d'Onglyza® en France.

Komboglyze® fait également l'objet d'un suivi depuis le 26 novembre 2012.

Le présent rapport évalue le profil de sécurité nationale de la vildagliptine à partir des effets indésirables rapportés entre 2015 et 2017 ainsi que sur l'ensemble de la période de commercialisation.

2-Méthodologie

Le suivi comprend l'analyse de l'ensemble des cas graves envoyés par le laboratoire Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca et des cas graves enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) du 5 mars 2015 au 31 mars 2017 et fournit un bilan cumulatif des cas rapportés depuis l'ouverture du suivi national. Les calculs de taux de notification rapportés à 1000 patients-année ont également été réalisés sur la période d'étude.

3-Résultats/Discussion

Au cours de la période 2015-2017, 90 observations ont été rapportées avec la saxagliptine et l'associationsaxagliptine/metformine dont 39 cas graves et 51 cas non graves. La moyenne d'âge des patients était de 66,7 ans [37-90] et le sexe ratio hommes/femmes était de 1,23.

Au cours de la période de ce suivi, et depuis la commercialisation de ces molécules, les classes organes les plus représentées sont les affections gastro-intestinales, les troubles du métabolisme et de la nutrition, les atteintes cutanées et les affections rénales. Parmi les cas graves rapportés sur la période 2015-2017, des observations de carcinome ont été rapportées dont 3 cancers du pancréas et 5 patients sont décédés dont 2 des suites d'une acidose lactique.

4-Conclusion du rapporteur

Au cours de la période 2015-2017, les taux de notification des effets indésirables graves lors d'un traitement par saxagliptine ont nettement diminué en comparaison à la précédente période d'étude 2013-2015.

Le rapporteur propose l'ajout dans la rubrique 4.5 « Interaction » du RCP du risque de survenue d'angioœdème en cas de traitement associé à un IEC ou à un ARA 2 ainsi que l'ajout de « pemphigoïde bulleuse » dans la rubrique 4.8 « Effets indésirables » afin d'uniformiser les RCP des iDPP-4.

Sachant que les effets indésirables rapportés avec la saxagliptine sont en diminution constante et qu'aucun nouveau signal national n'a été identifié au cours de cette période, le suivi national de pharmacovigilance ne constitue plus l'outil le plus adapté pour exercer une surveillance efficace du profil de sécurité de ces molécules.

IV / EXENATIDE - CRPV de Montpellier

| | | |
|---|---|---|
| Nom commercial | BYETTA® | BYDUREON® |
| DCI | Exénatide | Exénatide (forme LP) |
| Forme pharmaceutique et dosage | Solution injectable, stylo prérempli Solution limpide et incolore Dosage à 5 et 10 microgrammes | Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en stylo pré-rempli. Dosage à 2 mg. |
| Classe pharmacologique | Médicaments utilisés dans le diabète, autres médicaments réduisant le glucose sanguin, excluant les insulines (code ATC : A10BX04) | Médicaments utilisés dans le diabète, autres médicaments réduisant le glucose sanguin, excluant les insulines, code ATC : A10BX04 |
| Indication(s) | Dans le traitement du diabète de type 2 en association : - à la metformine - aux sulfamides hypoglycémiant - aux thiazolidinediones - à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant - à la metformine et une thiazolidinedione chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux. Byetta® est également indiqué en association à une insuline basale avec ou sans metformine et/ou pioglitazone chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces médicaments. | Chez le diabétique de type 2 en association : - à la metformine - aux sulfamides hypoglycémiant - aux thiazolidinediones - à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant - à la metformine et une thiazolidinedione chez les adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux |
| Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et corapporteur) | Procédure centralisée européenne (Suède / Hollande) | Procédure centralisée européenne (Suède / Hollande) |

| | | |
|--|---|----------------|
| Titulaire d'AMM / Exploitant (2015) | Lilly (11/2006 - 04/2013) BMS (04/2013 - 04/2014) AstraZeneca AZ (depuis 04/2014) | AstraZeneca AZ |
| Date d'obtention de l'AMM | 20 novembre 2006 | 17 juin 2011 |
| Date de commercialisation en France | 03 Avril 2008 | 01 juin 2015 |

1-Introduction

L'exénatide est un analogue du glucagon-like peptide 1 (GLP-1) indiqué dans le traitement du diabète de type 2 pour le contrôle de la glycémie en bithérapie et trithérapie. Elle est commercialisée en France depuis le 03 avril 2008.

En complément du Plan de Gestion des Risques européen, un suivi national renforcé de pharmacovigilance a été instauré à la demande de l'ANSM.

2-Méthodologie

Le suivi comprend l'analyse de l'ensemble des cas graves envoyés par les laboratoires titulaires de l'AMM (Lilly jusqu'en 2013, BMS de 2013 à 2014 puis Astra Zeneca à compter de 2014) et les cas graves et non graves enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV). Le présent rapport évalue les effets indésirables rapportés avec l'exénatide entre le 1^{er} avril 2015 et le 31 mars 2017 (période considérée) ainsi que depuis le début du suivi national. Les calculs de taux de notification ont été réalisés à partir des données d'exposition fournies par la firme et l'ANSM.

3-Résultats/Discussion

L'analyse a porté sur 266 cas graves (correspondant à 725 effets indésirables) et 1029 cas non graves. Les patients avaient une moyenne d'âge de 59,80 ans [0-93] et le sexe ratio hommes/femmes était de 539/707 soit 0,76. Les cas graves sont au nombre de 266 (20,5% des observations) dont 7 cas de décès. Les classes organes les plus représentées parmi les effets graves sont, par ordre décroissant, les troubles gastro-intestinaux (n=185, 25,5%), les investigations (n=79, 10,9%), les troubles du métabolisme et de la nutrition (n=74, 10,2%), les atteintes rénales (n=52, 7,1%), les atteintes nerveuses (n=40, 5,5%), les atteintes cutanées (n=33, 4,5%), les troubles hépatobiliaires (n=32, 4,4%) et les néoplasies (n=31, 4,3%). Parmi les EI graves les plus fréquemment rapportés, figurent les pancréatites, les insuffisances rénales et les atteintes hépatiques.

4-Conclusion du rapporteur

De l'analyse de la dernière période (Mars 2013 - Mars 2015), il ressort une baisse majeure de la notification spontanée en France à la suite des changements de titulaire d'AMM. Le petit nombre de dossiers recueillis pendant cette période par rapport à l'ensemble du suivi ne modifie pas fondamentalement l'évaluation de ce dossier. Nous rappellerons ici les deux changements de titulaires d'AMM entre 2013 et 2014 qui ont vraisemblablement amené une perte potentielle de cas et/ou l'existence de doublons (jusqu'à 4 numéros de dossiers différents), qu'il n'est pas possible d'évaluer de façon stricte malgré tous nos efforts. Nous retrouvons dans ce rapport les effets indésirables d'intérêt soulignés depuis le début du suivi (pancréatites, cancers digestifs, anomalies thyroïdiennes, effets rénaux, effets

hépatobiliaires, perte de poids, effets au point d'injection, manifestations d'hypersensibilité, effets cutanés et effets digestifs à type d'obstruction intestinale...).

A part les points soulignés ci-dessous devraient être pris en compte :

- augmentation des enzymes hépatiques en rubrique 4.8« Effets indésirables »,
- constipation sévère/ischémie intestinale/iléus/obstruction intestinale en rubrique 4.4« Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et 4.8« Effets indésirables »,
- précautions d'emploi pour les patients ayant des antécédents bilio-pancréatiques en rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

Aucun autre signal n'est mis en évidence dans cette dernière période de suivi (2015-2017). Le rapporteur demande en conséquence l'arrêt du suivi systématique. Cependant, la surveillance doit continuer, en particulier, sur le risque de néoplasie bilio-pancréatique (effet-classe potentiel des incrétinomimétiques). Tout nouveau signal émergent du suivi classique de pharmacovigilance et/ou pharmaco-épidémiologique devra faire l'objet d'une expertise ciblée spécifique.

V / LIRAGLUTIDE – CRPV de Limoges

| | | |
|---------------------------------------|--|---|
| Nom commercial | VICTOZA® | XULTOPHY® |
| DCI | Liraglutide | Insuline dégludec + Liraglutide |
| Forme pharmaceutique et dosage | Solution injectable SC à 6 mg/ml Stylos préremplismultidoses de 3 ml, boîte de 2. | Solution injectable SC à 100 unités/ml d'insuline dégludec et 3,6 mg/ml de liraglutide Stylo préremplimultidose de 3 ml, boîte de 5 |
| Classe pharmacologique | Antidiabétique, analogue GLP-1 | Antidiabétique, insuline et analogue du GLP-1 |
| Indication(s) | Diabète de type 2 de l'adulte: - en association avec metformine ou sulfamide hypoglycémiant, chez les patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous metformine ou sulfamide hypoglycémiant en monothérapie à la dose maximale tolérée, - en association avec metformine et sulfamide hypoglycémiant ou metformine et thiazolidinedione chez les patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous ces bithérapies (à noter | Traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour améliorer le contrôle glycémique en association avec des antidiabétiques oraux lorsque ceux-ci, seuls ou associés à un agoniste des récepteurs du GLP-1 ou à une insuline basale, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat |

| | | |
|---|--|--|
| | qu'aucune thiazolidinedione n'est disponible en France) | |
| Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et corapporteur si procédure européenne) | Procédure centralisée (rapporteur Pays-Bas/ corapporteur Danemark) | Procédure centralisée (rapporteur Pays-Bas/ corapporteur Danemark) |
| Titulaire | Novo Nordisk | NovoNordisk |
| Date d'obtention de l'AMM | 30/06/2009 | 18/09/2014 |
| Date de commercialisation en France | 22/03/2010 | 09/09/2016 |

1-Introduction

Le liraglutide est un peptide analogue au glucagon-1 humain (GLP-1). La spécialité Victoza® est commercialisée en France depuis le 22 mars 2010, dans l'indication du contrôle de la glycémie du sujet adulte diabétique de type 2, en association avec des antidiabétiques oraux et/ou l'insuline basale. En complément du Plan de Gestion des Risques européen, un suivi national renforcé de pharmacovigilance a été instauré à la demande de l'ANSM.

Le liraglutide a également obtenu une AMM européenne le 23 mars 2015, sous le nom de Saxenda® dans l'indication de la perte de poids chez les personnes obèses ou en surpoids avec facteurs de risque. Il n'est actuellement toujours pas commercialisé en France.

Le liraglutide est également commercialisé sous le nom de Xultophy® où il est associé à l'insuline dégludec. Il est commercialisé en France depuis le 9 septembre 2016 dans l'indication du traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour améliorer le contrôle glycémique en association avec des antidiabétiques oraux lorsque ceux-ci, seuls ou associés à un agoniste des récepteurs du GLP-1 ou à une insuline basale, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.

2-Méthodologie

Le suivi comprend l'analyse de l'ensemble des cas graves (et non graves pour les cas de pancréatites) adressés au laboratoire NovoNordisk et enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) entre le 1^{er} avril 2015 et le 31 mars 2017 pour Victoza® et entre

le 9 septembre 2016 et le 31 mars 2017 pour Xultophy®. Un bilan cumulatif depuis l'ouverture du suivi national est également analysé. Les calculs de taux de notification ont été réalisés à partir des données d'exposition fournies par la firme. Une analyse des rapports périodiques de sécurité des firmes (PSURs) et de la littérature sur cette période de suivi a été également réalisée.

3-Résultats

Entre le 1^{er} avril 2015 et le 31 mars 2017, 118 observations Victoza® correspondant à 221 effets indésirables ont été analysées. Les patients avaient une moyenne d'âge de 59,8 ± 10,3 ans (n=115) et le sexe ratio femmes/hommes était de 1,1 (63 femmes et 55 hommes). Il y a eu 7 décès au cours de ce suivi.

Parmi les EI graves les plus fréquemment rapportés au cours de la période 5 de suivi, figurent les atteintes gastro-intestinales (33,8%) dont 36 atteintes pancréatiques, les tumeurs (8,5%) dont 8 tumeurs pancréatiques et une tumeur thyroïdienne. Les taux de notification lors d'un traitement par Victoza® sont globalement à la baisse hormis pour les troubles gastro-intestinaux en comparaison du précédent rapport établi en 2015. Cette période de suivi a été marquée par la publication des résultats de l'étude LEADER sur les événements cardiovasculaires : le groupe sous liraglutide avait un risque plus faible de faire un événement cardiovasculaire par rapport au groupe placebo (HR =0,87, IC 95%0,78-0,97).

Concernant Xultophy®, entre le 9 septembre 2016 et le 31 mars 2017, 5 observations correspondant à 11 effets indésirables ont été analysées. Un seul cas grave a été signalé par la firme et 4 non graves ont été déclarés aux CRPV. Il n'y a eu aucun décès au cours de ce suivi.

4-Conclusion du rapporteur

Aucun nouvel élément ne ressort de cette nouvelle période de suivi de Victoza®.

Concernant Xultophy®, le petit nombre de cas signalés sur la période et leur non gravité ne permettent actuellement pas d'apporter un éclairage nouveau sur la spécialité.

VI. DULAGLUTIDE - CRPV de Montpellier

| | |
|---------------------------------------|---|
| Nom commercial | TRULICITY® |
| DCI | Dulaglutide |
| Forme pharmaceutique et dosage | Solution injectable (05ml). Stylo prérempli. Dosage à 0.75 mg ou 1.5 mg |
| Classe pharmacologique | Médicaments utilisés dans le traitement du diabète, autres médicaments hypoglycémiants, à l'exclusion des insulines (Code ATC : A10BX14) |
| Indication(s) | Diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie en : - Monothérapie - En association avec d'autres hypoglycémiants, y compris l'insuline. |

| | |
|--|---|
| Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et si procédure européenne) | Procédure centralisée européenne (rapporteur : UK, Co-Rapporteur : Allemagne) |
| Titulaire | Eli Lilly |
| Date d'obtention de l'AMM | 21 novembre 2014 |
| Date de commercialisation en France | 18 janvier 2016 |

1-Introduction

Le dulaglutide est un agoniste du récepteur du Glucagon-like-peptide-1 (GLP-1), indiqué dans le traitement du diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie en monothérapie ou en association. Il est commercialisé en France depuis le 18 janvier 2016.

En complément du plan de gestion des Risques européen, un suivi national renforcé de pharmacovigilance a été instauré à la demande de l'ANSM.

2-Méthodologie

Le suivi comprend l'analyse de l'ensemble des cas graves envoyés par le laboratoire titulaire de l'AMM (Eli Lilly) et les cas graves enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV). Le présent rapport évalue les effets indésirables rapportés avec le dulaglutide entre le 18 janvier 2016 (date de commercialisation en France) et le 31 mars 2017 (période considérée). Les calculs de taux de notification ont été réalisés à partir des données d'exposition fournies par la firme en « jours de traitements ».

3-Résultats

L'analyse a porté sur 95 cas graves (235 effets indésirables) concernant le dulaglutide. Les patients avaient une moyenne d'âge de 59,3 ans [29-91] et le sexe ratio hommes/femmes était de 37/42 soit 0,88. Les classes organes les plus représentées parmi les effets graves sont, par ordre décroissant, les troubles gastro-intestinaux (n=90, 38%), les troubles du métabolisme et de la nutrition (n=29, 12,3%), les investigations (n=19, 8%), les atteintes rénales (n=15, 6,4%), les atteintes du système nerveux (n=13, 5,5%), les effets cardiaques (n=12, 5,1%), les néoplasies (n=10, 4,25%).

4-Conclusion du rapporteur

Le CRPV de Montpellier en charge de ce suivi demande :

- Ajout en rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : précautions d'emploi en cas d'antécédents de cholélithiase, mention de précautions d'emploi chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 50 ml/min.
- Ajout en rubrique 4.8 « Effets indésirables » : augmentation des transaminases, constipation sévère et cholélithiase. Ajouter insuffisance rénale (comme pour les autres analogues GLP-1).

L'évaluation des données concernant les sténoses et les obstructions intestinales avec le dulaglutide sont en attente des conclusions du Comité européen pour l'évaluation des risques

en matière de pharmacovigilance (PRAC) suite à un signal en cours, sachant que le terme «obstruction intestinale» est mentionné dans les RCP de l'exénatide et du liraglutide.

Dans la notice :

- Ajout d'une mention : « en cas de constipation sévère, consultez votre médecin »,
- Ajout d'une mention sur les risques augmentés de pancréatites en cas de calculs biliaires et d'hypertriglycéridémies (un cas marquant). La problématique des néoplasies pancréatiques (voire bilio-pancréatiques) est difficile à trancher étant donné les études contradictoires.

Le suivi de ce dernier analogue GLP-1 mis sur le marché en France doit continuer pour détecter d'éventuelles spécificités, en terme de type d'effets spécifiques au dulaglutide et/ou d'effets classes.

VII. Synthèse des propositions des rapporteurs

A la suite de la mise à jour des suivis nationaux de l'exénatide, liraglutide, dulaglutide, vildagliptine, sitagliptine et saxagliptine plusieurs modifications des RCP ont été demandées par les 3 CRPV rapporteurs :

1. Concernant les angioedèmes et l'interaction IEC/ARA2

Les angioedèmes ont été observés avec toutes les gliptines et particulièrement avec la sitagliptine (22 cas graves depuis le début du suivi national). Les angioedèmes observés après prise de gliptine semblent liés à un mécanisme pharmacologique avec une stimulation de la substance P ce qui activerait la bradykinine.

- Demande d'uniformisation des RCPs entre vildagliptine, saxagliptine et sitagliptine avec ajout dans la rubrique 4.3 « Contre-indications » : « Antécédents de réaction d'hypersensibilité grave, incluant réaction anaphylactique, choc anaphylactique et angioedème, avec tout iDPP-4 » comme cela est déjà mentionné dans le RCP de Onglyza® (saxagliptine).

- Ajout à la rubrique 4.5 « Interactions » pour la saxagliptine et la sitagliptine « Majoration du risque de survenue d'angioedème en cas de traitement associé à un IEC ou un ARA2. » comme déjà mentionné dans le RCP de Galvus® (vildagliptine).

2. Concernant le risque d'atteintes hépatiques

Les atteintes hépatiques sont majoritairement cholestatiques et représentent 4 à 11% des cas graves.

- Ajout en rubrique 4.8 « Effets indésirables » pour la sitagliptine : « augmentation des enzymes hépatiques ».

3. Conclusions

En conclusion, les 3 CRPV proposent la clôture des suivis nationaux pour le liraglutide, l'exénatide et les 3 iDPP-4.

Ils souhaitent par contre maintenir le suivi pour le dulaglutide et le liraglutide en association avec l'insuline, du fait du faible recul de ces spécialités récemment commercialisées en France. Afin de pouvoir comparer les données du dulaglutide, injectable hebdomadaire, il est également proposé de poursuivre le suivi de l'exénatide LP.

VII/Discussion et conclusions des membres du Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV)

Le CTPV accepte la clôture des suivis nationaux pour le liraglutide, l'exénatide et tous les iDPP-4 et le maintien du suivi pour le dulaglutide, le liraglutide/insuline degludec et l'exénatide LP.

Si Saxenda® (liraglutide 3 mg, indication dans l'obésité) venait à être commercialisé en France, il devra être ajouté dans ce suivi.

La proposition de demande d'ajout des libellés dans les RCP sera effectuée lors des prochains rapports périodiques de sécurité (PSUSA). Il est par ailleurs rappelé que la proposition de modification de l'information produit est d'autant plus limitée que la France n'est que destinataire des procédures d'évaluation centralisées.

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

| | |
|---|---|
| Nom du dossier | Suivi national de PV de la spécialité Uptravi® (sélexipag) |
| Dossier Produit – Substance (Europe) | |
| Direction en charge du dossier | Direction CARDIO |
| CRPV en charge du dossier | CRPV de Limoges |
| Références documentaires | |
| Rapport du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV de Limoges) | |
| Suivi national de PV de la spécialité Uptravi® (sélexipag) | |

| | |
|--|---|
| Nom commercial | UPTRAVI® |
| DCI | Selexipag |
| Forme pharmaceutique et dosages | Comprimés 200mg, 400mg, 600mg, 800mg, 1000mg, 1200mg, 1400mg, 1600 mg |
| Classe pharmacologique | Agoniste sélectif du récepteur de la prostacycline |
| Condition de prescription et de délivrance (France) | Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en pneumologie, en cardiologie ou en médecine interne |
| Procédure d'enregistrement | Procédure centralisée |
| Date d'obtention de l'AMM | 12/05/2016 |
| Date de commercialisation en France | Non applicable |
| Date de retrait de commercialisation | Non applicable |
| Titulaire de l'AMM | Actelion Registration LTD |
| Avis de la transparence | <ul style="list-style-type: none"> - SMR faible dans le traitement de l'HTAP OMS III, en trithérapie avec un antagoniste des récepteurs de l'endothéline et un inhibiteur de la phosphodiésterase de type 5, chez les patients insuffisamment contrôlés par ces deux molécules associées. - SMR insuffisant dans les autres indications de l'AMM. - ASMR V |

1. Introduction

Uptravi® (sélexipag) est un agoniste sélectif du récepteur de la prostacycline, indiqué dans l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en classe fonctionnelle OMS II-III, soit en association thérapeutique chez les patients insuffisamment contrôlés par un traitement par un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE) et/ou par un inhibiteur de la phosphodiésterase de type 5 (iPDE-5), soit en monothérapie chez les patients qui ne peuvent pas être traités par ces médicaments. Le médicament était sous Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte du 03/05/2016 au 19/09/2016 et, sur cette période, aucun problème de sécurité particulier n'avait été mis en évidence. Cependant, à la suite de déclarations en France de 5 cas de décès survenus au cours du traitement par Uptravi®, l'ANSM a suspendu les initiations de traitements et saisi le 24/01/2017 le comité européen du médicament pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) afin qu'une évaluation de ce signal soit réalisée. Le 07/04/2017, le PRAC concluait que les données issues des essais cliniques réalisés avec le sélexipag ainsi que la revue des données de pharmacovigilance internationales collectées depuis la commercialisation d'Uptravi®, ne

suggéraient pas de surmortalité avec ce médicament comparativement aux autres spécialités utilisées par voie orale dans le traitement de l'HTAP. Le 13/04/2017, l'ANSM levait les mesures de précautions concernant Uptravi® permettant ainsi la reprise des initiations de traitement et, parallèlement, décidait d'ouvrir un suivi national de pharmacovigilance.

2. Méthode

Les effets indésirables (EI) enregistrés entre le 01/04/2017 et le 31/07/2017 ont été analysés en utilisant les données de la base nationale de pharmacovigilance et les données transmises par le laboratoire. Ces données ont été complétées par une analyse de la littérature.

3. Résultats et discussion

Sur un total de 23 observations, 9 étaient graves dont 3 décès : 1 arrêt cardio-respiratoire sur une suspicion d'embolie majeure ou d'infarctus du myocarde massif au décours d'un examen de polysomnographie, 1 décès soudain sans identification de la cause (cas succinct), 1 décès dans le cadre d'une évolution péjorative de la maladie et dans un contexte de dénutrition. Ces décès sont survenus chez des patients qui avaient une maladie évoluée. Le taux de notification des décès au cours de ce suivi est ainsi estimé à 5,3 décès pour 100 patients-années. Ce résultat reste dans les valeurs attendues dans le traitement de l'HTAP. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des effets attendus avec Uptravi®: diarrhées (7,8%), céphalées (7,8%), nausées (4,8%), fatigue (4,2%) et myalgies (4,2%). La plupart des EI surviennent pendant la phase d'adaptation de la posologie. Certains effets indésirables ont été considérés comme graves car ils ont nécessité une prise en charge adaptée ou une hospitalisation. La mise en place d'un traitement correcteur ou la baisse de la dose a permis la plupart du temps une disparition ou une amélioration des effets indésirables.

4. Conclusion et propositions du rapporteur

Dans le cadre de ce 1^{er} rapport de suivi national de pharmacovigilance d'Uptravi® (sélexipag), couvrant la période du 01/04/2017 au 31/07/2017, soit au moment de la reprise des initiations de traitement, aucun problème nouveau de sécurité n'est retrouvé. Le rapporteur propose la poursuite du suivi national de pharmacovigilance pour avoir un recul suffisant.

5. Discussion et conclusion du Comité Technique de Pharmacovigilance

Les membres du comité technique ont également été informés de l'évaluation européenne en novembre 2017 du rapport périodique de sécurité (PSUR) de sélexipag, couvrant la période du 21/12/2016 au 20/06/2017. L'évaluation de ce PSUR n'a pas mis en évidence de nouvel élément de sécurité sur le signal de décès avec le sélexipag. Le CTPV a approuvé la proposition du rapporteur de poursuivre le suivi national de pharmacovigilance d'Uptravi® (sélexipag). Une mise à jour de ce suivi sera présentée courant du deuxième trimestre 2018.

| | |
|---|--|
| Nom du dossier | Suivi national de pharmacovigilance des solutés de dialyse péritonéale EXTRANEAL® DIANEAL® et NUTRINEAL®: Cas de péritonite et effluent trouble |
| Direction en charge du dossier | Direction ONCOH |
| CRPV en charge du dossier | CRPV de Marseille – Provence - Corse |
| Date de la dernière présentation en CTPV | 2006 |

| Nom commercial | Extraneal® | Dianeal® | Nutrineal® |
|-----------------------|---|--|---|
| DCI | Chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, lactate de sodium, chlorure de magnésium hexahydraté, icodextrine. | Chlorure de calcium dihydraté, chlorure de sodium, chlorure de magnésium hexahydraté, glucose monohydraté, sodium (lactate de) anhydre | L-tyrosine, tryptophane L, L-phénylalanine, L-thréonine, L-sérine, L-proline, glycine, L-alanine, L-valine, L-méthionine, L-isoleucine, L-leucine, L-lysine (chlorhydrate de), L-histidine, L-arginine, chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, chlorure de magnésium hexahydraté, solution concentrée de lactate de sodium. |

Dialysats constitués de trois composants essentiels :

- **Electrolytes communs** aux trois spécialités sous forme de chlorure (Na, Ca, Mg)
- **Agent osmotique** : Glucose pour Dianeal®, Icodextrine pour Extraneal®, Acides aminés pour Nutrineal®
- **Substance tampon commune** aux trois spécialités : Lactate de Na

| Forme pharmaceutique et dosage | Extraneal® | -Dianeal® PD4 | Nutrineal® PD4 |
|---------------------------------------|---|---|--|
| | double poche Luer de 1,5 l, double poche Luer de 2 l, double poche Luer de 2,5 l, poche simple Luer 2 l, poche simple Luer 2.5 l. | Glucose 1.36% , double poche Luer de 2l, poche simple Luer 2.5 l, poche simple Luer 5 l. -Dianeal® PD4 Glucose 2.27 % , double poche Luer de 2l, poche simple Luer | à 1,1% d'acide aminés , double poche Luer de 2l, poche simple Luer 2.5 l. |

| | | | |
|--|--|---|---|
| | | 2.5 l, poche simple Luer 5 l. -Dianeal® PD4 Glucose 3.86 % , double poche Luer de 2l, poche simple Luer 2.5 l, poche simple Luer 5 l. | |
| Classe pharmacologique | Solutions pour dialyse péritonéale, solutions isotoniques. | Solutions pour dialyse péritonéale, solutions iso et hypertoniques. | Solutions pour dialyse péritonéale. |
| Indication(s) | Recommandé en remplacement d'un seul échange de solution de glucose par jour, dans le cadre d'une dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) ou d'une dialyse péritonéale automatisée (DPA) dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique, en particulier chez les patients ayant une perte d'ultrafiltration avec les solutions de glucose, ce qui permet de prolonger le traitement par DPCA chez ces derniers. | Traitement par la dialyse péritonéale de patients présentant : · une insuffisance rénale aiguë · une insuffisance rénale chronique requérant la dialyse · une intoxication aiguë par des substances dialysables · un déséquilibre de la balance hydrique et électrolytique (ex: hyperkaliémie). | Recommandé comme solution de dialyse péritonéale sans glucose dans le cadre d'un traitement par dialyse péritonéale. La solution est notamment recommandée comme complément nutritionnel chez les patients dénutris (taux d'albuminémie inférieure à 35 g/litre), atteints d'insuffisance rénale, devant être maintenus sous dialyse péritonéale. |
| Condition de prescription et de délivrance (France) | <u>Médicament non soumis à prescription médicale</u> | | |
| Procédure d'enregistrement | Reconnaissance mutuelle | Procédurenationale | Procédurenationale |
| Date d'obtention de l'AMM | 1997 | 1992 | 1993 |
| Titulaire d'AMM / Exploitant | Baxter SA | | |
| Date de commercialisation / utilisation en France | Agréée aux collectivités : -Code CIP 3400936771284: 13/10/2009 | Non agréées aux collectivités Dianeal® PD4 Glucose 1.36% , -Code CIP 366 303-7: 24/07/2012 | Non agréées aux collectivités -Code CIP 366399-4: 01/07/2000 -Code CIP 366 416-6: 01/03/2000 |

| | | | |
|--|--|---|--|
| | <p>Non agréées aux collectivités:</p> <p>-Code CIP 367 712-8: 13/10/2009</p> <p>-Code CIP 367 715-7: 01/02/2000</p> <p>-Code CIP 367 716-3: 01/02/2000</p> <p>-Code CIP 367 720-0: 01/03/2000</p> <p>-Code CIP 367 721-7: 01/02/2000</p> | <p>-Code CIP 366 307-2: 18/07/2000</p> <p>-Code CIP 366 317-8: 28/07/2000</p> <p>Dianeal® PD4 Glucose 2.27 %,</p> <p>-Code CIP 366 333-3: 20/06/2012</p> <p>-Code CIP 366 337-9: 30/08/2000</p> <p>-Code CIP 366 347-4: 18/08/2000</p> <p>Dianeal® PD4 Glucose 3.86 %,</p> <p>-Code CIP 366 364-6: 04/09/2012</p> <p>-Code CIP 366 367-5: 14/08/2000</p> <p>-Code CIP 366 376-4: 16/08/2000</p> | |
|--|--|---|--|

1-Introduction

Historique: Un suivi national de pharmacovigilance portant spécifiquement sur les cas de péritonites et de dialysats troubles, avait été mis en place en 2002 pour la spécialité Extraneal® du laboratoire Baxter et confié au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Marseille. Il avait fait l'objet d'une présentation en commission nationale de pharmacovigilance le 24/09/2002. Ce suivi national avait été décidé en raison d'une augmentation du nombre de notifications spontanées de dialysat trouble ou de péritonite aseptique (61 notifications en 2002 contrastant avec seulement 9 notifications en 2001). Un bilan des cas survenus de 2002 à 2006 avait ensuite fait l'objet d'une présentation en comité technique de pharmacovigilance (CTPV) le 07 avril 2006. Il avait alors été observé une diminution des cas notifiés (seulement 3 cas en 2006). L'augmentation initiale des notifications en 2002 avait été attribuée à la présence d'un taux élevé de peptidoglycanes provenant de la dégradation de la paroi cellulaire de bactéries thermophiles à gram positif (*Alicyclobacillus acidocaldarius*) couramment présentes dans la maltodextrine utilisée comme matière première pour fabriquer l'icodextrine. En décembre 2010, suite à la mise en évidence d'un défaut de qualité sur les chaînes de production des poches sur le site de Castlebar en Irlande, un nombre important de cas de péritonite aseptique et de dialysat trouble en rapport avec des concentrations élevées d'endotoxines a à nouveau été rapporté. Dans ce contexte, il a été décidé d'élargir le suivi national aux spécialités Dianeal® et Nutrineal® en plus d'Extraneal®, ces trois spécialités étant impliquées. La ligne de production a été arrêtée jusqu'en janvier 2012 et les lots suspectés rappelés progressivement, des poches provenant des Etats-Unis d'Amérique et de Turquie ont été importés.

Objectif du rapport: présenter une mise à jour du suivi de pharmacovigilance des cas de péritonite et de dialysat trouble en rapport avec l'administration des solutés de dialyse péritonéale Extraneal®, Dianeal® et Nutrineal® notifiés aux centres régionaux de pharmacovigilance et au laboratoire Baxter de janvier 2010 à mai 2017.

2-Méthode

1° / Analyse des observations de cas de péritonite et de dialysat trouble enregistrés entre le 01 janvier 2010 et le 31 mai 2017, concernant les spécialités Extraneal®, Dianeal® et Nutrineal®, à partir des :

- Données du laboratoire :
 - line-listing des cas graves français de péritonite et de dialysat trouble rapportés en France sur la période susmentionnée.
 - fiches au format CIOMS des cas graves français de péritonite et de dialysat trouble survenus sur la période.
 - données de vente annuelles du 01/01/2012 au 31/12/2016 + estimation annuelle de l'exposition française (données antérieures à 2012 non disponibles).
 - revue de la littérature nationale et internationale.
- Données extraites de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV):
 - PreferredTerms du dictionnaire MedDRA (PT) requêtés pour les 3 spécialités: péritonite, effluent trouble, péritonite aseptique.
 - imputabilité OMS : Suspect ou interaction.
 - Cas graves et non graves.
 - Saisie initiale de la version 0 entre 01/01/2010 et 31/05/2017.

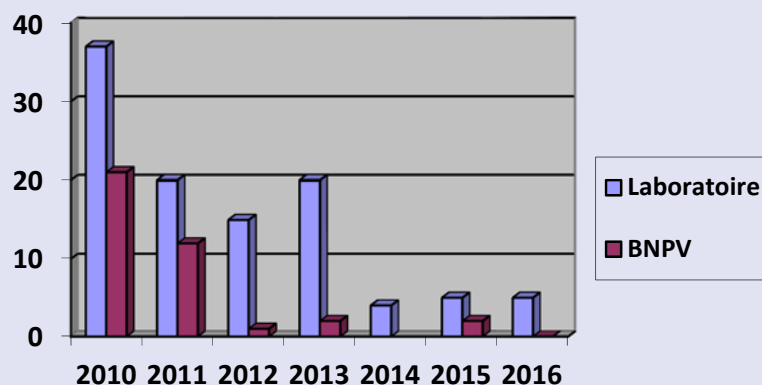
2° /Analyse de la littérature axée sur les cas de péritonite aseptique et bactérienne et les cas d'effluent trouble.

3-Résultats et discussion

3.1 Données d'exposition

3.2 Résultats

- **Nombre de cas de péritonite et effluent trouble rapportés aux CRPV et au laboratoire Baxter par année sur la période analysée :**



- **Tableau 2: Caractéristiques des cas de péritonite et effluent trouble rapportés aux CRPV et au laboratoire Baxter**

| Origine | Laboratoire | BNPV | Total |
|----------------------|--------------|-----------|-------|
| Nombre de cas | 106 | 38 | 144 |
| Gravité | | | |
| Grave | 106 | 29 | 135 |
| Non Grave | 0 | 9 | 9 |
| Age moyen | 65.6 [15-93] | 64 [1-95] | |

| | | | |
|------------------------------|----|----|----|
| Sexe | | | |
| Masculin | 53 | 20 | 73 |
| Féminin | 40 | 17 | 57 |
| Inconnu | 13 | 1 | 14 |
| Effets (PT Principal) | | | |
| Péritonite | 9 | 4 | 13 |
| Effluent trouble | 23 | 8 | 31 |
| Péritonite aseptique | 71 | 24 | 95 |
| Péritonite bactérienne | 3 | 2 | 5 |
| Evolution | | | |
| Décès | 3 | 1 | 4 |
| Résolu | 56 | 32 | 88 |
| En cours de guérison | 2 | 2 | 4 |
| Inconnu | 35 | 2 | 37 |
| Non Résolu | 10 | 1 | 11 |

Tableaux résumant l'analyse des cas rapportés au laboratoire et aux CRPV sur la période :

| Cas rapportés au laboratoire | Cas rapportés aux CRPV |
|---|--|
| <p>134 cas (28 doublons avec l'ANSM) soit 106 cas tous graves (3 décès), parmi lesquels :</p> <p>-72 cas de péritonite aseptique ou de présence d'effluent trouble de cause est inconnue.</p> <ul style="list-style-type: none"> 51 cas rapportés entre 2010 et 2012 (33 cas avec des numéros de lots correspondant à ceux possiblement contaminés par endotoxine et 18 cas avec numéros de lots non précisés). 14 autres cas survenus entre 2013 et 2016 et 7 cas qui sont insuffisamment documentés. <p>-9 cas de péritonite à éosinophiles :</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 cas d'hyperéosinophilie d'origine médullaire avec diffusion péritonéale non pris en compte. 8 autres cas: Les patients sont traités en dialyse péritonéale continue ambulatoire. Le délai de survenue varie de 1 jour à 3 mois. Une hyperéosinophilie sanguine est notée dans 4 cas, des manifestations systémiques dans 5 cas. Le nombre de cellules dans le dialysat varie de 125 à 569 cellules/mm³ et le pourcentage d'éosinophiles de 28% à 95%. Une allergie est notifiée dans 7 cas : dans 2 cas recueillis dans la littérature une allergie aux phtalates relative au matériau constituant les poches de dialyse péritonéale (DP) est rapportée, dans 5 autres cas une allergie supposée à l'Extraneal® est rapportée. | <p>38 cas (29 cas graves (1 décès) et 9 cas non graves), parmi lesquels :</p> <p>-35 cas de péritonite aseptique ou présence d'effluent trouble dont la cause est inconnue :</p> <ul style="list-style-type: none"> 29 cas ont une date d'effet entre 2010 et 2012 correspondant à la période et/ou avec des numéros de lots correspondant à ceux possiblement contaminés par endotoxine (Usine de Castlebar). 6 autres cas dont la cause est inconnue survenus entre 2013 et 2016 <p>-3 cas de péritonite bactérienne (Staphylocoque, Klebsiella, bacille Gram -)</p> <p>Les effets classés par PT principal sont :</p> <p>péritonite aseptique dans 24 cas, liquide de drainage trouble dans 8 cas, péritonite dans 4 cas et péritonite bactérienne dans 2 cas.</p> <p>Les spécialités les plus fréquemment incriminées sont : Extraneal® (15 cas monothérapie) et Nutrineal® (9 cas monothérapie)</p> |

-7 cas de contamination du dialysat par contiguïté avec des foyers infectieux digestifs : 3 cas à partir de diverticules coliques (littérature), 3 cas à partir d'infection digestive (bactéries intestinales), 1 cas de communication pleuro-péritonéale.

-18 cas de contamination externe (rupture de stérilité lors de la manipulation ou défaut de jonction du cathéter) : 2 cas de péritonites bactériennes à Staphylocoque et 1 cas avec doute sur la constitution d'un biofilm au niveau du cathéter de dialyse péritonéale.

Les effets classés par PT principal sont : péritonite aseptique dans 72 cas, liquide de drainage trouble dans 23 cas, péritonite dans 9 cas, péritonite bactérienne dans 2 cas.
Les spécialités les plus fréquemment incriminées sont : Extraneal® (29 cas monothérapie) et Nutrineal® (17 cas monothérapie)

4-Conclusion et propositions du rapporteur

1° / Les éléments à relever concernant les cas notifiés sont les suivants:

L'évolution favorable dans 92 cas sur 106 cas où elle est connue (86%), 4 cas de décès sont rapportés et considérés comme liés aux comorbidités. Vingt Neuf cas sont en rapport avec des contaminations bactériennes, liées à des défauts de procédure ou à des contaminations par des foyers infectieux digestifs ou cutanés et dans un cas à une communication pleuro-péritonéale.

-144 cas de péritonite sont rapportés sur la période d'intérêt de 2010 à 2016. La majorité de ces cas (80 cas) ont été notifiés entre 2010 et 2012 et concernent des lots possiblement contaminés par des endotoxines (lots issus de l'usine de Castlebar). Par ailleurs, 27 cas de péritonite aseptique d'origine inconnue survenus de 2013 à 2016 (dont 7 cas insuffisamment documentés) correspondent à des numéros de lots différents entre eux et ne permettent pas d'identifier de problème sur un lot en particulier.

-Depuis 2012 il n'est pas noté de nouveau signal. Le nombre annuel de notification s'est stabilisé depuis 3 ans (4 notifications en 2014, 5 notifications en 2015 et 7 notifications en 2016) et est conforme aux nombres annuels de notifications que l'on retrouvait avant 2010.

La péritonite est une des complications les plus fréquentes en dialyse péritonéale. La fréquence estimée en France est d'environ un épisode tous les 38 mois-patients (Réf. : Registre de dialyse péritonéale de langue française). Ainsi, ce nombre annuel de notifications, regroupant les cas rapportés par le laboratoire et les CRPV, apparaît faible au vu de l'incidence estimée des péritonites sous DP en France. Ainsi, en 2016, d'après le registre de la Société Française de Dialyse Péritonéale, regroupant les données de 99% des patients en DP en France, sont retrouvés 515 épisodes de péritonites en dialyse péritonéale continue ambulatoire et 345 épisodes en dialyse péritonéale automatisée.

Proposition CRPV : Au vu des données et en l'absence de nouveau signal concernant les cas de péritonite et de dialysat trouble (normalisation du nombre annuel de notifications), il apparaît **nécessaire de clore le suivi.**

2° / Une information notable à l'issue de ce suivi: survenue de péritonite à éosinophiles.

8 cas de péritonite à éosinophiles sont rapportés, avec une allergie supposée à Extraneal® dans 5 cas et une allergie supposée aux phtalates contenus dans les poches de dialyse dans 2 cas. La cause n'est pas précisée dans 1 cas.

La survenue de péritonites à éosinophiles n'est pas précisée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) bien que décrite depuis 1968 (Lee et al. 1968). Les péritonites à éosinophiles sont définies par un pourcentage d'éosinophiles supérieur à 10% ou par un nombre supérieur à 100 éosinophiles/mm³ en valeur absolue dans l'effluent péritonéal (Chan et al.1988). Les péritonites à éosinophiles représentent 0,23% des péritonites ou effluents troubles en 2016, d'après les données du registre de la Société Française de Dialyse Péritonéale.

Parmi les hypothèses étiologiques sont évoquées (Se Yong Oh et al. 2004): une infection bactérienne ou fongique / une réaction d'hypersensibilité en rapport avec une réaction allergique à l'un des composants soit du dialysat, soit du dispositif (poche ou tubulures) comme les phtalates qui ont été cités parmi les allergènes potentiels / La survenue de fluctuations osmotiques rapides chez des patients atopiques avec des taux d'IgE sérique élevés.

L'évolution des péritonites à éosinophiles est en règle générale favorable mais peut nécessiter en particulier en cas de récurrence le recours à une corticothérapie par voie intrapéritonéale ou générale.

Proposition du rapporteur : Bien que peu fréquemment rapportées sur la période d'observation de ce suivi, des cas de péritonites à éosinophiles sont décrits dans la littérature : **ajout dans le RCP à discuter**.

5-Discussion et conclusion du Comité Technique de Pharmacovigilance

Le CTPV, au vu des données présentées, a confirmé que la problématique du suivi national (qui concernait le taux de notification des cas de péritonite et des cas de dialysat trouble avec les 3 spécialités) et celle concernant les péritonites à éosinophiles pouvaient être distinguées et traitées séparément. Ainsi, au vu des données et en l'absence de nouveau signal concernant les cas de péritonite et de dialysat trouble (normalisation du nombre annuel de notifications), **il est apparu nécessaire pour l'ensemble des membres du CTPV de clore le suivi national pour les 3 spécialités**.

Parmi les 8 cas de péritonite à éosinophiles retrouvés sur la période, deux cas seulement ont été rapportés comme une allergie à un constituant du soluté de dialyse péritonéal Extraneal® et 5 cas ont été rapportés comme reliés à une allergie aux phtalates qui sont des constituants du matériau des poches de dialyse péritonéal. Néanmoins, cet effet est décrit depuis 1968 (Lee et al. 1968). Il a été rappelé par le CRPV rapporteur que les péritonites à éosinophiles correspondent à une entité clinique distincte définie par un pourcentage d'éosinophiles supérieur à 10% ou par un nombre supérieur à 100 éosinophiles/mm³ en valeur absolue dans l'effluent péritonéal, et qu'en ce sens, l'ajout dans le RCP de cet effet indésirable présentait un intérêt. Cet avis a été appuyé par un deuxième CRPV participant. Après discussion, le CTPV, au vu des données présentées et de cette information, a confirmé la pertinence de demander une mise à jour du RCP de ces 3 solutés de dialyse péritonéale pour y inclure en section 4.8 « Effets indésirables » :« péritonite à éosinophile » non listé jusqu'alors dans les RCPs de ces spécialités.

Les deux spécialités Nutrineal® et Dianeal® étant autorisées en procédures nationales, une mise à jour de leurs RCPs nationaux respectifs pourrait facilement être mise en œuvre. Néanmoins, les cas de péritonite à éosinophiles récoltés dans le cadre du suivi concernant la spécialité Extraneal® qui a été autorisée en procédure de reconnaissance mutuelle et pour laquelle le prochain rapport périodique de sécurité (PSUR) soumis est prévu pour **01/04/2027** (périodicité 15 ans). Ainsi, seule la procédure de signal EPITT européen (nécessitant des données suffisamment consolidées pour être validé par les autres états membres) permettrait une éventuelle mise à jour du RCP. Les deux cas retrouvés reliés à Extraneal® semblent insuffisants dans le cadre d'un lancement de signal EPITT, la direction produit ONCOH (DP1) a donc proposé de réaliser une revue des cas de péritonite à éosinophiles dans Eudravigilance et de lancer un signal européen si les données récoltées à l'issue

de la requête permettent de consolider le signal. Cette proposition a été acceptée par les membres du CTPV.

Suite à la présentation des résultats mis à jour du suivi national de pharmacovigilance d'Extraneal®, Dianeal® et de Nutrineal®, le CTPV a décidé à l'unanimité:

1. La clôture du suivi national de pharmacovigilance des solutés de dialyse péritonéale Extraneal®, Dianeal® et Nutrineal® concernant les cas de péritonite et dialysat trouble.
2. Une revue par la DP1 des cas de péritonite à éosinophiles dans EudraVigilance (LLT : eosinophilicperitonitis appartenant au PT : aseptiperitonitis). Les modalités de la requête seront proposées par la DP1 et validées avec le CRPV rapporteur. Si les données complémentaires récoltées permettent d'obtenir un signal suffisamment consolidé, un signal européen concernant le risque de péritonite à éosinophiles sera alors lancé.

| Nom du dossier | | Suivi national de PV des spécialités Inflectra® et Remsima® (Infliximab) |
|---|---|---|
| Dossier Produit – Substance (Europe) | | |
| Direction en charge du dossier | | Direction CARDIO |
| CRPV en charge du dossier | | CRPV de Paris Henri Mondor |
| Références documentaires | | |
| Rapport du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV de Paris Henri Mondor) | | |
| Suivi national de PV de la spécialité Inflectra® Remsima® (Infliximab) | | |
| Nom commercial | Remsima® et Inflectra® | |
| DCI | Infliximab | |
| Forme pharmaceutique | Poudre (granulé blanc lyophilisé) pour solution à diluer pour perfusion IV à 100 mg : Flacon à usage unique, boîte unitaire | |
| Classe pharmacologique | Inhibiteurs du facteur nécrosant des tumeurs alpha (TNF-alpha) : anti TNF-alpha | |
| Procédure d'enregistrement | Européenne : Centralisée | |
| Date de la première AMM | 25 Octobre 2005 | |
| Date de commercialisation | 17 février 2015 | |
| Titulaires de l'AMM | Hospira UK Limited (Inflectra®) Celltrion Healthcare Hungary KFT (Remsima®) | |
| Service Médical Rendu (SMR) / Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) | Le service médical rendu par Inflectra®/Remsima® est important dans le traitement : - de la polyarthrite rhumatoïde, - du rhumatisme psoriasique, - de la spondylarthrite ankylosante, | |

- du psoriasis chez les patients adultes ayant un psoriasis en plaques chronique grave en échec, c'est-à-dire non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants à au moins deux traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine,
- de la maladie de Crohn de l'adulte, de l'enfant et l'adolescent,
- de la RCH de l'adulte, de l'enfant et l'adolescent.

Le service médical rendu par Inflectra®/Remsima® est insuffisant dans le traitement du psoriasis pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement.

En tant que médicament biosimilaire, Inflectra®/Remsima® n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, Remicade®(ASMR V, inexistante). Avis HAS 15/10/2014 et 21/01/2015

1. Introduction

Remsima® et Inflectra® sont des biosimilaires de Remicade® qui ont obtenu une AMM Européenne en 2013 avant d'être commercialisés en France le 17 février 2015. Ils sont indiqués dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), le rhumatisme psoriasique chez l'adulte (RP), la spondylarthrite ankylosante chez l'adulte (SPA), la rectocolite hémorragique (RCH), la maladie de Crohn (MCH) chez l'enfant et l'adulte et le psoriasis (PSO) chez l'adulte.

2. Méthode

Le suivi comprend l'analyse de l'ensemble des cas graves et non graves envoyés par le laboratoire Biogaran et les cas enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) du 17 février 2015 au 15 août 2017. Les calculs de taux de notification rapportés à 1000 patients-année ont également été réalisés sur la période d'étude.

Les cas d'intérêt du rapport du suivi national de Remicade® (présenté au Comité Technique de Pharmacovigilance de janvier 2017) ont également été pris en considération afin de comparer les profils de sécurité entre produit de référence et biosimilaires.

3. Résultats et discussion

Au cours de la période février 2015- août 2017 :

Inflectra®

Un total de 483 observations comprenant 998 effets indésirables en provenance du laboratoire et de la BNPV (identification et élimination des doublons) a été évalué avec Inflectra® dont 294 graves et 189 non graves. La moyenne d'âge des patients est de 43,8 ans [9-81] et le sexe ratio femmes/hommes de 1,28. Les classes organes les plus représentées sont les troubles généraux et anomalies au site d'administration, les affections gastro-intestinales, et les atteintes cutanées. Aucun cas de décès n'a été rapporté sur cette période d'étude.

Remsima®

Un total de 113 observations concernant 228 effets indésirables a été évalué avec Remsima® dont 47 graves et 66 non graves. La moyenne d'âge des patients est de 44,1 ans [15-81] et

le sexe ratio femmes/ hommes est de 1,43. Les classes organes les plus représentées sont les atteintes cutanées, les affections du système immunitaire, les troubles généraux et anomalies au site d'administration et les affections respiratoires, thoraciques et médiastinales. Il a été rapporté un cas de décès sur cette période.

Au cours de la période, nous avons pu constater que les données de pharmacovigilance postAMM de Remsima® et d'Inflectra® étaient conformes aux données présentes dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des deux spécialités.

Le profil de tolérance de ces produits reste fidèle aux effets attendus et les risques majeurs sont inclus dans le RCP. Cette analyse n'a pas permis d'identifier de nouveau signal que ce soit lors de l'analyse globale des effets ou lors de l'analyse des 9 items d'intérêt définis pour le dernier suivi de Remicade®. Ainsi, il n'est pas nécessaire, pour l'instant, de modifier l'information dans les RCP de ces spécialités.

Cependant, le fait marquant de ce suivi est représenté par les nombreuses observations d'inefficacités médicamenteuses rapportées avec les 2 biosimilaires. L'ajout du risque « Manque d'efficacité » au Plan de Gestion des Risques (PGR) des 2 spécialités comme « risque identifié » est ainsi demandé par le rapporteur.

La commercialisation prochaine d'un 3^{ème} biosimilaire de Remicade®, Flixabi®, devrait nécessiter également la mise en place d'un suivi national de pharmacovigilance pour cette spécialité.

4-Discussion et conclusion du Comité Technique de Pharmacovigilance

En accord avec les propositions du CRPV rapporteur, les conclusions du comité technique de pharmacovigilance votées à l'unanimité sont les suivantes :

1. Poursuite du suivi national pour les spécialités Inflecta® et Remsima®
2. Ouverture d'un suivi national pour la spécialité Flixabi®, 3^{ème} biosimilaire de Remicade®
3. Contacter la société française de rhumatologie, qui dispose d'un registre, pour lui demander s'ils recueillent les effets indésirables et/ou les cas d'inefficacités. Si c'est les cas, les cas recueillis doivent être déclarés aux CRPV.

| | | | |
|---|--|---|--|
| Nom du dossier | | Suivi national de PV de la spécialité Procoralan® (Ivabradine) | |
| Dossier Produit – Substance (Europe) | | | |
| Direction en charge du dossier | | Direction CARDIO | |
| CRPV en charge du dossier | | CRPV de Lille | |
| Références documentaires | | | |
| Rapport du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV de Lille) | | | |
| Suivi national de PV de la spécialité Procoralan® (Ivabradine) | | | |
| Nom commercial | Procoralan® | | |
| DCI | Ivabradine | | |
| Forme pharmaceutique | Comprimé pelliculé sécable à 5 mg (boite de 56) Comprimé pelliculé à 7.5 mg (boite de 56) | | |
| Classe pharmacologique | C01EB autres médicaments en cardiologie (C système cardiovasculaire) | | |

| | |
|--|--|
| | Bradycardisant (par inhibition du courant « pacemaker » If du nœud sinusal) |
| Procédure d'enregistrement | Européenne : Centralisée (Pays Bas rapporteur – Finlande co-rapporteur) |
| Date de la première AMM | 25 Octobre 2005 |
| Date de commercialisation | 03 Septembre 2007 |
| Titulaires de l'AMM | Laboratoire Servier / Biopharma |
| Service Médical Rendu (SMR) / Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) | <p><u>Dans l'angor</u> Procoralan® possède un SMR important, et une ASMR modérée (ASMR III) chez « les patients ayant un angor stable chronique avec une contre-indication ou une intolérance aux bêtabloquants et ayant une dysfonction ventriculaire gauche (FEVG < 45%) asymptomatique contre-indiquant l'emploi des inhibiteurs calciques bradycardisants ». (avis du 26/11/2006, Commission de la Transparence de la HAS).</p> <p><u>Dans l'insuffisance cardiaque</u> Procoralan® possède un SMR important et une ASMR mineure (ASMR IV) chez « les patients insuffisants cardiaques stables de classe II à III de la NYHA avec dysfonction systolique, en rythme sinusal, dont la fréquence cardiaque est ≥ 77 bpm et chez lesquels les bêtabloquants sont contre-indiqués ou mal tolérés. Chez les autres patients, Procoralan® n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) » (avis du 19/09/2012, Commission de la Transparence de la HAS).</p> |

1. Introduction

L'ivabradine est un inhibiteur du courant « pacemaker » If du nœud sinusal. Sa structure chimique est proche de celle du falipamil (antagoniste du calcium, lui-même structurellement proche du verapamil). Le produit est indiqué dans : le «traitement symptomatique de l'angor stable chronique de l'adulte coronarien en rythme sinusal » et le «traitement de l'insuffisance cardiaque chronique de classe NYHA II a IV avec dysfonctionsystolique».

L'analyse de la sécurité de Procoralan® dans ce suivi n°5 concerne les années 2015 à 2017 et s'en est tenue aux préconisations faites le 16 juin 2015 par le Comité Technique de Pharmacovigilance qui avait décidé de limiter le suivi aux effets indésirables (EI) liés aux torsades de pointes et aux prolongations de l'intervalle QT.

3. Méthode

L'analyse de la sécurité de Procoralan® a été faite à partir :

1. Des données fournies par les Laboratoires Servier :

- Ensemble des notifications, validées ou non par un professionnel de santé, enregistrées entre janvier 2015 et août 2017 ;
- Données d'exposition en France, au niveau européen et mondial ;
- Résultats d'études expérimentales ou cliniques ;
- Rapports périodiques de sécurité (PSURs) établis sur la période allant du PSUR n°13 (du 26/10/2014 au 25/04/2015) au PSUR n°15 (du 26/04/2016 au 25/04/2017).

2. De l'ensemble des notifications enregistrées entre 2015 et 2017 en France au niveau de la Base Nationale de Pharmacovigilance, dont ont été extraites les observations d'intérêt avec identification des doublons ;

3. D'une recherche bibliographique dans la base de données MEDLINE sur les effets indésirables, les études précliniques et cliniques de l'ivabradine.

3. Résultats et discussion

Les données issues de la Base Nationale de pharmacovigilance ont permis de retrouver trois cas de troubles de la repolarisation ventriculaire sous ivabradine : dans ces trois cas, la responsabilité directe de l'ivabradine dans la survenue de torsades de pointes et/ou d'allongement de l'intervalle QT était discutable au vu des autres facteurs de risque retrouvés dans chaque cas.

Les données issues de la littérature révélaient un autre cas d'allongement de l'intervalle QT avec torsade de pointes dans un contexte de cardiomyopathie et de prise de traitements favorisants (furosémide). Il n'y avait pas d'autre publication sur ces effets de troubles de repolarisation ventriculaires. Aucun nouveau signal n'était identifié.

L'absence de nouveau signal sur les troubles de la repolarisation ventriculaire sous ivabradine nous amène à proposer une clôture du suivi de pharmacovigilance de ce médicament.

4-Discussion et conclusion du Comité Technique de Pharmacovigilance

En accord avec les propositions du CRPV rapporteur, les conclusions du comité technique de pharmacovigilance votées à l'unanimité moins 1 abstention sont les suivantes :

1. Clôture du suivi national.
2. le volume de prescription de Procoralan® semblant trop élevé au regard de la population susceptible d'être concernée, les conditions de prescription et de délivrance de Procoralan® ont été modifiées en début d'année 2017 (inscription sur liste 1, initiation du traitement par un cardiologue, réévaluation annuelle de la prise en charge par le cardiologue). Afin de vérifier l'impact de cette mesure, les chiffres de vente de Procoralan® devront être surveillés en 2018.

| | |
|--|--|
| Nom du dossier | BPPV Présentation de la Gouvernance |
| Direction en charge du dossier | Direction de la surveillance- |
| Horaire de passage | 13h45 |
| BPPV Présentation de la Gouvernance | |
| | |

| | |
|--|--|
| 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 grave de fasciite nécrosante sous CLARELUX (propionate de clobétasol). Une enquête de pharmacovigilance sera réalisée sur cet effet. Cet effet a par ailleurs été identifié comme signal pour évaluation au prochain PSUR (2020).</p> | |