

CT012015033  
10/04/2015  
Direction de la Surveillance  
Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance  
Dr. Patrick Maison

Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012015033

Séance du 17/03/2015 de 09h30 à 17h00 en salle 1 & 2

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Kamel MASMOUDI	Membre	x	
Pascale LAINE-CESSAC	Membre	x	
Siamak DAVANI	Membre		x
Mélanie MOLTENIS	Suppléante	x	
Françoise HARAMBURU	Membre		x
Ghada MIREMONT	Suppléante	x	
Christian RICHE	Membre	x	
Antoine COQUEREL	Membre		x
Sophie FEDRIZZI	Suppléante	x	
Alain ESCHALIER	Membre		x
Marie ZENUT	Suppléante	x	
Catherine SGRO	Membre/Suppléante du président	x	
Anne DAUTRICHE	Suppléante	x	
Michel MALLARET	Membre	x	
Jacques CARON	Membre	x	
Sophie GAUTIER	Suppléante		x (par conference téléphonique, enquête inhibiteurs calciques et tocolyse)
Marie-Laure LAROCHE	Membre	x	
Thierry VIAL	Membre/Président	x	
Joëlle MICALLEF	Membre	x	
Dominique HILLAIRE-BUYS	Membre		x
Véronique PINZANI	Suppléante	x	
Pierre GILLET	Membre		x
Nadine PETITPAIN	Suppléante	x	
Pascale JOLLIET	Membre		x
Gwenaëlle VEYRAC	Suppléante	x	
Milou-Daniel DRICI	Membre	x	
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre		x
Sylvie FAVRELIERE	Suppléante	x	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Thierry TRENQUE	Membre	x	
Eric BELLISSANT	Membre		x
Elisabeth POLARD	Suppléante	x	
Nathalie GUILLEMANT-MASSY	Membre	x	
Patrick MISMETTI	Membre		x
Marie-Noëlle BEYENS	Suppléante	x	
Martine TEBACHER-ALT	Membre	x	
Jean-Louis MONTASTRUC	Membre		x
Emmanuelle BONDON GUITTON	Suppléante	x	
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	x	
Agnès LILLO LE LOUET	Membre		x
Virginie FULDA	Etudiante	x	
Hervé LE LOUET	Membre		x
Pirayeh EFTEKHARI	Membre	x (matin)	
Sixtine GINISTY	Suppléante	x (apm)	
Bénédicte LEBRUN VIGNES	Membre	x	
Michel BIOUR	Membre		x
Joëlle MICHOT	Suppléante	x	
Françoise BAVOUX	Membre	x	
Cécile PAGEOT	Invité CRPV	x	
Brahim AZZOUZ	Interne	x	
Marie-Céline CASAURANCQ	Interne	x	
Sylvain GAVELLE	Interne	x	
Pierre-François ROGLIANO	Interne	x	
Nicolas SERANDOUR	Interne	x	

## Gestion des conflits d'intérêt

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été déclarée ni retenue au cours de la séance du Comité technique de pharmacovigilance du 17 Mars 2015.

Sujets abordés			Avis EU nécessaire avant publication
<b>1. Introduction</b>			
Erreur ! Source du renvoi introuvable.CT012015023		Pour adoption	Non
<b>2. Dossiers Produits – Substances (National)</b>			non
2.1	Enquête de pharmacovigilance portant sur l'utilisation hors AMM de la nifédipine et de la nicardipine comme tocolytiques dans la menace d'accouchement prématuré	Pour avis	
2.2	Suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de dénosumab PROLIA® et XGEVA®	Pour avis	
2.3	Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité PREVENAR 13® (vaccin pneumococcique)	Pour avis	
<b>3. Tour de Table</b>			
3.1	Point Olmésartan	Pour information	
3.2	Point Préviscan (information-changement de couleur / erreur médicamenteuse)	Pour information	
3.3	Pharmacovigilance européenne	Pour information	
3.4	Tour de table	Pour discussion	

## Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier</b>	<b>Enquête de pharmacovigilance portant sur l'utilisation hors AMM de la nifédipine et de la nicardipine comme tocolytiques dans la menace d'accouchement prématuré</b>	
Dossiers Produits – Substances (National)		
Direction en charge du dossier	Direction CARDIO, Pôle ENDOC	
CRPV en charge du dossier	CRPV de Lille et CRPV de Rennes	
<b>Références documentaires</b>		
Rapport et présentation du CRPV de Lille et du CRPV de Rennes		
<b>Enquête de pharmacovigilance portant sur l'utilisation hors AMM de la nifédipine et de la nicardipine comme tocolytiques dans la menace d'accouchement prématuré</b>		
<b><u>1-Introduction</u></b>		
	<b>PRINCEPS</b>	<b>GENÉRIQUE</b> <i>Si concerné</i>
<b>Nom commercial</b> <b>Forme pharmaceutique et dosage</b>	ADALATE 10mg, capsule  ADALATE 20mg, comprimé à libération prolongée  CHRONADALATE LP 30 mg : comprimé osmotique pelliculé à libération prolongée	NIFEDIPINE ARROW L.P. 30 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée NIFEDIPINE EG L.P. 30 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée NIFEDIPINE MYLAN L.P. 20 mg et Lp 30mg comprimé à libération prolongée NIFEDIPINE RANBAXY L.P. 30 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée NIFEDIPINE RPG LP 20 mg, comprimé enrobé à libération prolongée NIFEDIPINE SANDOZ L.P. 30 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée
<b>DCI</b>	nifédipine	
<b>Classe pharmacologique</b>	Inhibiteurs calciques	
<b>Condition de prescription et de délivrance (France)</b>	Liste I	
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Procédure nationale	
<b>Titulaire d'AMM / Exploitant</b>	BAYER Santé	ARROW, EG Labo, MYLAN, RANBAXY, SANDOZ
<b>Date d'obtention de l'AMM</b>	02/11/19978 (pour le 10mg) 19/10/1984 (pour le 20mg LP) 07/06/1993 (pour le 30mg LP)	ARROW, 20/06/2005 EG Labo, 05/06/2006 MYLAN, 20/01/1998 (pour le 20 mg) et 07/07/2005 (pour le 30mg) RANBAXY, 16/08/2006 RPG, 27/07/1990 SANDOZ, 05/04/2006
<b>Date de commercialisation en France</b>	19/05/1979 (pour le 10mg) 19/10/1985 (pour le 20mg LP) 12/02/2002 (pour le 30 mg LP)	ARROW, 23/08/2005 EG Labo, 13/10/2006 MYLAN, 19/04/2000 (pour le 20 mg)

		et 10/03/2006 ( pour le 30mg) RANBAXY, 15/02/2007 RPG , 19/10/1996 SANDOZ, 27/07/2006	
	<b>PRINCEPS</b>	<b>GENERIQUE</b>	
<b>Nom commercial</b>	LOXEN®	NICARDIPINE ARROW®	NICARDIPINE AGUETTANT®
<b>DCI</b>	chlorhydrate de nicardipine		
<b>Forme pharmaceutique et dosage</b>	- solution injectable (I.V.) : 10mg/10ml - comprimé sécable : 20 mg - gélule à libération prolongée : 50 mg	- solution injectable (I.V.) : 10mg/10ml	- solution injectable (I.V.) : 10mg/10ml
<b>Classe pharmacologique</b>	Inhibiteurs Calciques		
<b>Condition de prescription et de délivrance (France)</b>	Liste I		
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Nationale		
<b>Titulaire d'AMM / Exploitant</b>	NOVARTIS PHARMA	ARROW GENERIQUES	LABORATOIRE AGUETTANT
<b>Date d'obtention de l'AMM</b>	- solution injectable (I.V.) : 22/06/1988 - comprimé sécable : 20/02/1985 - gélule à libération prolongée : 22/04/1987	- solution injectable (I.V.) : 08/04/2011	- solution injectable (I.V.) : 14/09/2006
<b>Date de commercialisation en France</b>	- solution injectable (I.V.) : 19/02/1989 - comprimé sécable : 19/03/1986 - gélule à libération prolongée : 19/08/1988	- solution injectable (I.V.) : 07/12/2011	- solution injectable (I.V.) : 20/12/2006

La tocolyse par antagonistes du calcium est largement répandue en France. Néanmoins, ces médicaments n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication. L'objectif de cette enquête est de faire une mise au point sur les effets indésirables des antagonistes du calcium publiés ou signalés au système national de pharmacovigilance et aux laboratoires, et de s'interroger sur la possibilité d'un cadre réglementaire de prescription.

### 1.1 Etat des lieux de la tocolyse

Historiquement, les bêta-2-mimétiques étaient utilisés comme tocolytiques. Une réévaluation européenne du rapport bénéfice-risque (B/R) des bêta-2-mimétiques d'action courte utilisés en obstétrique, notamment dans la prévention des accouchements prématurés, a été menée en 2013 par l'agence européenne du médicament. Leur efficacité thérapeutique limitée et les risques cardiovasculaires graves de ces médicaments dans cette indication ont conduit au retrait de l'AMM des médicaments contenant des bêta 2 mimétiques d'action courte administrés par voie orale ou rectale dans le traitement des menaces d'accouchement prématuré (MAP).

Les bêta 2 mimétiques d'action courte par voie injectable ont vu leur indication limitée au traitement des MAP non compliquées entre 22 et 37 semaines de gestation et à une utilisation en urgence dans des situations obstétricales particulières, le traitement ne devant pas excéder 48 heures.

Les alternatives thérapeutiques aux bêta 2 mimétiques sont l'atosiban (Tractocile®, seul médicament à avoir l'AMM en tocolyse), les inhibiteurs calciques largement utilisés hors AMM, et le sulfate de magnésium plutôt utilisé aux USA.

### 1.2 Les antagonistes du calcium

La nicardipine et la nifédipine sont les deux antagonistes du calcium (AC) utilisés en tocolyse. Seule la nicardipine est disponible sous forme intraveineuse (IV). En décembre 2013, une réévaluation européenne

du B/R demandée par le Royaume-Uni a conduit à un renforcement des RCP des spécialités contenant de la nicardipine, sous forme IV. En obstétrique, seule l'indication « pré-éclampsie sévère quand les autres antihypertenseurs ne sont pas recommandés ou contre-indiqués » a été conservée.

D'autre part, toujours en 2013, l'Italie a évalué un signal concernant les risques d'œdèmes aigus du poumon (OAP) survenant chez des femmes enceintes traitées hors-AMM par la nicardipine. Cette évaluation a conduit à une demande d'ajout en rubriques 4.6 « grossesse et allaitement » et 4.8 « effets indésirables » du RCP du risque d'OAP avec la nicardipine et ce pour les formes orales et IV.

Cependant, bien que leur efficacité soit démontrée et leur utilisation répandue, les AC n'ont pas d'indication dans la MAP. Les démarches en vue de l'obtention d'une AMM pour ces molécules dans l'indication MAP n'ont pas été entreprises par les laboratoires commercialisant ces spécialités.

Le travail actuel du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) sur la mise à jour des recommandations de prise en charge de la MAP et les données de cette enquête de pharmacovigilance pourraient permettre de définir un cadre officiel de prescription.

## 2-Matériel et méthodes

Une requête dans la banque nationale de pharmacovigilance (BNPV) française portant sur les cas d'effets indésirables (EI) déclarés après utilisation des AC en tant que tocolytiques a été réalisée. Tous les cas concernant une utilisation pour traiter des pathologies vasculaires gravidiques ont été exclus.

Une revue des cas des laboratoires, de la littérature (études rétrospectives et prospectives randomisées ou non comparant les différents tocolytiques) ainsi que des cas cliniques publiés a été réalisée.

Enfin une synthèse bibliographique réalisée par le CNGOF a été complétée.

## 3-Résultats

Des EI liés au mécanisme d'action des AC (majoritairement à type de céphalées, bouffées vasomotrices, tachycardie, oedèmes périphériques et hypotension artérielle) sont retrouvés chez les patientes tocolysées par nifédipine ou nicardipine. Les données concernant la nicardipine sont plus limitées mais il existe pour cette dernière des EI spécifiquement liés à sa voie d'administration (veinites et thrombophlébites). Des EI, plus rares, sont rapportés sous forme de cas cliniques publiés et/ou notifiés dans la BNPV. Il s'agit presque exclusivement de complications cardio-vasculaires (dyspnée, oedème aigu du poumon, infarctus du myocarde, hypotension artérielle sévère). Elles sont plus fréquemment notifiées avec la nicardipine qu'avec la nifédipine. Des facteurs favorisants sont possibles : voie d'administration, durée du traitement, posologie, grossesse multiple, remplissage vasculaire, association à d'autres tocolytiques.

Le tableau suivant récapitule les EI respiratoires, cardiaques et vasculaires rapportés et principales circonstances de survenue :

Système Organ Class (SOC)	Nifédipine			Nicardipine		
	BNPV	Labo	Littérature	BNPV	Labo	Littérature
<b>Respiratoire</b>	<b>10 dont 1*</b>	<b>1</b>	<b>12</b>	<b>27 dont 4* (24 : voie IV)</b>	<b>4 dont 1* (3: voie IV)</b>	<b>15 (tous voie IV)</b>
<input type="checkbox"/> grossesses multiples	3	?	7	7	?	8
<input type="checkbox"/> durée >48h	5	?	5	21	?	12
<input type="checkbox"/> autres tocolytiques	7	?	4	5	?	10
<b>Cardiaque</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Vasculaire</b>	<b>23</b>	<b>18</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>11 (10: voie PO)</b>	<b>0</b>

\* compliqué de troubles cardiaques : insuffisance cardiaque, fibrillation atriale, infarctus du myocarde, décompensation cardiaque

SOC respiratoire : OAP et dyspnées

SOC cardiaque : insuffisance cardiaque, fibrillation atriale, infarctus du myocarde, douleur précordiale

SOC vasculaire : céphalées, hypotension, bouffées de chaleur, rougeur, tachycardie réactionnelle à la vasodilatation

Plusieurs méta-analyses ont mis en évidence une diminution des effets indésirables materno-foetaux avec les AC par rapport aux  $\beta_2$ -mimétiques. La comparaison des AC à l'atosiban est moins documentée.

### 3.1 Effets observés chez les nouveau-nés

Au total, 19 cas d'exposition à la nifédipine et 10 cas d'exposition à la nicardipine ont été rapportés. Il manque de nombreuses informations pour évaluer ces cas (pathologie maternelle, médicaments associés, terme de l'enfant,...). Les EI sont variés allant de la vasodilatation à la détresse respiratoire voir la mort fœtale *in utero*. Des troubles cardiaques sont rapportés (tachycardie fœtale, extrasystoles), disparaissant à l'arrêt du traitement, et sans conséquence pour les fœtus.

Au total pour ces observations, on ne peut écarter un rôle des AC mais l'absence de précision sur le contexte de naissance de ces bébés et notamment la prématurité et/ou les contextes pathologiques de la mère rend difficile l'interprétation du lien entre les symptômes observés et la prise de ces molécules.

### **4-Discussion et conclusion des CRPV rapporteurs**

Globalement les EI les plus fréquents sont des effets cutanés et vasculaires non graves et attendus. De rares cas d'OAP, de dyspnée sévère ont été rapportés. Les OAP et dyspnées sont deux fois plus nombreux avec la nicardipine qu'avec la nifédipine. Il faut noter que la nicardipine est d'utilisation beaucoup plus restreinte dans la MAP que la nifédipine : utilisation française pour l'une, internationale pour l'autre. Par ailleurs, sur les 21 protocoles de MAP utilisés dans les maternités françaises et ayant répondu à l'interrogation des CRPV rapporteurs via le réseau des 31 CRPV, 15 utilisent la nifédipine en 1<sup>ère</sup> intention ; 3 utilisent la nicardipine IV en 1<sup>ère</sup> intention et 3 utilisent soit la nifédipine soit la nicardipine selon le contexte. La sollicitation du réseau ENTIS (European Network of Teratogen Information Services) montre que, sur les 10 centres ayant répondu, 9 rapportent une utilisation de nifédipine en 1<sup>ère</sup> intention dans la tocolyse. En proportion, il y a donc plus d'atteintes respiratoires à type d'OAP sous nicardipine que sous nifédipine. Cette fréquence plus importante pourrait être expliquée par l'administration IV de la nicardipine, en sachant toutefois que cette voie est peut être choisie préférentiellement dans les tableaux plus graves de MAP.

Outre la voie IV, les facteurs de risque potentiels dans la survenue d'OAP pourraient être l'association de plusieurs tocolytiques, les grossesses multiples, les posologies élevées, la durée de traitement au-delà de 48 heures et le remplissage vasculaire.

L'opportunité d'une uniformisation des protocoles d'utilisation des antagonistes du calcium dans la MAP mériterait d'être discutée, et devrait être proposée par les utilisateurs (médicament de première intention, posologie, durée, association à d'autres tocolytiques), surtout si un cadre réglementaire à cette prescription était retenu.

### **5-Discussion et conclusion du comité technique de pharmacovigilance**

Les membres du CTPV ont estimé que certaines situations étaient des facteurs de risque de survenue d'OAP : grossesse multiple, voie IV et association de plusieurs tocolytiques. Néanmoins les facteurs de risque devront être discutés dans le cadre de l'harmonisation des protocoles de tocolyse (cf ci-dessous). Les données de sécurité montrent que les OAP sont plus fréquents avec la nicardipine qu'avec la nifédipine. Aucune situation clinique de MAP nécessitant l'utilisation de la nicardipine IV plutôt que la nifédipine per os n'a été identifiée. La nicardipine IV n'a donc, à l'heure actuelle, pas sa place dans la prise en charge de la MAP. Cette conclusion est partagée par le CNGOF dans ses dernières recommandations de décembre 2014. D'autre part, dans ses recommandations, le CNGOF a estimé que la durée maximale de traitement par tocolytiques n'avait pas de justification au-delà de 48 heures (pas de diminution de la prématurité et de la morbi-mortalité néonatale). Ce délai de 48h permet uniquement de réaliser la maturation pulmonaire par injection IV de corticoïdes.

Il apparaît donc nécessaire d'uniformiser les protocoles d'utilisation des AC dans la MAP (notamment le choix du médicament, la voie d'administration, la posologie, la durée de traitement et le suivi des patientes). La recommandation temporaire d'utilisation (RTU) semble être la solution la plus adaptée pour encadrer la prescription et avoir des pratiques uniformes sur l'ensemble du territoire.

Le principe de RTU a été adopté par l'ensemble des membres du CTPV, avec une orientation vers des RTU pour la nifédipine per os uniquement

Le président du CTPV a demandé à ce que le protocole de RTU soit présenté en CTPV.

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

<b>Nom du dossier</b>	<b>Suivi national de pharmacovigilance des spécialités PROLIA® et XGEVA® (déno sumab)</b>
Dossiers Produits – Substances (National)	
Direction en charge du dossier	Directions NEURHO et ONCOH
CRPV en charge du dossier	CRPV de REIMS
<b>Références documentaires</b>	
Rapport et présentation du CRPV de Reims	
<b>Suivi national de pharmacovigilance des spécialités PROLIA® et XGEVA® (déno sumab)</b>	

<b>Noms commerciaux</b>	<b>PROLIA® et XGEVA® (AMGEN)</b>
<b>DCI</b>	<b>Déno sumab</b>
<b>Formes pharmaceutiques</b>	PROLIA : Solution injectable en seringue pré-remplis de 60mg XGEVA : Solution injectable, flacon en verre de 120mg/1.7ml
<b>Classe pharmacologique</b>	Médicament du traitement des maladies osseuses – Autres médicaments affectant la structure et la minéralisation de l’os, code ATC : M05BX04
<b>Procédure d’enregistrement</b>	Centralisée
<b>Date de la première AMM</b>	PROLIA en 2010 XGEVA en 2011
<b>Date de commercialisation en France</b>	PROLIA janvier 2012 XGEVA janvier 2013
<b>Titulaires des AMM</b>	AMGEN
<b>SMR</b>	modéré (dans l’indication de l’AMM)

## **1-Introduction**

Le déno sumab est un anticorps monoclonal IgG2 entièrement humanisé dirigé contre le ligand RANK (RANKL), acteur principal du remodelage osseux. Le blocage de l'interaction RANKL/RANK inhibe la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes. Le déno sumab est considéré comme le premier inhibiteur spécifique de RANKL et le premier anticorps monoclonal utilisé dans l'ostéoporose. Le déno sumab diminue la résorption osseuse dans l'os cortical et trabéculaire.

Le déno sumab a été approuvé dans le cadre d'une procédure européenne centralisée sous deux formes, Prolia® et Xgeva®, avec des indications différentes.

Prolia® : - Solution injectable en seringue pré-remplie de 60 mg.

- Indiqué dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fractures. Chez les femmes ménopausées, il réduit significativement le risque de fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche. Il est également indiqué dans le traitement de la perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif chez les hommes atteints de cancer de la prostate à risque élevé de fractures. Chez les hommes atteints de cancer de la prostate recevant un traitement hormono-ablatif, il réduit significativement le risque de fractures vertébrales.
- Administration en dose unique tous les 6 mois, par injection sous cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou le haut du bras.

La Commission de la Transparence a considéré que Prolia® apporte une amélioration du service médical rendu mineure (IV) en deuxième intention en relais des biphosphonates dans la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique.

Xgeva® : - Flacon en verre de 120 mg/1,7 ml, solution injectable.

- Xgeva® a obtenu sa première AMM en procédure centralisée le 13 Juillet 2011 dans l'indication des tumeurs solides avec métastases et en septembre 2014 dans les tumeurs osseuses à cellules géantes, dans la prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, irradiation osseuse, compression médullaire ou chirurgie osseuse) chez des patients adultes atteints de tumeurs solides présentant des métastases osseuses, et dans le traitement des adultes et des adolescents à maturité squelettique atteints de tumeurs osseuses à cellules géantes, non résécables ou pour lesquels la résection chirurgicale est susceptible d'entraîner une morbidité sévère.
- Il est administré une fois toutes les 4 semaines par injection sous cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou le bras dans les métastases osseuses des tumeurs solides, avec une dose supplémentaire de 120 mg aux jours 8 et 15 du traitement dans les tumeurs osseuses à cellules géantes.

Le plan de gestion des risques (PGR) européen intègre la surveillance du risque d'ostéonécrose de la mâchoire, risque mis en évidence lors des essais cliniques et supérieur au zolédronate dans les indications en cancérologie. Une brochure d'information et de suivi a été rédigée.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du dénosumab a été modifié en mars 2013, informant sur le risque de fractures fémorales atypiques.

En juillet 2014, dans la rubrique 4.4. « Mise en garde » a été ajouté : « les risques de développer une hypocalcémie et une élévation de l'hormone parathyroïdienne augmentent avec le degré d'insuffisance rénale ».

En septembre 2014, une lettre d'information a été adressée aux professionnels de santé, afin de minimiser le risque d'ostéonécrose de la mâchoire et d'hypocalcémie en cours de traitement.

La spécialité Prolia® fait, depuis 2011, l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance avec une première présentation au Comité Technique de Pharmacovigilance du 12 février 2013. A l'issue de ce comité, il a été décidé de mettre également en place un suivi national de la spécialité Xgeva®.

Ce rapport comporte 3 parties :

- Première partie : Prolia®, données de tolérance,
- Deuxième partie : Xgeva®, données de tolérance,
- Troisième partie : Discussion et Conclusion.

## **2-Méthode pour le Suivi National de pharmacovigilance**

La même méthodologie a été utilisée pour les cas Prolia® et pour les cas Xgeva®.

Les données analysées dans ce rapport sont :

- les cas de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) depuis la commercialisation jusqu'au 31 décembre 2014,
- les cas transmis par le laboratoire depuis la commercialisation au 31/12/2014,
- les chiffres de vente transmis par le laboratoire depuis la commercialisation au 31/12/2014,

## **3-Résultats et discussion - PROLIA**

Entre 2012 et 2013, le nombre de seringues vendues a augmenté de 590%. Entre 2013 et 2014, l'augmentation a été de 662%. La posologie recommandée du Prolia® est de 60 mg /6 mois (1 seringue /6 mois). Actuellement, il n'existe aucune durée de traitement recommandée.

Un traitement sans interruption par Prolia® nécessite la délivrance de 2 seringues pour une année.

### **Données françaises de pharmacovigilance**

Au total, en France, 260 notifications ont été enregistrées dont 104 graves (40%) correspondant à 798 effets indésirables. La moyenne d'âge des patients est de 72,7 ± 10,6 ans [37-97] et le sex ratio Homme/Femme de 0,035.

*Analyse par « System Organ Class » (SOC) :*

Les SOC les plus fréquents sont les « affections musculo-squelettiques et systémiques » (n=136), les « troubles généraux et anomalies au site d'administration » (n=101), les « affections gastro-intestinales » (n=94) et les « affections de la peau et du tissu sous-cutané » (n=72).

#### Cas d'intérêts:

- Ostéonécrose de la mâchoire (n=6)

Les six cas d'ostéonécrose de la mâchoire concernent des femmes. Dans deux cas, il y a notion d'antécédent de traitement par biphosphonates et dans un cas, il y a notion d'antécédent d'ablation dentaire.

- Hypocalcémie (n=11)

L'évolution est favorable dans 7 cas et inconnue dans les 4 autres cas.

Dans 7 cas, l'hypocalcémie est survenue chez des patients présentant une altération de la fonction rénale. Dans 2 cas, il y avait une utilisation concomitante de corticoïdes. Deux patients étaient greffés et pour deux autres patients, on retrouve une notion d'allongement de l'intervalle QT.

- Cataracte (n=4)

La moyenne d'âge est de 63,3 ± 9,9 ans, soit inférieure à celle de l'ensemble des cas.

- Lupus (n=3)

Une seule observation a un diagnostic basé sur une biopsie et des tests immunologiques. Dans deux observations, l'effet est survenu dans un délai de 2 à 5 mois après la première administration de Prolia®. Les cas sont peu documentés. Ce risque doit être surveillé.

#### Données internationales :

Au 31 décembre 2014, 18 257 notifications ont été enregistrées, correspondant à 50 649 EI dont les plus fréquents sont les décès (n=1802), les douleurs dorsales (n=1166), les arthralgies (n=1073), les douleurs des extrémités (n=1042), les rashes (n=972), les diarrhées (n=322). Une hyperhidrose est rapportée chez 87 patients.

#### **4- Résultats et discussion - XGEVA**

Entre 2013 et 2014, le nombre de flacons vendus a augmenté de 83%. La posologie recommandée du Xgeva® est de 120 mg /4 semaines (1 flacon /4 semaines). Actuellement, il n'existe aucune durée de traitement recommandée.

Un traitement sans interruption par Xgeva® nécessite la délivrance de 13 flacons pour une année (en prenant une année de 52 semaines).

#### Données françaises de pharmacovigilance :

Au total, 222 notifications ont été enregistrées dont 126 graves (56,8%) correspondant à 399 EI. La moyenne d'âge est de 67 ± 13,0 ans [31-92] avec un *sex ratio Homme/Femme* de 0,67. Cent trente-six cas correspondaient à l'utilisation d'« aiguille non conforme », un seul se traduisant par une douleur au point d'injection. Les SOC les plus fréquents sont les « affections musculo-squelettiques et systémiques » (n=102), les « troubles généraux et anomalies au site d'administration » (n=50), les « affections gastro-intestinales » (n=46), les « troubles du métabolisme et de la nutrition » (n=33), les « affections du système nerveux » (n=27) et les « affections de la peau et du tissu sous-cutané » (n=22).

#### Cas d'intérêt :

- Décès (n=4)

La moyenne d'âge des patients est de 55,2 ± 8,8 ans. Les causes de décès sont une hépatite fulminante (présence de facteurs confondants), une hypocalcémie, un accident vasculaire cérébral et un néoplasie.

- Ostéonécrose (n= 57)
  - Ostéonécrose de la mâchoire (ONM) (n=54)

Parmi les 54 cas d'ONM, 24 étaient localisées à la mandibule (2 avec fistule osseuse dont 1 avec séquestre osseux et nodule sous mentonnier et notion d'infection dentaire récente).

Dans 37 cas, les patients présentent au moins un facteur de risque de survenue d'ostéonécrose et dans 17 cas (31,5%), aucun facteur de risque n'est mentionné. Parmi les facteurs de risque, on retrouve une exposition antérieure à un biphosphonate (40,7% des cas dont 19/22 avec l'acide zolédronique), au bévacizumab (16,7%), au sunitinib (5,6%), à une autre chimiothérapie (14,8%) n=8) ou à une radiothérapie (5,6%). Par ailleurs, 10 (18,5%) patients ont eu un geste dentaire (avulsion dentaire le plus souvent) et 2 étaient tabagiques. Il n'y a pas de notion de cancer de la sphère ORL pour ces patients, lorsque l'information est disponible.

- Ostéonécrose, autres localisations (n=3)

3 cas d'ostéonécrose du talon, de l'humérus et de la hanche ont été rapportés.

- Hypocalcémie (n=25)

La moyenne d'âge est de 79 ± 12,7 ans [52 ans-92 ans] et significativement supérieure à celle de l'ensemble des cas notifiés (p<0,001). La calcémie varie de 1,06 à 1,59 mmol/L. Ces hypocalcémies sont associées dans 12% des cas à un allongement de l'espace QT (n=3), des paresthésies (n=2), des douleurs dans les membres / spasmes musculaires (n=2 dont un cas de crampes), une perturbation de l'attention, myoclonie et douleur thoracique non spécifique (n=1). Dans 4 cas, il y avait notion d'une fonction rénale altérée et dans 14 cas, notion d'une supplémentation calcique ou vitamino-calcique de manière concomitante au traitement par Xgeva®. Deux cas associent une hypocalcémie à une aggravation de la fonction rénale. Deux cas sont associés à un déficit en vitamine D. Deux décès ont été notifiés en lien avec la survenue d'une hypocalcémie.

On note par ailleurs 10 cas de complications infectieuses, 3 cas d'hypersensibilité gingivale, 3 cas de réaction d'hypersensibilité après l'administration d'Xgeva® et un cas de cataracte.

#### Données internationales :

Au niveau international, au 31 décembre 2014, 7024 notifications ont été enregistrées correspondant à 12 944 EI dont les plus fréquents sont l'hypocalcémie (n=1378), le décès (n=1017) et l'ostéonécrose de la mâchoire (n=980). A noter, la survenue de 62 cas d'ostéomyélite et de 30 cas de cellulite.

#### **5-Conclusion et propositions du CRPV Rapporteur**

L'analyse des données confirme le risque d'hypocalcémie associée à des manifestations cliniques dont l'évolution peut être fatale, le risque infectieux majeur qui est incomplètement décrit dans le RCP (absence de mention de pneumonie) et le risque d'ostéonécrose de la mâchoire.

Une information sur le risque d'ostéonécrose de la mâchoire devrait être fournie aux patients (plaquette, carte) et non pas uniquement au praticien. Le risque d'atteinte pancréatique doit être inclus dans le RCP (demande faite lors du dernier rapport).

Une réévaluation régulière du rapport bénéfice/risque du dénosumab, dans l'indication « ostéoporose » est nécessaire.

Le CRPV rapporteur propose, pour Prolia® :

- Ajout des effets indésirables suivants (rubrique 4.8) : diarrhée, hyperhidrose et pancréatite.
- Ajout du lupus comme risque potentiel dans le PGR
- Une revue des cas de décès.

Le CRPV rapporteur propose, pour Xgeva® :

- Une mise à jour de la rubrique concernant le risque infectieux (cf RCP Prolia®)
- Une surveillance du risque d'ostéosclérose

- L'ajout de l'effet indésirable (4.8) : rash (harmonisation avec le RCP Prolia®)
- Une information concernant le risque d'ostéonécrose de la mâchoire : mise en place d'une brochure/carte patient.
- Une surveillance du risque d'hépatotoxicité

#### **6-Discussion et conclusion du Comité technique de pharmacovigilance**

Pour Prolia®, les membres du CTPV sont d'accord pour demander l'ajout des effets indésirables diarrhée et hyperhidrose dans le RCP. Les cas de pancréatite sont des EI émanant exclusivement de notifications du laboratoire (aucun cas en France), souvent peu documentées, il faut demander au laboratoire une revue cumulative des cas de pancréatite.

Il est également important que l'information des deux présentations soit cohérente entre elles : l'information concernant le contrôle de la calcémie avant chaque injection de Prolia® ou de Xgeva® doit être la même dans les deux présentations ainsi que l'harmonisation du RCP de Xgeva® concernant le risque infectieux.

Aussi, une carte patient contenant les informations de sécurité importantes concernant le risque d'ostéonécrose de la mâchoire avec le dénosumab est prévu par le PRAC (Pharmacovigilance risk assessment committee) et a été mentionnée dans le rapport d'évaluation du rapporteur européen.

Les membres du CTPV demandent à rester vigilant sur le contenu de l'information sur les ONM délivrée au prescripteur, le niveau d'alerte sur le risque d'ONM doit être aussi fort pour le dénosumab et pour les biphosphonates.

Dans le rapport d'évaluation du PSUR Xgeva®, le risque d'hépatotoxicité est mentionné et est surveillé dans le cadre d'activités de pharmacovigilance de routine.

Les rapports d'évaluation du PSUR Xgeva® et Prolia® étant en circulation, des commentaires sont prévus afin d'avancer les points précités ci-dessus.

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

<b>Nom du dossier</b>	<b>Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité PREVENAR 13® (vaccin pneumococcique)</b>
Dossiers Produits – Substances (National)	
Direction en charge du dossier	Direction BIOVAC
CRPV en charge du dossier	CRPV de Tours
<b>Références documentaires</b>	
Rapport et présentation du CRPV de Tours	
<b>Suivi national de pharmacovigilance du vaccin PREVENAR 13®: Actualisation des données de pharmacovigilance concernant le PREVENAR 13® sur la période juin 2010 – octobre 2014</b>	

<b>Nom commercial</b>	<b>Prevenar 13®</b>
<b>DCI</b>	Vaccin pneumococcique polyosidique conjugué, 13 valent, adsorbé
<b>Formepharmaceutique</b>	Suspension injectable (IM) Seringue préremplie de 0.5 ml
<b>Classe pharmacologique</b>	Vaccins
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Procédure centralisée
<b>Titulaire de l'AMM</b>	Laboratoires Pfizer

### 1-Introduction

En France, depuis juin 2010, le vaccin Prevenar® 7 valent a été substitué par le Prevenar 13®, vaccin polyosidique conjugué 13 valent indiqué dans la prévention des infections invasives causées par *Streptococcus pneumoniae*.

Le Comité Technique de Pharmacovigilance a pris connaissance du bilan des données de pharmacovigilance recueillies par le réseau national des CRPV et par les laboratoires Pfizer depuis la mise sur le marché national jusqu'au 31 octobre 2014 dans le cadre du suivi national de pharmacovigilance initié par l'ANSM en mai 2010 et placé sous la responsabilité du CRPV de Tours.

### 2-Bilan national des données de pharmacovigilance rapportées depuis la mise sur le marché du vaccin Prevenar 13® jusqu'au 31 octobre 2014.

Sur la période du 1<sup>er</sup> juin 2010 au 31 octobre 2014, un total de 376 cas, dont 252 graves (65%), a été rapporté. Les EI graves recueillis concernent principalement des atteintes neurologiques (24%), des réactions cutanées (22%) et des atteintes cardio-respiratoires (11%).

Type d'EI	Graves	Non graves <sup>1</sup>	Total
Atteintes neurologiques	60 (24%)	8	68
Atteintes cutanées	56 (22%)	88	144
Atteintes cardio-respiratoires <sup>2</sup>	28 (11%)	0	28
Fièvre	16 (6%)	18	34
Atteintes digestives	13 (5%)	6	19
Atteintes hématologiques	8 (3%)	1	9
Mort subite du nourrisson	3 (1%)	0	3
Autres EI	9 (3%)	3	12
Inefficacités	59 (23%)	0	59
	252	124	376

<sup>1</sup> seuls les cas non graves des CRPV sont pris en compte  
<sup>2</sup> sauf asthme et bronchospasme analysé dans les « Autres EI »

Pour la majorité des EI (78%), un vaccin hexavalent a été réalisé le même jour et partage donc la même imputabilité. Parmi les 68 EI neurologiques, on retrouve notamment 18 convulsions, 17 syndrome d'hypotonie hyporéactivité / hypotonie seule et 10 cris persistants. Les atteintes cutanées sont surtout

des réactions au site d'injection (39,6%), des abcès/cellulites (10,4%) et des urticaires (8,3%). Les atteintes cardio-respiratoires sont à type de malaises/collapsus/pseudo-chocs toujours d'évolution favorable - lorsque l'information est renseignée. Pour la plupart de ces EI, le vaccin hexavalent associé le même jour et avec lequel ce type d'EI est attendu, peut être mis en cause.

Parmi les EI inattendus d'intérêt particulier, on retrouve 6 cas de thrombopénies possiblement imputables à la vaccination pour 4 d'entre elles, mais Prévenar 13 n'était le seul vaccin administré que pour 1 cas.

Enfin, les cas d'infection postvaccinales à pneumocoque représentent 23,4% du total des EI graves (59/252) dont 54 infections invasives. Le sérotype était connu 45 fois : il s'agissait de 37 infections à sérotype vaccinal et 8 infections à sérotype non vaccinal. Parmi les 37 infections secondaires à un pneumocoque de sérotype vaccinal, au moins 18 d'entre elles peuvent être considérées comme de vrais échecs de la vaccination, le schéma vaccinal étant incomplet ou non connu pour les 19 autres. Le sérotype le plus souvent en cause dans les vrais échecs est le 19A (6/18).

### **3-Bilan international des données disponibles de pharmacovigilance rapportées depuis la mise sur le marché du Prevenar 13®**

Un total de 19 807 EI, dont 7 124 graves (40%), a été rapporté de juillet 2010 au 9 janvier 2014,. Parmi les EI d'intérêt particulier ont été dénombrés : 32 cas de thrombopénie et 19 cas de maladie de Kawasaki.

### **4-Discussion**

L'analyse des données nationales de pharmacovigilance rapportées au 31 octobre 2014 fait état d'un total de 376 notifications d'EI dont 252 graves (67%). Il s'agit pour la plupart d'EI attendus parmi lesquels prédominent les atteintes neurologiques (n=60, 24%), les réactions cutanées (n=56, 22%) et les atteintes cardio-respiratoires (n=28, 11%). Le profil des EI graves apparaît similaire à celui observé avec Prévenar 7®. Pour la plupart des cas, l'EI est survenu au décours d'une vaccination associant plusieurs vaccins le même jour - tel que le vaccin hexavalent - et il n'est pas possible de mettre spécifiquement en cause un vaccin en particulier. A titre d'exemple, les syndromes d'hypotonie-hyporéactivité ou les cris persistants rapportés sont des EI attendus dans le cadre de cette association vaccinale.

Parmi les EI graves inattendus d'intérêt particulier, on dénombre 6 thrombopénies dont 4 pour lesquelles le rôle de Prévenar 13® pourrait être mis en cause et 12 cas d'évolution fatale (5 secondaires à une infection pneumococcique et 7 jugés non imputables à la vaccination).

Enfin, les infections à pneumocoque ont représenté le quart des notifications d'EI graves. Il s'agissait le plus souvent de méningites, de septicémies, de bactériémies ou de pneumopathies. Dans un tiers des cas (18/37), le schéma vaccinal étant complet, l'infection a été considérée comme une inefficacité du vaccin.

### **5-Conclusion du Comité technique de pharmacovigilance et perspectives**

Compte-tenu des données colligées et analysées durant plus de 4 années de suivi national de pharmacovigilance et des données internationales analysées dans les rapports de synthèse périodique de pharmacovigilance, les membres du Comité Technique de Pharmacovigilance estiment qu'aucun fait nouveau de sécurité en terme de tolérance n'a été mis en évidence. Par conséquent, la proposition de mettre un terme à la surveillance renforcée nationale des effets indésirables observés au décours d'une vaccination avec Prevenar 13® et de revenir à un suivi de pharmacovigilance classique a été adoptée à l'unanimité.

Il est important de souligner que l'évaluation de l'impact du Prevenar 13® sur l'incidence des infections invasives à pneumocoque en fonction de l'âge et sur les sérotypes en cause est assurée en permanence par l'Institut de veille sanitaire (InVS, <http://www.invs.sante.fr/>).

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

<b>Tour de table</b>	<b>Point olméstartan</b>
Direction en charge du dossier	Direction CARDIO,
<b>Point olméstartan</b>	
<p>La Direction CARDIO a fait un point sur ce dossier auprès des membres du CTPV suite à la transmission au Directeur général de l'ANSM de l'avis défavorable du CTPV de février 2015 au maintien sur le marché de l'oméstartan, et ce dans le contexte global de l'enquête de pharmacovigilance concernant le risque d'entéropathie sous olméstartan (présentée lors du CTPV du 15/04/2014) et de nouveaux cas d'entéropathies.</p> <p>Un point sur les cas d'entéropathies sous olméstartan survenus après la diffusion de la lettre aux professionnels de santé sera fait par le CRPV de Bordeaux en charge de l'enquête officielle avec un focus sur le délai moyen de prise en charge des patients. La présentation de dossier est programmée au CTPV du 12 mai 2015.</p>	

<b>Nom du dossier</b>	<b>Point Préviscan® (information-changement de couleur / erreur médicamenteuse)</b>
Direction en charge du dossier	Direction de la Surveillance, Direction CARDIO
<b>Présentation des mesures de minimisation du risque d'erreurs médicamenteuses dans le cadre du changement de couleur des comprimés de PREVISCAN®</b>	
<p>Les CRPV ont été informés de la mise à disposition, à partir du 13 avril 2015, de comprimés roses de Préviscan. Ils ont été sensibilisés à l'importance d'informer l'ANSM sans délai des cas d'erreurs médicamenteuses en lien avec le changement de couleur des comprimés de Préviscan® (qui passent du blanc au rose, pour minimiser les risques de confusion avec des comprimés de forme semblable) et qui pourraient leur être rapportés à partir du 13 avril.</p> <p>Il a été demandé par les membres du CTPV d'ajouter les neurologues et les hématologues dans la liste des destinataires de la lettre aux professionnels de santé.</p> <p><b>Note post CT : La demande du CTPV a été prise en compte.</b></p>	

<b>Nom du dossier</b>	<b>Pharmacovigilance européenne</b>
Direction en charge du dossier	Direction de la Surveillance
<b>Pharmacovigilance européenne-Retour d'information sur le PRAC de mars 2015</b>	
<p><a href="http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-pour-l-evaluation-des-risques-en-matiere-de-pharmacovigilance-PRAC/Medicaments-a-base-de-codeine-utilises-chez-l-enfant-dans-le-traitement-de-la-toux-biphosphonate-en-intraveineux-IV-ou-denosumab-retour-d-information-sur-le-PRAC-de-mars-2015-Point-d-Information">http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-pour-l-evaluation-des-risques-en-matiere-de-pharmacovigilance-PRAC/Medicaments-a-base-de-codeine-utilises-chez-l-enfant-dans-le-traitement-de-la-toux-biphosphonate-en-intraveineux-IV-ou-denosumab-retour-d-information-sur-le-PRAC-de-mars-2015-Point-d-Information</a></p>	

Nom du dossier	Tour de Table
Direction en charge du dossier	Direction Surveillance
<b>Synthèse des avis émis par le comité technique de pharmacovigilance</b>	
Lors du tour de table de la séance du 17 mars 2015, les principaux avis émis à l'issue de la présentation des cas marquants sont :	
-Ouverture d'une enquête de pharmacovigilance sur les effets neurologiques centraux de l'isofosfamide qui sera prise en charge par les CRPV de Clermont-Ferrand et de Montpellier, le CRPV de Rennes sera relecteur. Les résultats de l'enquête seront présentés en CTPV en mai ou juin 2015;	
-Cas grave (décès) de toxidermie bulleuse sous AUBAGIO : transmettre le cas au pays rapporteur et demander d'implémenter le RCP en conséquence (section 4.8).La spécialité AUBAGIO fait l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance qui sera présenté au CTPV au dernier trimestre 2015.	