

Direction de la surveillance
Pôle pilotage
Personne en charge : B. Jacquot

Comité scientifique permanent de surveillance et pharmacovigilance – Formation restreinte expertise Séance du 13 décembre 2022

Ordre du jour

Programme de séance

	Sujets abordés	Action
1.	Introduction	
1.1	Ordre du jour	Pour adoption
1.2	Gestion des liens d'intérêts	Pour information
2.	Dossiers Produits – Substances	
2.1	Suivi national de pharmacovigilance relatif à la sécurité d'emploi de la spécialité ARCOXIA et de ses génériques	Pour discussion
2.2	Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux médicaments antiviraux dans le traitement des patients atteints de la COVID-19 (PAXLOVID)	Pour discussion
3.	Points divers	

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Excusé
Membres			
BAUDRU Patrick	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DRICI Milou-Daniel	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GENIAUX Hélène	Membre suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GERSON Michel	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JONVILLE-BERA Annie-Pierre	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAGARCE Laurence	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEBRUN-VIGNES Bénédicte	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MASMOUDI Kamel	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MIREMONT-SALAME Ghada	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
PERAULT-POCHAT Marie-Christine	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PELÉ DEDIEU Gérard	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIERSON-CANNAKE Marie-Michèle	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Experts			
BIHAN Kevin	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHENAF Chouki	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM			
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
MOUNIER Céline	Directrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VIAL Thierry	Conseiller scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle sécurisation			
FERARD Claire	Cheffe de pôle / Modérateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PAGE Annabelle	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle pilotage			
JACQUOT Baptiste	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAGUIDE Christine	Chargée de supervision	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle gestion du signal			
PIERRON Evelyne	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENT 2			
Pôle 2 : Antalgie, anesthésie, médicaments des addictions, rhumatologie			
HABIB-HANANY Dina	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle 5 : Virologie, maladies émergentes			
VITORES Aurélie	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Introduction

1.1. Adoption de l'ordre du jour

L'ordre du jour a été adopté.

1.2. Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

Le modérateur, après avoir vérifié que les membres n'ont pas de nouveaux liens à déclarer et que les DPI sont à jour, a précisé qu'aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalé au regard des dossiers à l'ordre du jour.

Dossiers

Nom du dossier : Suivi national relatif à la sécurité d'emploi de la spécialité ARCOXIA (étoricoxib) et ses génériques

Laboratoire	Arrow, Biogaran, Krka, Organon, Sandoz, Viatris, Zydus
Direction médicale médicament concernée	DMM 2
Expert	CRPV de Clermont Ferrand

Présentation du dossier

Introduction

L'étoricoxib appartient à la classe des anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) inhibiteurs préférentiels des cyclo-oxygénases de type 2. L'indication remboursée se limite en France au seul traitement symptomatique de l'arthrose à une posologie initiale de 30 mg/j sans dépasser 60 mg/j. ARCOXIA a obtenu son AMM (reconnaissance mutuelle) en France le 26/08/2008 et est commercialisé depuis le 12/03/2010.

Ce rapport fait suite à une présentation au comité technique de pharmacovigilance (CTPV) du 4/07/2017, dont les conclusions avaient recommandé un arrêt de la surveillance du profil de risque global pour ARCOXIA 30 mg et 60 mg dans l'indication « traitement symptomatique de l'arthrose ». Cependant, une reprise d'un suivi restreint et limité aux risques cardiovasculaires et d'hypertension artérielle pour les formes 30 et 60 mg d'étoricoxib était envisagée, conditionnée par l'arrivée possible de plusieurs génériques, situation qui pourrait être associée à une majoration du niveau d'exposition dans la population. Effectivement depuis 2017, 6 nouveaux génériques (mêmes indications, mêmes dosages) ont été commercialisés et c'est donc dans ce contexte que s'inscrit ce nouveau rapport. L'objectif principal de ce suivi est la surveillance du profil de risque de l'étoricoxib, focalisé sur deux risques importants identifiés dans le plan de gestion des risques européen : 1/ les événements thrombotiques cardiovasculaires / événements associés à la formation de caillot sanguin dans les vaisseaux sanguins et 2/ les événements rénovasculaires : œdème, hypertension artérielle et insuffisance cardiaque.

Méthode

Le suivi comprend l'analyse des cas rapportés avec la spécialité ARCOXIA (étoricoxib) et ses génériques 30 mg et 60 mg, incluant les cas en suspect ou interaction enregistrés par les laboratoires ou enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV), et correspondant aux SMQ étroites « affections rénovasculaires », « hypertension », « insuffisance cardiaque », « cardiopathie ischémique », à la SMQ large « événements emboliques et thrombotiques » et aux cas d'œdèmes non pathognomoniques ». Ce rapport présente les effets indésirables rapportés depuis le 01/04/2017 jusqu'au 31/03/2022. Les calculs d'incidence de notification ont été réalisés à partir des données d'exposition fournies par les laboratoires en nombre de boîtes vendues. En complément, une revue de la littérature, des PSUR et de la base de pharmacovigilance de l'OMS est apportée.

Résultats et Discussion du rapporteur

Malgré l'arrivée sur le marché de six génériques depuis 2016-2017, le nombre de boîtes vendues a diminué de 26% en moyenne sur la période 2017-2021. De même, le niveau de notification spontanée tout effet indésirable confondu était très faible et est resté stable sur cette même période (en moyenne environ 10 notifications par an). Entre le 01/04/2017 et le 31/03/2022, 115 938 patients-années (PA) ont été exposés à l'étoricoxib en France et 12 effets indésirables (dont 11 graves) liés à des événements thrombotiques cardiovasculaires ou réovasculaires ont été notifiés aux CRPV et aux laboratoires : les patients avaient une moyenne d'âge de 63,4 ans (min-max : 45-89) et le sex ratio H/F était de 0,71 (5/7). Au total, 5 cas d'évènements emboliques et thrombotiques ont été notifiés (1 AVC ischémique, 1 AVC hémorragique et 3 cas d'embolie pulmonaire), 3 cas d'insuffisance cardiaque et 4 cas d'hypertension artérielle. Malgré le faible nombre de cas au total, 7 fois sur 12, il existait un mésusage lié à l'indication (n=5, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante (SPA), arthrite non précisée) et/ou à la durée de traitement (n=3, de 2 mois à 16 mois). L'incidence de notification des EI thrombotiques cardiovasculaires ou réovasculaires dans ce suivi est en nette diminution par rapport au suivi précédent (1,04 [0,45-1,62] vs 5,24 [4,14-6,34] pour 10 000 PA) et proche de celle du dernier PSUR disponible (0,95 [0,86-1,01] pour 10 000 PA). Il n'y a pas de nouveau signal identifié et les signaux avérés sont bien caractérisés.

Conclusions du rapporteur

Le CRPV propose l'arrêt de ce suivi national limité aux événements thrombotiques cardiovasculaires et réovasculaires associés à l'étoricoxib, pour l'indication « arthrose » et aux dosages de 30 et 60 mg, compte tenu du faible niveau d'exposition par ailleurs en baisse, et de l'absence de signal de sécurité d'EI thrombotiques cardiovasculaires ou réovasculaires.

Le CRPV propose une réouverture de ce suivi qui serait conditionnée à la commercialisation en France d'étoricoxib avec des indications élargies, associées à des posologies plus importantes (polyarthrite rhumatoïde (PR) 90 mg/j, spondylarthrite ankylosante (SPA) 90 mg/j, crise de goutte 120 mg/j limité à 8 jours, chirurgie dentaire 90 mg /j limité à 3 jours). Cette évolution sera à surveiller particulièrement en termes de niveau d'exposition dans la population générale, mais également, particulièrement pour les événements réovasculaires, dont la fréquence de survenue est clairement dose-dépendante.

Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

- Les chiffres de ventes. Plus de 6 millions de personnes ont bénéficié d'au moins un remboursement d'ibuprofène en 2021 (données Medic'AM qui ne prennent pas en compte les achats en pharmacie de ville sans ordonnance et donc non remboursés). Cependant, les chiffres de ventes des spécialités à base d'étoricoxib sont relativement bas (environ 160 000 patients en 2021). Les chiffres de ventes de tous les AINS auraient diminué entre 2018 et 2021, au moins en partie en raison de l'épidémie de COVID-19 ;
- L'exposition pendant la grossesse. L'utilisation d'étoricoxib est contre-indiquée durant toute la grossesse et en cas de survenue d'une grossesse pendant le traitement, l'étoricoxib doit être arrêté ;
- L'éventuelle réouverture de l'enquête. La commercialisation de formes plus dosées n'est pas prévue en France à ce jour ; si tel était le cas, la question de la réouverture de l'enquête se posera de savoir si la surveillance renforcée devrait commencer au moment de la commercialisation ou bien après la remontée par le réseau des CRPV d'éventuels cas marquants de pharmacovigilance.

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP sont favorables à l'arrêt du suivi national de pharmacovigilance.

Références documentaires

Rapport du CRPV de Clermont Ferrand

Nom du dossier : Enquête nationale de PV relative aux antiviraux indiqués dans la prise en charge de la COVID-19 (PAXLOVID)

Laboratoire	PFIZER
Direction médicale médicament concernée	DMM 2
Expert	CRPV de Paris Pitié Salpêtrière

Présentation du dossier

Introduction

PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir) est le premier antiviral oral autorisé dans le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez des patients qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19. Il a obtenu son AMM européenne le 28/01/2022 et a été initialement mis à disposition en France dans le cadre d'un accès précoce (AAP pré-AMM) octroyé le 20 janvier 2021 et qui a pris fin officiellement le 06/05/2022. Le rapport final de suivi de cet accès précoce conclut, à la lumière des données sur l'innocuité et l'efficacité du PAXLOVID, que le profil bénéfice/risque est favorable. Néanmoins, la poursuite de l'enquête nationale de pharmacovigilance du PAXLOVID reste nécessaire afin de surveiller son profil de sécurité dans un cadre de prescription élargi, au terme de la période d'AAP.

Méthode

Le suivi de pharmacovigilance a été réalisé à partir des cas enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance et des cas transmis par le laboratoire sur la période du 06/05/2022 au 31/07/2022 ainsi qu'à partir des données de la littérature internationale (Pubmed) et de la base mondiale de Pharmacovigilance (Vigilyze). Une analyse de la mise à jour des données issues de la base nationale de pharmacovigilance a également été réalisée entre le 01/08/2022 et le 06/10/2022.

Résultats et discussion du rapporteur

Entre le 06/05/2022 et le 31/07/2022, sur 253 cas initiaux, 165 cas (dont 57 cas graves) ont été retenus pour l'analyse finale après recherche de doublons (analyse de concordance basée sur les paramètres d'âge, de sexe, de dates d'initiation Paxlovid® et de nature d'effets) ; sexe ratio = 1.8 femmes pour 1 homme et âge moyen = 65 ans au moment de l'effet. Parmi ces cas sélectionnés, plus de la moitié concerne des patients traités dans le cadre de l'AAP (initiation du traitement entre le 28/01/2022 et le 05/05/2022).

Les principaux événements d'intérêt concernent les interactions médicamenteuses (N=6), les décès (N=12 dont 3 des suites d'un AVC), les inefficacités (N=17), les réactions d'hypersensibilité et éruptions cutanées (N=10 dont 1 tableau grave de Steven-Johnson atypique pour lequel l'imputabilité du Paxlovid® n'est pas établie), les récurrences/récidives de la maladie (N=6), les élévations transitoires de la pression artérielle (N=4), les insuffisances rénales non secondaires à une interaction médicamenteuse (N=4) ainsi que les douleurs abdominales et les sensations vertigineuses (effets indésirables inattendus les plus fréquemment rapportés).

Les données de la littérature, de la base mondiale de pharmacovigilance, du PSUR et de la mise à jour de l'extraction issue de la base nationale de pharmacovigilance confirment les événements d'intérêt sus-mentionnés et permettent d'ajouter à cette liste les syndromes confusionnels (N=4 dont 2 ayant fait l'objet d'une procédure de cas marquant après la période de l'enquête).

Conclusions du rapporteur

Depuis la fin de l'accès précoce (période du 06/05 au 31/07/2022 avec une mise à jour jusqu'au 06/10/2022), aucun nouveau signal n'est à ce jour confirmé concernant le PAXLOVID. Seules les élévations de la pression artérielle constituent à ce jour un signal potentiel modéré, toujours sous surveillance depuis l'AAP.

Les douleurs abdominales et les malaises sont dorénavant ajoutés dans la section 4.8 du RCP et les réactions d'hypersensibilité sont en cours d'évaluation au niveau européen.

A ce jour, les événements « inattendus » à surveiller particulièrement concernent les syndromes confusionnels et les éruptions cutanées (hors réaction d'hypersensibilité immédiate).

Parmi les effets attendus, les cas d'inefficacité et d'interaction médicamenteuse nécessitent une attention et une surveillance particulière. A ce propos, un DGS URGENT concernant le bon usage du PAXLOVID a récemment été diffusé avec un focus sur ces interactions médicamenteuses et le circuit régionalisé de demande d'avis pharmacologique.

Enfin, l'enquête nationale de pharmacovigilance du Paxlovid® est à poursuivre, incluant la surveillance de l'ensemble des effets/événements indésirables, notamment ceux en lien avec les interactions médicamenteuses.

Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

- Le résumé des caractéristiques du produit. L'ajout de l'effet indésirable « hypertension » dans la rubrique 4.8 est en cours d'évaluation au niveau européen. A cet égard, il a été souligné que la terminologie « élévation de la pression artérielle » serait plus appropriée vu la typologie des cas et leur caractère généralement transitoire. Concernant les sensations vertigineuses, il est admis que celles-ci peuvent être rattachées à l'effet indésirable « malaise », récemment introduit dans la rubrique 4.8 ;
- Les cas d'interactions médicamenteuses. Il s'agit majoritairement de déclarations issues du secteur hospitalier car les dosages d'immunosuppresseurs y sont réalisés et que les patients dans un état grave sont hospitalisés. Il serait d'ailleurs intéressant de pouvoir faire la différence entre des interactions non connues des professionnels de santé et celles qui le sont, mais qui n'ont pas fait l'objet de bonnes adaptations de traitements ou d'arrêts. Certains professionnels dans les services de greffes de rein ou de foie par exemple ont pris le parti de ne pas du tout utiliser PAXLOVID, pour ne pas déstabiliser la prise en charge thérapeutique de ces patients greffés. Les membres du CSP ont souligné la nécessité que l'ANSM communique sur le risque d'interactions, et rappelle les outils mis à disposition pour la gestion de ces interactions (recommandations thérapeutiques de la Société Française de Pharmacologie Thérapeutique (SFPT), numéro vert), ce d'autant au vu du récent arrêté du 9 décembre 2022 portant à 3 mois la durée de validité de l'ordonnance à dispensation conditionnelle ;
- Les cas d'accidents vasculaires cérébraux. Les trois cas analysés dans le rapport sont survenus chez des patients à haut risque cardio-vasculaire et soulèvent le problème de co-administration avec les anticoagulants ;
- Les cas d'élévation de la pression artérielle et d'insuffisance rénale aiguë. Un membre a demandé si les patients concernés avaient consommé des anti-inflammatoires non-stéroïdiens avant la survenue des effets indésirables mais – dans la limite des informations disponibles – aucun élément ne le suggère dans les cas analysés ;
- Le cas d'interaction avec les anticoagulants oraux. Concernant le cas d'interaction avec la warfarine, un membre a demandé si une consommation excessive de paracétamol concomitante avait éventuellement été rapportée, mais cette information n'est pas disponible

dans le cas. Concernant PREVISCAN, il a été souligné que, compte-tenu de la part importante de la fluindione dans les prescriptions d'anticoagulants oraux en France et de sa demi-vie assez longue, il serait souhaitable que cette interaction apparaisse dans les recommandations de la SFPT, sachant que l'interaction médicamenteuse avec le ritonavir est par ailleurs bien mentionnée dans le résumé des caractéristiques du PREVISCAN.

- Les données de ventes du PAXLOVID. Par rapport aux estimations de ventes réalisées par la HAS, le médicament est moins prescrit que prévu. Ceci est probablement en grande partie lié à la complexité de prescription dans la population cible de patients immunodéprimés et/ou polymédiqués, notamment du fait du risque d'interactions médicamenteuses.

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP sont favorables à la poursuite de l'enquête nationale de pharmacovigilance et ont souligné la nécessité d'une communication par l'ANSM sur le risque d'interactions médicamenteuses.

Références documentaires

Rapport du CRPV de Paris Pitié Salpêtrière