

CT012015073
09/07/2015
Direction de la Surveillance
Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance
Dr. Patrick Maison

Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012015073

Séance du mardi 7 juillet 2015 de 09h30 à 17h00 en salles 1, 2 & 3

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Kamel MASMOUDI	Membre		X
Valérie GRAS	Suppléante	X	
Pascale LAINE-CESSAC	Membre	X	
Siamak DAVANI	Membre		X
Marie-Blanche VALNET-RABIER	Suppléante	X	
Françoise HARAMBURU	Membre		X
Ghada MIREMONT	Suppléante	X	
Christian RICHE	Membre		X
Dominique KOWALSKI	Suppléante	X	
Antoine COQUEREL	Membre		X
Sophie FEDRIZZI	Suppléante	X	
Alain ESCHALIER	Membre		X
Catherine SGRO	Membre/Suppléante du président	X	
Michel MALLARET	Membre		X
Céline VILLIER	Suppléante	X	
Jacques CARON	Membre		X
Sophie GAUTIER	Suppléante	X	
Marie-Laure LAROCHE	Membre	X	
Thierry VIAL	Membre/Président	X	
Joëlle MICALLEF	Membre		X
Anne DEFAULT	Suppléante	X	
Dominique HILLAIRE-BUYS	Membre	X	
Perrine ROBIN	Suppléante	X	
Pierre GILLET	Membre		X
Lucie JAVOT	Suppléante	X	
Pascale JOLLIET	Membre		X
Gwenaëlle VEYRAC	Suppléante	X	
Milou-Daniel DRICI	Membre	X	
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre	X	
Thierry TRENQUE	Membre		X

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Malak ABOU TAAM	Suppléante	X	
Eric BELLISSANT	Membre		X
Elisabeth POLARD	Suppléante	X	
Nathalie GUILLEMANT-MASSY	Membre	X	
Patrick MISMETTI	Membre		X
Claire GUY	Suppléante	X	
Martine TEBACHER-ALT	Membre	X	
Jean-Louis MONTASTRUC	Membre		X
Delphine ABADIE	Suppléante	X	
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	X	
Hervé LE LOUET	Membre		X
Samy BABAI	Suppléant	X	
Agnès LILLO LE LOUET	Membre		X
Virginie FULDA	Suppléante	X	
Pirayeh DUFOUR-LAMARTINIE	Membre	X	
Sixtine GINISTY	Suppléante	X(matin)	
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Membre	X	
Michel BLOUR	Membre	X(matin)	
Joëlle MICHOT	Suppléante	X(après-midi)	
Françoise BAVOUX	Membre		X
Adeline JULLIEN	Interne CRPV	X	
Baptiste HENRION	Interne CRPV	X	
Siguine PLAISANT	Interne CRPV	X	
Claire FILLOUX	Invitée expert CRPV	X	

Nom des participants	Statut	Présent
ANSM		
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE		
Patrick MAISON	Directeur	X
Céline MOUNIER	Directeur adjoint	X
Christiane ANGOT	Chargé de mission	X
Marie-Laure VEYRIES	Référent Information scientifique	X
Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance		
Florence CARDONA- GIORDANO	Chef de Pôle	X
Christelle DESITTER	Coordonnateur des réseaux de vigilance	X
Dorothée DURAND	Evaluateur	X
Nathalie GRENE-LEROUGE	Evaluateur	X
Bich-Hang PHAM	Evaluateur	X
Béatrice POROKHOV	Evaluateur	X
Emilie VITTAZ	Coordonnateur des réseaux de vigilance	X
Pôle Plateforme de réception et d'orientation des signaux		
Mehdi BENKEBIL	Chef de Pôle	X
Irène BIDAULT	Evaluateur	X
Annabelle LECOMPTE-PAGE	Evaluateur	X
Sylvie LEREBOURS	Evaluateur	X
Julia PORTEBOIS	Evaluateur	X
Emmanuelle RIPOCHE	Evaluateur	X
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, NEPHROLOGIE		
Produits en Hématologie, Immunologie, Néphrologie		
Marc MARTIN	Chef d'équipe Produits	X
Marie GADEYNE	Evaluateur	X
Produits en Oncologie, Radiopharmaceutiques		
Samantha AKAKPO	Evaluateur	X
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE		
Céline DRUET	Directeur adjoint	X
Produits Cardiovasculaire, Thrombose, Métabolisme		
Mouna ABANE	Evaluateur	X
Christine LEHELLEY	Evaluateur	X
Aude Le MONNIER	Evaluateur	X
Stéphane PERSONNE	Evaluateur	X

Nom des participants	Statut	Présent	
ANSM			
Produits en Endocrinologie, Gynécologie, Urologie			
Isabelle YOLDJIAN	Chef d'équipe Produits	X	
Muriel ECHEMANN	Evaluateur	X	
Clémence PEREL	Evaluateur	X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS			
Nathalie RICHARD	Directeur adjoint	X	
Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie			
Catherine DEGUINES	Chef d'équipe Produits	X	
Carine CONDY	Evaluateur	X	
Claire FERARD	Evaluateur	X	
Mélanie LEPLAY	Evaluateur	X	
Produits Antalgie, Rhumatologie, Pneumologie, ORL, Stomatologie et Ophtalmologie			
Rym YODARENE	Evaluateur	X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES			
Produits en Maladies Infectieuses			
Ingrid CHAU	Evaluateur	X	
Produits en Dermatologie, hépato-gastroentérologie et Maladies métaboliques rares			
Elodie SOLE	Evaluateur	X	
DIRECTION DES THERAPIES INNOVANTES, DES PRODUITS ISSUS DU CORPS HUMAIN ET DES VACCINS			
Vaccins, Médicaments dérivés du sang			
Sara FRANCO	Evaluateur	X	
Alexis JACQUET	Evaluateur	X	
DIRECTION SCIENTIFIQUE et DE LA STRATEGIE EUROPEENNE			
Guillaume AVENIN	Evaluateur	X	
ANSM – Stagiaires -Internes			
Sophie BONNET	Stagiaire Direction produit BIOVAC	X	
Catherine CAUET	Gestionnaire Direction surveillance	X	
Basile CHRETIEN	Interne Direction surveillance	X	
Matthieu GAUTHIER	Interne Direction surveillance	X	
Sonia OUARTI	Stagiaire Direction surveillance	X	
Julie TARANSAUD	Stagiaire Direction surveillance	X	

Gestion des conflits d'intérêt

Monsieur Thierry VIAL n'a pas participé à la présentation ni aux délibérations relatives au suivi national de pharmacovigilance des vaccins GARDASIL® et CERVARIX® en raison de l'existence d'un risque de conflit d'intérêt.

Aucune autre situation de conflit d'intérêt n'a été déclarée ni retenue au cours de la séance du Comité technique de pharmacovigilance du mardi 07 juillet 2015.

Sujets abordés		Avis EU nécessaire avant publication	
<u>1. Introduction</u>		Non	
Erreur ! Source du renvoi introuvable. Adoption du compte-rendu du 16 juin 2015 CT012012063			
<u>2. Dossiers Produits – Substances (National)</u>		Non	
2.1	LES INCRETINO-MIMETIQUES : Présentation des 5 suivis nationaux de pharmacovigilance		Pour avis
2.2	Suivi national de pharmacovigilance des vaccins GARDASIL® et CERVARIX®		Pour avis
<u>3. Tour de Table et questions diverses</u>			

Nom du dossier	LES INCRETINO-MIMETIQUES : Présentation des 5 suivis nationaux de pharmacovigilance
Dossiers Produits – Substances (National)	
Direction en charge du dossier	Direction CARDIO
CRPV en charge du dossier	CRPV de Paris Henri Mondor, Limoges et Montpellier

Références documentaires

Rapports et présentations des CRPV de Paris Henri Mondor, Limoges et Montpellier

Suivis nationaux de pharmacovigilance des incrétinomimétiques

Les 3 CRPV ont présenté conjointement les suivis nationaux concernant les 5 principes actifs incrétinomimétiques utilisés dans le traitement du diabète de type 2 en monothérapie ou en association, et actuellement commercialisés en France.

Ces molécules sont réparties en 2 sous-classes :

1. Les analogues du Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1) humain : exénatide et liraglutide, administrés par voie injectable,
2. les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4 (I DPPIV) : sitagliptine, vildagliptine et saxagliptine, administrés par voie orale. L'enzyme DPPIV correspond au CD26 ubiquitaire dans l'organisme.

D'autres molécules de la classe des incrétinomimétiques ont actuellement une AMM européenne mais ne sont pas commercialisées en France (albiglutide, dulaglutide, lixisenatide, linagliptine, alogliptine). Des associations fixes, notamment avec la metformine, ont obtenu une AMM européenne en procédure centralisée ou sont en développement.

Les ventes des spécialités contenant l'un de ces 5 principes actifs ont globalement augmenté de 20% par rapport à la période de suivi précédente 2011–2013. Cependant, le nombre d'effets indésirables notifiés n'a pas augmenté. Sur la durée totale du suivi (7 ans maximum) l'exposition est de 3 774 819 patients/année pour l'ensemble des incrétinomimétiques. En 2011, la prévalence du diabète traité a été estimée à 4,6 %, soit plus de 3 millions de patients. Selon les données de l'étude Entred 2007, 92 % des personnes traitées pour un diabète avaient un diabète de type 2. Ces chiffres montrent qu'une très grande partie de la population diabétique est ou sera traitée par un incrétinomimétique.

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 ».

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 aux changements de laboratoire avec la mise en évidence de doublons, triplons...) rendant l'analyse plus difficile.

Plusieurs signaux européens sont en cours d'analyse qui n'ont pas toujours été retrouvés dans la mise à jour des suivis en particulier pour la saxagliptine (chiffres de vente bas en France).

I/ SITAGLIPTINE CRPV Languedoc Roussillon

Nom commercial	JANUVIA®	XELEVIA®	JANUMET®	VELMETIA®
DCI	Sitagliptine		Sitagliptine + metformine	
Forme pharmaceutique et dosage	Comprimés pelliculés Dosage à 50 mg ou 100 mg		Comprimés pelliculés Dosage à 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)	Chez le diabétique adulte de type 2, il est indiqué pour améliorer le contrôle de la glycémie : - en monothérapie - en bithérapie en association avec la metformine (MET), un sulfamide hypoglycémiant (SU), ou un		Chez les patients adultes diabétiques de type 2, il est indiqué pour améliorer le contrôle de la glycémie : - chez les patients insuffisamment contrôlés par MET - en association à SU -en trithérapie avec TZD -en addition à l'insuline.	

	thiazolidinedione (TZD) - en trithérapie, en association avec un SU + MET, ou TZD + MET. Januvia® est aussi indiqué en addition à l'insuline (avec ou sans metformine).			
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 (Pays-Bas/Danemark)	Procédure centralisée européenne (Pays-Bas/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 commercialisée seule ou en association à la metformine (cf tableau). La posologie usuelle est de 100 mg/j. En complément du plan de gestion de risque (PGR) européen, un suivi national de pharmacovigilance a été instauré à la demande de l'ANSM depuis le début de sa commercialisation en France.

2-Méthodologie

Le suivi comprend l'analyse de l'ensemble des cas graves envoyés par le laboratoire titulaire de l'AMM (MSD) ou enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV). Le présent rapport évalue les effets indésirables (EI) rapportés avec la sitagliptine entre le 1er avril 2013 et le 31 mars 2015 (période considérée) ainsi qu'une synthèse complète depuis le début du suivi national. Les calculs d'incidence 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 un total cumulé de 598 cas graves (1046 EI) concernant la sitagliptine seule et 375 cas graves (637 EI) concernant la sitagliptine associée à la metformine. Les patients avaient un âge moyen de 65,7 ans [13 - 93] avec un sex-ratio homme/femme de 1,25. Les Système Organes Classes (SOC) les plus représentées étaient les troubles gastro-intestinaux (n=310, 18,4%), les troubles du métabolisme et de la nutrition (n=168, 10%), les investigations (n=157, 9,3%), les atteintes cutanées (n=148, 8,8%), les néoplasies (n=112, 6,6%), les atteintes rénales (n=97, 5,8%), les atteintes neurologiques (n=87, 5,2%) et les troubles hépatobiliaires (n=81, 4,8%). Les EI graves les plus fréquemment rapportés étaient les pancréatites, les troubles cutanés et les augmentations des enzymes hépatiques/pancréatiques.

4-Discussion / Conclusion du rapporteur

Sur la période analysée (mars 2013 – mars 2015), il n'y a pas de modification notable du profil des EI de la sitagliptine par rapport à l'ensemble du suivi. On retrouve les mêmes EI d'intérêt soulignés depuis le début du suivi : pancréatites, cancers du pancréas, effets rénaux, effets hépatobiliaires, manifestations d'hypersensibilité, effets musculo-squelettiques, effets cutanés. De nombreuses modifications du RCP ont été effectuées depuis l'AMM. Pour information des prescripteurs, il est demandé d'ajouter « augmentation des enzymes hépatiques » dans la rubrique 4.8. La surveillance doit continuer, en particulier, sur le risque de néoplasie pancréatique.

II/VILDAGLIPTINE – CRPV de Paris Henri Mondor

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 co-rapporteur 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 (DPP IV) indiquée dans le traitement du diabète de type 2 pour le contrôle de la glycémie en monothérapie et bithérapie. En complément du Plan de Gestion de Risque européen, un suivi national de pharmacovigilance a été instauré à la demande de l'ANSM. Le présent rapport évalue le profil de sécurité de la vildagliptine à partir des effets indésirables (EI) rapportés entre le 1er avril 2013 et le 31 mars 2015.

2-Méthodologie

Le suivi comprend l'analyse de l'ensemble des cas graves et des cas non graves envoyés par le laboratoire Novartis et ceux enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV). Le présent rapport évalue les effets indésirables rapportés avec la vildagliptine entre le 1^{er} avril 2013 et le 31 mars 2015 ainsi que depuis le début du suivi national. Les calculs d'incidence des notifications ont été réalisés à partir des données d'exposition fournies par la firme rapportées à 1000 patients-année.

3-Résultats

L'analyse a porté sur 317 observations (821 EI). Les patients avaient un âge moyen de 69,2 ans [22-91] avec un sex-ratio homme/femme de 1,31. Parmi les 189 cas graves (60% des cas), on retrouve 4 décès et 9 cas de cancers du pancréas.

Les SOC les plus représentés étaient les atteintes cutanées (n=171, 20%), les investigations (n=116, 14%), les atteintes digestives (n=107, 13%), les troubles généraux (n=73, 10%) et les troubles du métabolisme et de la nutrition (n=62, 8%).

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

4-Conclusion du rapporteur

Sur la période 2013-2015, on observe une stabilisation des notifications et une légère diminution des cas graves alors que les ventes de spécialités à base de vildagliptine ont progressé de 20%. Cependant, l'incidence relative de survenue des affections cutanées (notamment pemphigoides bulleuses) est en nette augmentation (multipliée par 5). L'incidence des cas d'angio-oedème est stable et les cas identifiés concernent systématiquement des patients avec antécédents d'angio-oedèmes et/ou ayant un traitement associé par IEC ou ARA 2. Il est proposé que soit ajouté dans le RCP des spécialités à base de vildagliptine :

- à la rubrique 4.3 (contre-indication), « antécédents de réaction d'hypersensibilité grave,

incluant réaction anaphylactique, choc anaphylactique et angio-œdème avec tout inhibiteur de la dipeptidyl peptidase (DPP4) » comme cela est déjà le cas pour la saxagliptine (effet de classe).

- à la rubrique 4.8 (effet indésirables), la mention « pemphigoides bulleuses »

Le nombre de notifications spontanées de cancers du pancréas a très nettement augmenté après un traitement par vildagliptine (4 cas dans le précédent suivi 2011-2013 et 9 cas). Il convient d'ajouter dans la rubrique «effets indésirables» que des cas de cancers pancréatiques ont été rapportés après la commercialisation de la vildagliptine et qu'il est donc important de surveiller cette population à risque en réalisant des bilans appropriés réguliers. Il semble également utile de transmettre ce «signal cancer» au PRAC dans les meilleurs délais.

Ainsi, la poursuite du suivi de la vildagliptine s'avère nécessaire afin de mieux caractériser les EI à long terme tels que les cancers.

III/SAXAGLIPTINE – CRPV de Paris Henri Mondor

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 (DPP-4) ou gliptines	Inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) ou gliptines/biguanide
Indication(s)	Diabète de type 2	Inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) ou gliptines
Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et corapporteur si procédure européenne)	Centralisée (rapporteur Pays-Bas/ co-rapporteur Norvège)	Centralisée (rapporteur Pays-Bas/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 indiquée dans le traitement du diabète de type 2 pour le contrôle de la glycémie en bithérapie. En complément du Plan de Gestion de Risque européen, un suivi national de pharmacovigilance a été instauré à la demande de l'ANSM depuis la commercialisation d'Onglyza® en France. Komboglyze® fait également l'objet d'un suivi national depuis le 26 novembre 2012. Le présent rapport évalue le profil de sécurité de la saxagliptine à partir des effets indésirables rapportés en France entre 2013 et 2015.

2-Méthodologie

Le suivi comprend l'analyse de l'ensemble des cas graves et non graves transmis par le laboratoire Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca et les cas enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) du 31 mars 2013 au 4 mars 2015. Les calculs d'incidence de notification rapportés à 1000 patients-année ont été réalisés à partir des données d'exposition fournies par la firme et l'ANSM.

3-Résultats/Discussion

L'analyse a porté sur 127 observations (230 EI). La moyenne d'âge des patients était de 65,5 ans [23-90] et le sex-ratio homme/femme de 1,41. Parmi les 61 cas graves (48% des observations), 4 décès ont été notifiés. La notification spontanée et une étude post AMM menée par le laboratoire ont permis d'identifier 4 cas de cancer du pancréas, un cas de carcinome hépatique et un cas d'épithélioma malpighien spino-cellulaire de la peau.

Parmi les EI graves les plus fréquemment rapportés, figurent les atteintes digestives (n=48, 20%), les atteintes cutanées (n=23, 10%) et les troubles généraux (n=31, 13%).

Les signaux évalués au niveau européen (atteintes cardio-vasculaires, thrombocytopenies, infections opportunistes et fractures osseuses) n'ont pas été détectés au niveau national mais il est important de continuer à suivre et évaluer ces risques. Le nombre de notifications d'insuffisances rénales aiguës a augmenté au niveau national et il convient de surveiller étroitement ce risque car il pourrait constituer un effet de classe (signal en cours d'évaluation au niveau Européen).

4-Conclusion du rapporteur

L'incidence des déclarations d'EI lors d'un traitement par saxagliptine n'est pas modifiée en comparaison au précédent rapport de 2013. Il est important de signaler que l'informativité des observations transmises au CRPV par le laboratoire depuis 2 ans a nettement diminué rendant leur interprétation difficile.

Les cas de pancréatites, de réactions cutanées d'angio-oedèmes et de cancers ont particulièrement retenu l'attention du CRPV en charge de ce suivi. Le nombre de cas rapportés d'angio-oedèmes lors de l'association saxagliptine/IEC ou à un ARA et l'explication pharmacologique de la survenue de ce type d'effet devrait conduire à l'ajout de cette interaction dans le RCP.

Bien que la survenue de pancréatites lors d'un traitement par gliptines constitue un effet identifié et connu pour les professionnels de santé, il est important de bien encadrer ce risque car il fait partie des facteurs favorisants de cancers du pancréas.

Devant la multiplication des cas notifiés de cancers du pancréas, il serait utile d'ajouter dans la rubrique « effets indésirables » que des cas de cancers pancréatiques ont été rapportés après la commercialisation de la saxagliptine et qu'il est donc important de surveiller cette population à risque en réalisant des bilans appropriés réguliers. Il semble également utile de transmettre ce « signal cancer » au PRAC dans les meilleurs délais.

La poursuite de ce suivi est donc nécessaire pour la surveillance à long terme du risque de survenue de cancers lors d'un traitement par saxagliptine.

IV / EXENATIDE – CRPV Languedoc Roussillon

Nom commercial	BYETTA ®
DCI	Exénatide
Forme pharmaceutique	Solution injectable SC en stylo pré-rempli 5µg/10 µg
Classe pharmacologique	Antidiabétique, agoniste GLP-1
Indications	<p>BYETTA® est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en association :</p> <ul style="list-style-type: none"> - à la metformine - aux sulfamides hypoglycémiant - aux thiazolidinediones - à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant - à la metformine et une thiazolidinedione <p>chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux.</p> <p>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</p>
Procédure d'enregistrement	Centralisée (Rapporteur : Suède ; Co-rapporteur : Pays-Bas)
Titulaire de l'AMM/Exploitant	2008- 2013 : Lilly Avril 2013- avril 2014 : Bristol-Myers Squibb depuis avril 2014 : Astra Zeneca
Date d'obtention de l'AMM	20/09/2006
Date de commercialisation en France	03/04/2008

1-Introduction

L'exénatide (BYETTA®) est un analogue du glucagon-like peptide 1 (GLP-1) indiqué, en bi ou trithérapie, dans le traitement du diabète de type 2 et commercialisée en France depuis le 3 avril 2008. Il est administré par voie injectable

En complément du Plan de Gestion de Risque 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 transmis 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 (EI) rapportés avec l'exénatide entre le 1er avril 2013 et le 31 mars 2015 (période considérée) ainsi que depuis le début du suivi national. Les calculs d'incidence de la notification ont été réalisés à partir des données d'exposition fournies par la firme et l'ANSM.

3-Résultats/Discussion

L'analyse a porté, en cumulé, sur 266 cas graves (725 EI) et 1029 cas non graves. Les patients avaient une moyenne d'âge de 59,8 ans [0-93] et le sex-ratio était de 0,76. Parmi les 266 cas graves (20.5% des observations), on note 7 décès. Les SOC les plus représentés parmi les EI graves sont 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 neurologiques (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 qui pourrait être liée, en grande partie, aux divers changements de titulaire d'AMM et à l'ancienneté relative de la commercialisation. 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. Cependant, les deux changements de titulaires d'AMM entre 2013 et 2014 ont vraisemblablement amené une perte potentielle de cas et/ou l'existence de doublons (jusqu'à 4 numéros de dossiers différents).

Nous retrouvons dans ce rapport les EI d'intérêt soulignés depuis le début du suivi : pancréatites, cancers pancréatiques, anomalies thyroïdiennes, effets rénaux, effets hépatobiliaires, perte de poids, effets au point d'injection, manifestations d'hypersensibilité et effets cutanés.

Les résultats des études épidémiologiques à long terme et portant sur le risque de pancréatites et de cancers du pancréas sont attendus. Le suivi des effets graves doit se poursuivre dans l'attente de données pharmacoépidémiologique permettant de mieux qualifier le niveau de risque.

V / LIRAGLUTIDE – CRPV de Limoges

Nom commercial	VICTOZA ®
DCI	Liraglutide
Forme pharmaceutique et dosage	Solution injectable SC à 6 mg/ml Stylos préremplis multidoses de 3 ml, boîte de 2.
Classe pharmacologique	Antidiabétique, analogue 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 qu'aucune

	thiazolidinedione n'est disponible en France)
Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)	Procédure centralisée (rapporteur Pays-Bas/ co-rapporteur Danemark)
Titulaire	Novo Nordisk
Date d'obtention de l'AMM	30/06/2009
Date de commercialisation en France	22/03/2010

1-Introduction

Le liraglutide est un analogue du glucagon- -1 humain (GLP-1) indiqué, en bi ou trithérapie, dans le traitement du diabète de type 2.. En complément du Plan de Gestion de Risque européen, un suivi national renforcé de pharmacovigilance a été instauré à la demande de l'ANSM.

Le présent rapport évalue le profil de sécurité du liraglutide à partir des effets indésirables (EI) rapportés en France entre le 1er avril 2013 et le 31 mars 2015.

2-Méthodologie

Le suivi comprend l'analyse de l'ensemble des cas graves et non graves transmis par le laboratoire NovoNordisk ou enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV). Les calculs d'incidence de notification ont été réalisés à partir des données d'exposition fournies par la firme et l'ANSM.

3-Résultats

Entre le 1er avril 2013 et le 31 mars 2015, 142 observations (353 EI) ont été analysées. Les patients avaient une moyenne d'âge de 59,9 +/-11,0 ans et le sex-ratio homme/femme était de 0,7. Il y a eu 4 cas de décès au cours du suivi.

Parmi les EI graves les plus fréquemment rapportés, figurent les atteintes digestives (n=68, 19,3%) dont 49 atteintes pancréatiques (13,9%), les tumeurs (n=38, 10,8%) dont 20 tumeurs pancréatiques et 5 tumeurs thyroïdiennes. Au cours de ce suivi, 5 cas de pertes de poids ont été signalés. Les incidences de survenue des EI lors d'un traitement par liraglutide n'ont pas été modifiées en comparaison du précédent rapport établi en 2013, excepté pour les tumeurs.

4-Conclusion du rapporteur

Les cas d'usage à visée de perte de poids ont été peu rapportés lors de ce suivi, probablement car la pharmacovigilance n'est pas l'outil le plus performant pour détecter un mésusage du produit. Les problèmes hépatobiliaires mériteraient d'être ajoutés dans le RCP du produit. Les risques de pancréatites et d'augmentation d'enzymes pancréatiques asymptomatiques mériteraient d'être mentionnés.

Les signalements de tumeurs du pancréas et de la thyroïde ont été plus fréquents dans la dernière période de suivi. La poursuite du suivi est donc nécessaire pour la surveillance à long terme du risque de survenue de cancers lors d'un traitement par liraglutide.

VI. Synthèse des propositions des rapporteurs

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

1. Concernant le risque d'atteintes hépatites et pancréatiques

Pour l'exénatide et la sitagliptine, l'ajout en 4.4. du « *risque chez les patients ayant des antécédent hépato-pancréatiques* » (la mention actuelle est jugée insuffisante) et en 4.8. l'ajout de « *l'augmentation des enzymes hépatiques* ».

Pour le liraglutide, l'ajout en 4.8. « *augmentation des enzymes hépatiques et augmentation des enzymes pancréatiques* ».

En effet, les atteintes hépatiques, majoritairement cholestatiques, représentent 7 à 10% des cas graves et sont observées avec l'exénatide (50% des cas), la sitagliptine (13%) et la vildagliptine (8%).

2. Concernant le risque de cancer du pancréas

Pour la sitagliptine, la saxagliptine et la vildagliptine, l'ajout à la section 4.8. : « *des cancers pancréatiques ayant été rapportés après la commercialisation de la saxagliptine et qu'il est donc important de surveiller cette population à risque en réalisant des bilans appropriés réguliers* ». Le CRPV rapporteur pour la vildagliptine et la saxagliptine a émis le souhait d'une information rapide du PRAC sur le risque de cancers du pancréas avec les gliptines.

Pour l'exénatide et le liraglutide, la poursuite de la surveillance des atteintes pancréatiques et tumorales (pancréas et thyroïde).

Pour les analogues GLP-1, une augmentation des cas de cancers est rapportée. Ces cas représentent 10,5 % des cas graves rapportés en cumulée avec l'exénatide et 15,6% pour le liraglutide.

Une augmentation des cas de néoplasies est également rapportée pour les IDPP IV en particulier pour la vildagliptine avec 13% des cas graves dont environ 50% concernent des cancers du pancréas.

Les études de morbi-mortalité cardiovasculaire réalisées (« EXSCCEL » pour exénatide, « LEADER » pour liraglutide, « SAVOR » pour saxagliptine, « TECOS » pour la sitagliptine) n'ont pas montré à ce jour d'augmentation significative du nombre de cancers.

3. Réactions d'hypersensibilité, angioedèmes

Pour les 3 gliptines, ajouter à la rubrique « interaction » 4.5. « *risque de survenue d'angio-œdème en cas de traitement associé à un IEC ou un ARA-2.* »

Pour la vildagliptine seule, ajouter en 4.3. une contre-indication « *antécédents de réaction d'hypersensibilité grave* ».

Les angio-oedèmes ont été observés pour toutes les gliptines (effet de classe) et particulièrement pour la vildagliptine avec 32% des cas graves. Les angio-oedèmes observés après prise de gliptine se caractérisent par des douleurs probablement en relation avec une augmentation de la substance P et régressent à l'arrêt du traitement.

4. Atteintes cutanées

Des atteintes bulleuses ont été observées chez les singes et l'homme pour toutes les gliptines. D'autre part, la population âgée de plus de 65 ans est plus exposée aux atteintes bulleuses.

La majorité des cas d'atteinte cutanée graves sont observés avec la vildagliptine (32% des cas graves), dont 1/3 de pemphigoides bulleuses. Les atteintes cutanées constituent un effet de classe des gliptines et apparaissent dans le PGR de la vildagliptine comme un « *risque identifié* ». Il est donc proposé d'ajouter à la rubrique 4.8 de la vildagliptine la mention « *pemphigoides bulleuses* ».

VII/Discussion et conclusions des membres du CTPV

Le CTPV a souligné l'intérêt de disposer d'une présentation orale commune aux 3 CRPV pour le suivi des 5 incrétinomimétiques. Il est par ailleurs rappelé que sa force de proposition est d'autant plus limitée que la France n'est que destinataire des procédures d'évaluation des PSUR européens.

1-Concernant le risque d'atteintes hépatites et pancréatiques

Le CTPV souligne la difficulté de prendre en compte dans les RCP les atteintes hépatiques dont l'imputabilité est faible en raison de cas insuffisamment documentés. Il a été rappelé que les atteintes hépatiques sont connues pour la vildagliptine depuis sa mise sur le marché et qu'il paraît difficile de distinguer, en l'absence de résultats d'échographies ou de scanners, celles dues à une éventuelle hépatotoxicité de la substance de celles liées à une stéatose. Il a été souligné que ces atteintes sont principalement cholestatiques, donc a priori sans gravité notable. Enfin, aucune alerte européenne portant sur les atteintes hépatiques ou pancréatiques n'a été soulevée.

Le CTPV propose de continuer à suivre les atteintes hépatiques et pancréatiques dans le cadre des suivis nationaux et de ne pas modifier le RCP actuel de ces médicaments.

2-Concernant le risque de cancer du pancréas

Il a été rappelé que le risque de cancers du pancréas augmente chez les diabétiques et que les dernières publications rapportent moins de cas de notifications spontanées qu'en 2013. Les cancers du

pancréas sont à distinguer car ils peuvent être de 2 types :

- adénocarcinomes à long terme avec un développement pendant 5 à 6 ans,
- proliférations ductulaires plus rapides avec les tumeurs intra-canaliaires papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP) qui ne sont pas régulées par le glucose.

La Direction Scientifique et de la Stratégie européenne (DSSE) a précisé que les résultats de l'étude SNIIRAM/PMSI en cours seront disponibles en octobre 2015. Cette étude ne pourra mettre en évidence que les cancers précoces et ne permettra pas de retour aux données sources. Cependant, la cohorte de diabétiques établie sur la période 2010-2013 continuera d'être suivie. Il est suggéré la réalisation d'une étude dans une région représentative afin de pouvoir lever l'anonymat et mieux caractériser les cancers.

Le risque de survenue de cancers, en particulier pancréatique, reste à surveiller en essayant de distinguer les types de cancers.

3-Réactions d'hypersensibilité, angio-oedèmes

. Les cas d'angio-oedèmes survenant sous gliptines semblent être liés à un mécanisme pharmacologique plutôt qu'immunitaire et surviennent essentiellement avec l'association entre une gliptine et un IEC/sartan mais il n'y a pas d'augmentation de l'incidence observée depuis le dernier suivi.

L'analyse de l'interaction avec les IEC/sartans reste à approfondir avant de proposer une modification du RCP.

4-Pemphigoïdes bulleuses

Le CTPV a confirmé l'importance d'harmoniser les RCP et d'ajouter à la section 4.8. du RCP de la vildagliptine « *pemphigoïdes bulleuses* » en commentant ce point dans le prochain rapport d'évaluation du PSUR.

Concernant le mésusage dans le cadre d'une « *perte de poids* », aucune inquiétude particulière n'est relevée. Il est par ailleurs souligné que le liraglutide a obtenu le 23 mars 2015 une AMM européenne dans l'indication « *obésité* ». Le risque de mésusage reste cependant à surveiller.

En conclusion, le comité est en faveur de la poursuite des suivis nationaux pour les 5 molécules et propose une nouvelle discussion avec analyse critique de la littérature à un prochain CTPV sur les points suivants :

- Pancréatites,
- Cancers du pancréas avec les résultats de l'étude SNIIRAM/Ansm,
- Angio-oedèmes et interactions avec IEC, hypersensibilité.

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

Nom du dossier	Suivi national de pharmacovigilance des vaccins GARDASIL® et CERVARIX®
-----------------------	-------------------------------------------------------------------------------

Dossiers Produits – Substances (National)

Direction en charge du dossier Direction BIOVAC

CRPV en charge du dossier CRPV de Bordeaux

Références documentaires

Rapport et présentation du CRPV de Bordeaux

Suivi national de pharmacovigilance des vaccins GARDASIL® et CERVARIX® : Actualisation des données de pharmacovigilance concernant le GARDASIL® sur la période sept 2013 – sept 2014 et le CERVARIX sur la période octobre 2013 – mai 2015

Nom commercial	Gardasil®	Cervarix®
DCI	Vaccin quadrivalent papillomavirus humains types 6, 11, 16 et 18, recombinant, adsorbé	Vaccin bivalent papillomavirus humains types 16 et 18, recombinant, adjuvanté, adsorbé
Forme pharmaceutique	Suspension injectable en seringue pré-remplie	
Classe pharmacologique	Vaccins ATC : J07BM01	
Indications	<p>Gardasil® est un vaccin indiqué à partir de 9 ans pour la prévention des :</p> <ul style="list-style-type: none"> lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin), lésions anales précancéreuses, du cancer du col de l'utérus et du cancer anal dus à certains types oncogènes de Papillomavirus Humains (HPV); verrues génitales (condylomes acuminés) dues à des types HPV spécifiques. <p>Gardasil® doit être utilisé sur la base des recommandations officielles.</p>	<p>Cervarix® est un vaccin pour la prévention des lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin) et du cancer du col de l'utérus dus à certains types oncogènes de Papillomavirus Humains (HPV) à partir de l'âge de 9 ans.</p> <p>Cervarix® doit être administré selon les recommandations officielles.</p>
Conditions de prescription et de délivrance (France)	Liste I. Taux de remboursement : 65 %	
Procédure d'enregistrement	Procédure centralisée Rapporteur : Suède Co-rapporteur : France	Procédure centralisée Rapporteur : Belgique Co-rapporteur : Allemagne
Titulaire de l'AMM/Exploitant	Sanofi Pasteur MSD	GlaxoSmithKline
Date d'obtention de l'AMM	20/09/2006	20/09/2007
Date de commercialisation en France	23/11/2006	17/03/2008

1-Introduction

En parallèle des plans de gestion de risque européens, et dès leur commercialisation en France en novembre 2006 et en mars 2008, respectivement, l'ANSM a initié un PGR national afin d'obtenir des données complémentaires sur le risque potentiel de maladies auto-immunes, de préciser leur profil de sécurité d'emploi à long terme et de recueillir des données chez la femme enceinte exposée.

Dans son avis du 28 septembre 2012, le *Haut Conseil de Santé publique* (HCSP) a révisé l'âge de vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles en recommandant :

- La vaccination entre les âges de 11 et 14 ans ;
- Un rattrapage limité à 20 ans (c'est-à-dire 19 ans révolus).

Le Comité Technique de Pharmacovigilance a pris connaissance d'un bilan des données de pharmacovigilance recueillies par le réseau national des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et par les laboratoires concernés dans le cadre de :

-La huitième année de suivi national des effets indésirables (EI) pour Gardasil[®], soit du 20/09/2013 au 20/09/2014;

-Vingt mois de suivi pour Cervarix[®], soit du 01/10/2013 au 31/05/2015.

2-Données nationales

2.1 Gardasil[®]

Un total de 245 cas, dont 104 graves (42,5 %), a été rapporté pour plus de 491 000 doses de Gardasil[®] délivrées sur le marché national entre le 20/09/2013 et le 20/09/2014, soit un taux de notification de 49,9 cas pour 100 000 doses distribuées, dont 21,2 cas graves/100 000 (en tenant compte de la date de notification et non de la date de survenue des effets indésirables). A ces 245 cas correspondent un total de 645 EI. Les effets indésirables les plus fréquemment notifiés concernent principalement les « systèmes-organes » suivants : affections du système nerveux (31,4 %), troubles généraux et anomalies au site d'administration (16,3 %) et affections de la peau et du tissu sous-cutané (12,2 %).

2.2 Cervarix[®]

Un total de 61 cas, dont 21 graves (34,4 %), a été rapporté pour plus de 173 000 doses de Cervarix[®] délivrées sur le marché national entre le 01/10/2013 et le 31/05/2015, soit un taux de notification de 35,2 cas pour 100 000 doses distribuées, dont 12,1 cas graves/100 000. Comparativement au Gardasil[®], les effets indésirables les plus fréquemment notifiés concernent principalement les mêmes « systèmes-organes »: affections du système nerveux (32,8 %), troubles généraux et anomalies au site d'administration (24,6 %) et affections de la peau et du tissu sous-cutané (14,8 %).

3-Données PGR

De nombreuses études pour évaluer la sécurité des vaccins anti-HPV ont été réalisées soit dans le cadre des PGR européen et national, soit par des autorités sanitaires telle que la FDA soit par des équipes de recherche indépendantes. L'objectif principal de ces études concernait principalement l'évaluation du risque d'affections auto-immunes post vaccinales.

A ce jour, les résultats publiés de la plupart de ces études n'ont pas montré l'existence d'une association statistiquement significative entre les maladies auto-immunes étudiées et la vaccination anti-HPV, sauf pour la thyroïdite auto-immune avec le vaccin bivalent anti-HPV.

4-Discussion

Dans les données de pharmacovigilance colligées dans le cadre de la huitième année de suivi national pour Gardasil[®] et des vingt derniers mois de suivi pour Cervarix[®], aucun signal particulier n'a été identifié à partir de la notification spontanée.

Une comparaison des taux de notification pour les deux vaccins par rapport à la précédente période du suivi fait état d'une augmentation de plus de 30 %. Néanmoins, il paraît justifié de tenir compte d'une part, d'un biais de notoriété médiatique auprès du public lié aux événements indésirables attribués à ces vaccins et, d'autre part des dates de survenue des EI non renseignées pour certains cas.

Enfin, l'ensemble des données disponibles issues des études du PGR ou de celles réalisées indépendamment a permis de préciser le profil de sécurité des vaccins anti-HPV qui s'avère plutôt rassurant.

5-Conclusion et perspectives

Il est prévu de présenter au Comité Technique de Pharmacovigilance en novembre 2015 les données cumulées de pharmacovigilance des vaccins anti-HPV depuis leur mise sur le marché national, ce qui correspond à une période d'analyse couvrant 9 années de suivi de pharmacovigilance pour Gardasil®. Une synthèse des données disponibles sur les principaux signaux depuis la commercialisation sera faite. Ce bilan détaillera notamment les cas de :

- décès,
- narcolepsie,
- syndrome douloureux
- dysplasie du col utérin.

Les résultats définitifs de l'étude évaluant le risque d'affections auto-immunes post-vaccinales à partir de la base de données SNIIRAM de la CNAM-TS seront alors disponibles et pourront également être présentés au Comité Technique de Pharmacovigilance.

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

Questions diverses	Retour d'information « hydrate de chloral »
Direction en charge du dossier	Direction NEURHO
<p>La Direction Produit NEURHO a présenté les résultats de l'enquête menée auprès des sociétés savantes et l'interrogation des états membres européens ainsi que les résultats du questionnaire envoyé, par l'intermédiaire des ARS, aux services d'imagerie médicale (privé ou public) et aux services qui réalisent des explorations fonctionnelles respiratoires.</p> <p>Les informations principales du point d'information (ci-dessous) destinées à être mis en ligne prochainement ont été données aux membres des CRPV présents. Ce point d'information leur sera également communiqué par mail.</p> <p>Les membres du CTPV ont souhaité que soit ajouté à ce point d'information le rappel sur les signes de surdosages aigus à l'hydrate de chloral.</p> <p>http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Utilisation-de-l-hydrate-de-chloral-dans-la-sedation-de-l-enfant-pour-les-examens-a-visee-diagnostique-Point-d-Information</p>	

Nom du dossier	Tour de Table
Direction en charge du dossier	Direction de la Surveillance
Synthèse des avis émis par le comité technique de pharmacovigilance	
<p>Lors du tour de table, les principaux avis rendus par le CTPV à l'issue de la présentation des cas marquants sont :</p> <p>-Deux cas de décès impliquant l'association des vaccins PREVENAR 13® et INFANRIX HEXA® (dont un cas de mort inexpliquée) : La question de la poursuite du suivi de PV du vaccin PREVENAR a de nouveau été posée aux membres du CTPV de la façon suivante "est ce que le CTPV maintient sa position de clôture du suivi de pharmacovigilance du vaccin PREVENAR 13® ". Le CTPV a voté à la majorité (26 voix pour, une voix contre et une abstention) le maintien de son avis rendu au CTPV du 17/03/2015 et a conclu, qu'il n'y a pas lieu de poursuivre le suivi de pharmacovigilance pour des raisons scientifiques. Le suivi de pharmacovigilance de PREVENAR 13® se poursuivra dans le cadre d'une pharmacovigilance classique.</p> <p>Les risques d'hyperthermie avec l'association de ces deux vaccins sont connus et inscrits dans le RCP de ces 2 spécialités.</p> <p>-Cas d'aggravation d'HTAP sous BOSULIF® (bosutinib) : il s'agit d'un effet indésirable connu mentionné dans le RCP. Quatre cas d'HTAP ont été notifiés dans le cadre d'essais cliniques (nombre important dans le cadre des essais cliniques au regard de l'incidence de l'HTAP dans la population générale). Le CTPV souhaite que ces 4 cas d'HTAP issus des essais cliniques fassent l'objet d'une analyse approfondie (en particulier vérifier l'existence d'un traitement antérieur susceptible d'être à l'origine d'une HTAP).</p> <p>-l'équipe d'oncopédiatrie du CHU d'Angers soulève le problème de la restriction de la prescription initiale d'isotrétinoïne aux dermatologues dans la mesure où les oncopédiatres utilisent cette molécule dans le traitement d'entretien des neuroblastomes : cette prescription correspond à une utilisation hors-AMM et pourrait relever d'une RTU.</p>	