

Compte rendu de séance

CT012013063
 13/09/2013
 Direction de la Surveillance
 Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance
 Dr Evelyne Falip

Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012013063

Séance du 10 septembre 2013 de 09h30 à 13h00 en salle 1 & 2 (par conférence téléphonique)

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Michel ANDREJAK	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Valérie GRAS CHAMPEL	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Pascale LAINE-CESSAC	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laurence LAGARCE	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Siamak DAVANI	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Mélanie MOLTENIS	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Françoise HARAMBURU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ghada MIREMONT SALAME	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christian RICHE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dominique CARLHANT KOWALSKI	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Antoine COQUEREL	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sophie FEDRIZZI	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Alain ESCHALIER	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie ZENUT	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Catherine SGRO	Membre/Suppléante du président	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Michel MALLARET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jacques CARON	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sophie GAUTIER	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie-Laure LAROCHE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thierry VIAL	Membre/Président	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aurore GOURAUD	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Josèphe JEAN-PASTOR	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dominique HILLAIRE-BUYS	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Véronique PINZANI	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Pierre GILLET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nadine PETITPAIN	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascale JOLLIET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Gwenaëlle VEYRAC	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Milou-Daniel DRICI	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Bernadette BALDIN	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sylvie FAVRELIERE	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Thierry TRENQUE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eric BELLISSANT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Elisabeth POLARD-RIOU	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie GUILLEMANT-MASSY	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patrick MISMETTI	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Claire GUY	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Martine TEBACHER-ALT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Charlotte MULLER	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Silviana LATES	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Louis MONTASTRUC	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hervé LE LOUET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Laure THOMAS	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Agnès LILLO LE LOUET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christine LE BELLER	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pirayeh DUFOUR-LAMARTINIE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mélanie HOUOT	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dominique WAROT	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Michel BIOUR	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Joëlle MICHOT	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Françoise BAVOUX	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sophie-Charlotte HEDELIN	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Layal AL ARIDI	Invité CRPV	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hélène JANTZEM	Invité CRPV	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jonathan VIGNE	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rémy De MIL	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vincent LEBRETON	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alicia MOLINIER	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cécile PAGEOT	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eve PARRY	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hélène THEOPHILE	Expert invité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
Evelyne FALIP	Directrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Patrick MAISON	Directeur Adjoint /Vice-président	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Isabelle ROBINE	Chargé de mission au PRAC	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie-Laure VEYRIES	Référent Information scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance			
Florence CARDONA-GIORDANO	Chef de Pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christelle DESITTER	Coordonnateur des réseaux de vigilance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dorothée DURAND	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nathalie GRENE-LEROUGE	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Myriam MALOTAUX	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Cyndie PICOT	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Emilie VITTAZ	Coordonnateur des réseaux de vigilance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Myriam DAHANI	Interne	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Delphine CHAVADE	Interne	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Pôle Plateforme de réception et d'orientation des signaux			
Mehdi BENKEBIL	Chef de Pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Pascal AURICHE	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Irène BIDAULT	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Carole FOSSET-MARTINETTI	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Annabelle LECOMPTE-PAGE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sylvie LEREBOURS	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Véronique PIZZOGLIO	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Camille SCHURTZ	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie LECOQ	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION DE LA STRATEGIE			
Pôle Epidémiologie des produits de santé			
Mahmoud ZUREIK	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Jean-Claude GHISLAIN	Directeur Adjoint	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Kim BOUILLON	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Cédric COLLIN	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Magali LEMAITRE	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sara MIRANDA	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Fanny RAGUIDEAU	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christel SAUSSIER	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Aurore TRICOTEL	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Cécile FRANCOIS	Interne	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, NEPHROLOGIE			
Pierre DEMOLIS	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Alexandre MOREAU	Directeur Adjoint	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Produits en Hématologie, Immunologie, Néphrologie			
Marc MARTIN	Chef d'équipe Produits	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Emilie BRETON	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Céline CHARTIER	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Véronique TONNAY	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Produits en Oncologie, Radiopharmaceutique			
Vincent GAZIN	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Philippe FARFOUR	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nicolas VASSEUR	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE			
Joseph EMMERICH	Directeur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Produits Cardiovasculaire, Thrombose, Métabolisme			
Lofti BOUDALI	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Mouna ABANE	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Denis BOUCAUD-MAITRE	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Gwennaëlle EVEN	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Françoise GOEBEL	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Solène VILLANOVA	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Produits en Endocrinologie, Gynécologie, Urologie			
Isabelle YOLDJIAN	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Luis MENDOZA	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Béatrice POROKHOV	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Martin TRIBOUT	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS			
Florent PERIN-DUREAU	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nathalie RICHARD	Directrice Adjointe	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie			
Catherine DEGUINES	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Laura ANDREOLI	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Carine CONDY	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Claire FERARD	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Mélanie LEPLAY	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie PAREL	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Produits Antalgie, Rhumatologie, Pneumologie, ORL, Stomatologie et Ophtalmologie			
Sylvain GUEHO	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Arnaud BATZ	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Benjamin BURRUS	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Angélique GANI	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie-Caroline PESQUIDOUS	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie COLOMBIER	Stagiaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Hugo ARLEGUI	Stagiaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Produits Stupéfiants et Psychotropes			
Aldine FABREGUETTES	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Stéphane LUCAS	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Emilie MONZON	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Charlotte PION	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DIRECTION DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES			
Pascale MAISONNEUVE	Directrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Alban DHANANI	Directeur Adjoint	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Produits en Maladies Infectieuses			
Nathalie MORGENZSTEJN	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Ingrid CHAU	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sophie CHOULIKA	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Aurélien VITORES	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Produits en Dermatologie, hépato-gastroentérologie et Maladies métaboliques rares			
Nathalie DUMARCET	Chef d'équipe Produits	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Elodie SOLE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Violaine VERMILLARD	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DIRECTION DES THERAPIES INNOVANTES, DES PRODUITS ISSUS DU CORPS HUMAIN ET DES VACCINS			
Nicolas FERRY	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Dominique LABBE	Directrice Adjointe	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Vaccins, Médicaments dérivés du sang			
Isabelle SAINTE-MARIE	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sara FRANCO	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Alexis JACQUET	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Gestion des conflits d'intérêt

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée au cours de la séance du Comité technique de pharmacovigilance du 10 septembre 2013.

Points	Sujets abordés	Action :	Avis EU nécessaire avant publication
1.	Introduction		
	Adoption des comptes rendus du 18 juin 2013 CT012013043 et du 02 juillet 2013 CT012013053	Pour adoption	
2.	Dossiers Produits – Substances (National)		
2.1	Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité EXJADE® (Déférasirox)	Pour avis	Non
2.2.	Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité PROCORALAN® (ivabradine)	Pour avis	
2.3	Etude de cohorte sur le respect des conditions de prescription de la spécialité SORIATANE® (acitrétine)	Pour avis	
2.4	Point sur les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) et entéropathies	Pour avis	

Déroulement de la séance

Nom du dossier	Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité EXJADE® (Déférasirox)	
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>	
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie, néphrologie	
CRPV en charge du dossier	CRPV de Paris HEGP	
Critères de passage		
	Analyse des données de sécurité	
	<i>Retour du réseau de pharmacovigilance</i>	

Références documentaires

Présentation et rapport d'expertise du CRPV de Paris HEGP

Présentation du suivi national de pharmacovigilance de la spécialité EXJADE®

1-Introduction

Nom commercial	EXJADE® 125 et 500mg.
DCI	déférasirox
Forme pharmaceutique	Comprimés dispersibles
Classe pharmacologique	Chélateur du fer
Procédure d'enregistrement	Centralisée (Rapporteur : France, Co-rapporteur : Italie)
Titulaire de l'AMM	Novartis Pharma SAS

Le déférasirox (Exjade®) est un chélateur du fer administré per os. Ce produit a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne (procédure centralisée, France état rapporteur) le 28 août 2006 et est commercialisé en France depuis le 22 décembre 2006.

Le déférasirox est indiqué dans le traitement de la surcharge en fer secondaire à des transfusions sanguines fréquentes (chez les patients âgés de 6 ans et plus) ou lorsque le traitement par Desféral® (déferoxamine) est contre-indiqué (chez les patients de plus de 2 ans) mais également depuis 2013, chez les patients présentant des syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions (chez les patients âgés de 10 ans et plus).

En France, un suivi national de Pharmacovigilance a été mis en place dès l'obtention de l'AMM, afin d'encadrer la sécurité de ce produit.

Un premier rapport de ce suivi national (données à un an portant sur tous les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation du produit jusqu'au 31 décembre 2007) avait été présenté lors du Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) du 1^{er} avril 2008 puis à la Commission Nationale du 20 mai 2008. Ce premier rapport avait conclu à la nécessité de poursuivre le suivi compte tenu du profil de sécurité d'emploi, des petits effectifs des essais cliniques, de l'utilisation en pédiatrie et des comorbidités des patients traités..

Une demande de modification de l'information est en cours au niveau européen pour rajouter les syndromes de Stevens-Johnson et les pancréatites aiguës dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) d'Exjade®.

2-Méthode

Ce 2^{ème} rapport présente les données françaises de pharmacovigilance rapportées entre le 1er janvier 2008 et le 30 avril 2013 (5 ans et 4 mois), après élimination des doublons, et des cas déjà inclus dans le bilan à 1 an. Le nombre de patients exposés a été estimé à partir des données de vente sur cette période et ventilé par année et par type de patients (pédiatriques/adultes).

Sept rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) ont également été fournis couvrant la période

du 1^{er} mai 2008 au 31 octobre 2012. Enfin, une recherche bibliographique avec « déférasirox » comme mot clé a été effectuée dans la base de données Pubmed.

3-Résultats

Au total, 228 cas français ont été analysés sur la période, la majorité (147 cas soit 64%) ayant un critère de gravité. Le quart des dossiers (58 cas) concerne des enfants de moins de 18 ans.

Le taux de notification est assez stable selon les années mais reste soutenu à distance de l'autorisation de mise sur le marché et très important en pédiatrie.

Le profil des effets indésirables recueillis en France correspond globalement aux mentions du RCP. Néanmoins des effets inattendus non listés dans la rubrique « effets indésirables » et/ou dans la rubrique « mises en garde et précautions d'emploi » ont été colligés. Certaines publications et les données des PSUR viennent appuyer ces données de notification spontanée française.

4-Conclusions et propositions du rapporteur

La poursuite du suivi paraît indispensable en raison du taux de notification soutenu à distance de l'AMM, de la part importante d'effets indésirables graves, de l'utilisation en pédiatrie et des toxicités décrites.

Le suivi national pourrait être limité aux effets indésirables inattendus chez l'adulte ≥ 18 ans et à tous les cas pédiatriques < 18 ans en redéfinissant les modalités de transmission des données avec le laboratoire. Des données plus précises concernant l'exposition en pédiatrie, le mésusage qui pourrait favoriser la survenue d'effets indésirables (utilisations hors indications, dans le cadre de contre-indications - insuffisance rénale et association à d'autres chélateurs-, et les utilisations chez les patients présentant une ferritinémie basse) et des observations mieux documentées (ce point avait déjà été signalé lors du bilan à un an) doivent être demandées au laboratoire.

Les perforations digestives compliquant les ulcères et les nécroses tubulaires aiguës pourraient être mentionnées dans le RCP. Plusieurs autres effets indésirables inattendus détectés dans le suivi national et/ou dans les PSUR méritent d'être explorés ou suivis de manière rapprochée : DRESS, hypocalcémie, ostéomalacie, néphrolithiases, hyperammoniémie, névrite optique, agranulocytose / neutropénie fébrile.

5-Discussion

Les discussions des membres du Comité technique de pharmacovigilance ont essentiellement porté sur les névrites optiques, les nécroses tubulaires aiguës, les néphrolithiases, les hypocalcémies, les hyperammoniémies, les DRESS, les agranulocytoses/neutropénies fébriles et les décès.

Compte tenu des données présentées, il apparaît nécessaire de rajouter les effets indésirables suivants dans le RCP d'Exjade®: « perforations digestives », « nécroses tubulaires aiguës », « néphrolithiases », « névrite optique » (d'autant que cet effet indésirable fait partie des risques identifiés dans le PGR européen), « neutropénie »

Une revue détaillée des cas de décès (en relation avec les doses administrées), des DRESS (avec des critères de recherche élargis) et des hypocalcémies ainsi qu'une surveillance renforcée des cas d'ostéomalacie et d'hyperammoniémie devra être réalisée dans les prochains PSUR. La question de la sélectivité du déférasirox pour le calcium ainsi que la nécessité de surveiller la calcémie chez les patients traités (en particulier en pédiatrie) se pose. L'affinité du déférasirox pour les cations divalents, notamment le calcium, doit être précisée d'autant que ces données existent dans le RCP du Desféral®.

De plus, les patients pédiatriques devront être particulièrement surveillés (en particulier, depuis l'obtention de la nouvelle indication chez des patients de plus de 10 ans avec un syndrome thalassémique non dépendant des transfusions). La surveillance des effets rénaux, en particulier en pédiatrie est d'autant plus importante que le traitement peut être de longue durée chez ces patients.

6- Conclusions du Comité technique de Pharmacovigilance

Les membres du Comité technique de Pharmacovigilance se sont prononcés à l'unanimité en faveur du maintien du suivi national de l'ensemble des effets indésirables d'Exjade®.

Il sera demandé au laboratoire de fournir des données d'exposition précises pour les patients pédiatriques. Par ailleurs, l'ensemble des données disponibles concernant l'utilisation hors AMM y compris concernant des situations susceptibles de potentialiser la survenue d'effets indésirables (utilisations dans des situations contre-indiquées, utilisations chez des patients présentant une ferritinémie basse) devra être transmise.

Les effets indésirables suivants : « perforations digestives », « nécroses tubulaires aiguës », « néphrolithiases », « névrite optique », « neutropénie » devront être ajoutés dans la rubrique « effets indésirables » du RCP d'Exjade®.

Une revue détaillée des cas de décès, des DRESS et des cas d'hypocalcémie ainsi que la surveillance renforcée des cas d'ostéomalacie et d'hyperammoniémie seront demandées au laboratoire dans le cadre du prochain PSUR. L'avis du groupe de travail « Interactions Médicamenteuses » (IAM) sera sollicité concernant les interactions entre le déférasirox et le lithium d'une part et le déférasirox et le busulfan d'autre part.

L'ANSM fera un point sur les propositions faites au niveau européen (suite à l'évaluation du prochain PSUR d'Exjade® attendu début 2014) lors d'un prochain Comité technique de pharmacovigilance.

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

Nom du dossier	Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité PROCORALAN® (ivabradine)
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie
CRPV en charge du dossier	CRPV de Lille

Critères de passage

Analyse des données de sécurité

Retour du réseau de pharmacovigilance

Références documentaires

Rapport et présentation du CRPV de Lille

Présentation du suivi national de PROCORALAN® (ivabradine)

Nom commercial	Procoralan®
DCI	Ivabradine
Forme pharmaceutique	Comprimé pelliculé sécable à 5 mg (boîte de 56) Comprimé pelliculé à 7.5 mg (boîte de 56)
Classe pharmacologique	C01EB17 Médicaments en cardiologie, autres médicaments en cardiologie Bradycardisant (par inhibition du courant « pacemaker » If du nœud sinusal)
Procédure d'enregistrement	Européenne : Centralisée (Pays bas rapporteur – Finlande co-rapporteur)
Date d'AMM	25/10/2005
Date de commercialisation	03/09/2007
Titulaire de l'AMM	Laboratoire Servier / Biopharma
SMR/ASMR	<p><u>Dans l'angor</u> Le PROCORALAN® possède un SMR important, et une ASMR modérée (ASMR III) chez « les patients ayant un angor stable chronique avec une contre-indication ou une intolérance aux bêtabloquants et ayant une dysfonction ventriculaire gauche (FEVG < 45%) asymptomatique contre-indiquant l'emploi des inhibiteurs calciques bradycardisants » (avis du 29/11/2006, Commission de la Transparence de la HAS).</p> <p><u>Dans l'insuffisance cardiaque</u> Le PROCORALAN® possède un SMR important, et une ASMR mineure (ASMR IV) chez « les patients insuffisants cardiaques stables de classe II à III de la NYHA avec dysfonction systolique, en rythme sinusal, dont la fréquence cardiaque est ≥ 77 bpm et chez lesquels les bêtabloquants sont contre-indiqués ou mal tolérés. Chez les autres patients, PROCORALAN® n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) » (avis du 19/09/2012, Commission de la Transparence de la HAS).</p>

1-Introduction

Ce troisième suivi national de pharmacovigilance de PROCORALAN® (ivabradine) porte sur les années 2011 et 2012, et fait suite au suivi n°1 qui s'étendait du 03 septembre 2007, date de la commercialisation du produit, au 31 décembre 2008 et au suivi n°2 qui concernait les années 2009 et 2010.

PROCORALAN® est un médicament bradycardisant (par inhibition du courant « pacemaker » If du nœud sinusal), indiqué dans :

- Le traitement symptomatique de l'angor stable chronique de l'adulte coronarien en rythme sinusal ;
- Le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique de classe NYHA II à IV avec dysfonction systolique.

PROCORALAN® a obtenu une autorisation de mise sur le marché au niveau européen (procédure centralisée) le 25 octobre 2005 et est commercialisé en France depuis le 3 septembre 2007.

2-Méthode

Ont été analysés :

1. Les données fournies par le Laboratoire Servier :

- Ensemble des notifications, validées ou non par un professionnel de santé, enregistrées en 2011 et 2012 (plus deux observations anciennes qui n'avaient pas jusqu'alors été transmises);
- Données d'exposition en France, au niveau européen et mondial ;
- Résultats d'études expérimentales ou cliniques ;
- Expertises concernant :
 - Les atteintes hépatiques;
 - Les torsades de pointes et/ou augmentations de l'intervalle QT.
- PSUR triennal, établi sur la période allant du 26/10/2009 au 25/10/2012.

2. L'ensemble des notifications enregistrées en 2011 et 2012 en France dans la base nationale de pharmacovigilance.

3. Les articles issus d'une interrogation MEDLINE sur les effets indésirables, les études précliniques et cliniques de l'ivabradine.

3-Résultats

Au total, 255 cas ont été notifiés par des professionnels de santé en France du 1er janvier 2011 au 31 décembre 2012. Trente cas, non évaluables car insuffisamment documentés, ont été éliminés, amenant à analyser 88 cas graves et 137 cas non graves. Seize observations supplémentaires ont par ailleurs été signalées par des patients ou des particuliers.

Ce troisième suivi de pharmacovigilance de l'ivabradine n'évoque pas de problème nouveau de sécurité d'emploi en France, tant au niveau des effets indésirables (EI) connus du produit, principalement cardiaques et oculaires, qu'au niveau des EI inattendus (graves ou non graves) :

- Les bradycardies symptomatiques restent l'EI cardiaque grave le plus souvent notifié ;

- Parmi les troubles du rythme cardiaque présents dans ce bilan, la fibrillation atriale, désormais retenue dans les EI connus du produit, est identifiée dans 5 observations. Concernant les troubles du rythme ventriculaire, 6 cas de torsades de pointes sont à relever, ainsi que des cas d'allongement de l'intervalle QT ayant amené à analyser plus précisément ces observations d'intérêt ainsi que les données expérimentales et cliniques s'y rapportant. Actuellement, il n'existe pas d'arguments expérimentaux ou cliniques permettant de retenir un effet direct de l'ivabradine sur la repolarisation ventriculaire. Par contre l'ivabradine peut, comme tout autre médicament bradycardisant et par le biais de la diminution de la fréquence cardiaque qu'elle induit, majorer un allongement préexistant de l'intervalle QT, qu'il soit d'origine congénitale ou acquise ; cette information est déjà précisée dans le RCP du produit ;

- Les EI oculaires représentent, après les EI cardiaques, les effets les plus fréquemment notifiés, mais s'avèrent le plus souvent sans gravité ;

- Les atteintes hépatiques, qui avaient été relevées dans les suivis antérieurs, ne sont pas confirmées par ce troisième suivi ;

- Les EI graves de ce bilan, non présents dans le RCP du PROCORALAN®, restent par ailleurs rares, en dehors des confusions (5 observations avec facteurs favorisant fréquents) qu'il conviendra de suivre.

L'analyse du dernier PSUR triennal, qui couvre la période du 26/10/2009 au 25/10/2012, n'a pas identifié de nouvel EI de l'ivabradine, mais a néanmoins amené le PRAC à demander à ce que soient complétés les EI visuels en incluant les termes diplopie et gêne visuelle.

L'étude de sécurité ophtalmologique à 3 ans (CL3-067), inscrite dans le PGR européen de 2005, peine à recruter des patients en raison de sa durée et du caractère très complet des bilans ophtalmologiques pratiqués chez les patients suivis. Le nombre de personnes actuellement incluses est de 97, avec 22 patients restant en cours. La fin de l'étude, qui n'inclura pas plus de 100 patients, est annoncée pour août

2015. Aucun signal nouveau d'EI oculaire ou visuel n'est actuellement à retenir.

En réponse à une demande de la HAS, les Laboratoires Servier ont fait réaliser une étude sur les modalités de prescription et sur le bon usage du PROCORALAN® en France. Cette étude, effectuée sur la période septembre 2010 -octobre 2011, n'a pas mis en évidence de mésusage significatif du produit.

4-Conclusion du rapporteur

Le suivi national de pharmacovigilance de l'ivabradine reste justifié en France, en raison de son utilisation récente dans l'insuffisance cardiaque, et de son association possible avec les bêtabloquants dans ses deux indications (angor et insuffisance cardiaque). Ce 3^{ème} suivi de pharmacovigilance du PROCORALAN® en France n'apportant pas d'éléments nouveaux en termes d'EI et ne permettant pas d'évoquer un mésusage significatif du produit dans notre pays, le rapporteur propose désormais de limiter ce suivi :

- Aux EI cardiaques, incluant les allongements de l'intervalle QT et les torsades de pointes ;
- Aux EI oculaires et visuels, afin d'identifier le devenir à long terme de ces effets indésirables ;
- Aux atteintes hépatiques, sans qu'objectivement un signal puisse être en l'état confirmé ;
- Aux confusions qui, au nombre de 5 dans ce bilan, méritent d'être suivies.

5-Discussion et conclusion du Comité technique de pharmacovigilance

Le Comité technique suit les recommandations du rapporteur concernant la limitation du suivi et recommande qu'il se limite désormais à l'analyse :

- Des EI cardiaques liés aux troubles de la repolarisation ventriculaire ;
- Des EI oculaires ;
- Des atteintes hépatiques graves ;
- Des confusions.

Le 4^{ème} suivi de pharmacovigilance de l'ivabradine sous sa forme allégée devra faire l'objet d'une présentation en Comité technique de pharmacovigilance idéalement au 1^{ème} semestre de l'année 2015.

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

Nom du dossier	Etude de cohorte sur le respect des conditions de prescription de la spécialité SORIATANE® (acitrétine)
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments anti-infectieux, en hépatogastrologie, en dermatologie, et des maladies métaboliques rares Direction de la Stratégie – Pôle Epidémiologie des produits de santé
Références documentaires	
Présentation de l'ANSM	
Présentation de l'étude sur le respect des conditions de prescription de SORIATANE®	
<p>L'acitrétine est un rétinoïde aromatique de synthèse de 2^{ème} génération qui a obtenu son AMM en France en 1988. Comme tous les rétinoïdes systémiques, l'acitrétine est un puissant tératogène. Un minimum de 2 mois est nécessaire pour l'élimination complète de l'acitrétine et de son métabolite. Cependant, en présence d'alcool, l'acitrétine se métabolise en étrétinate, qui s'accumule dans les tissus adipeux et possède ainsi une longue demi-vie d'élimination, justifiant une durée de contraception de 2 ans après l'arrêt du traitement.</p> <p>Chez les femmes en âge de procréer, le traitement par l'acitrétine ne peut être envisagé que sous certaines conditions de prescription et de délivrance (CPD). Ces conditions ont été renforcées en mars 2012 afin d'être harmonisées avec celles des autres rétinoïdes, par la mise en place notamment d'un programme de prévention des grossesses (PPG) obligatoire pour les professionnels de santé depuis octobre 2012.</p> <p>Le PPG en vigueur depuis octobre 2012 comprend un carnet-patient de liaison entre les différents intervenants : patiente, médecin, pharmacien.</p> <p>Afin de mesurer le niveau de suivi de ces recommandations, une étude de cohorte sur la base de données de l'Assurance Maladie à partir des données de remboursement des patientes en âge de procréer traitées par acitrétine a été mise en place. Les résultats de cette étude ont été présentés lors du Comité technique.</p> <p>Les mesures envisagées par l'ANSM sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une nouvelle campagne de communication par le Laboratoire pour sensibiliser à nouveau les professionnels de santé. - une information réalisée par l'ANSM sur son site Internet qui accompagnera la publication des résultats de l'étude. - de revoir les CPD : - de mettre en place un suivi national de pharmacovigilance. <p><u>Conclusion du Comité technique de pharmacovigilance</u></p> <p>Le Comité technique :</p> <ul style="list-style-type: none"> -se prononce en faveur d'une prescription initiale réservée aux Dermatologues. -n'est pas en faveur de la mise en place d'un suivi national de pharmacovigilance qui n'apporterait pas d'informations supplémentaires par rapport à l'étude présentée. -souhaite le renouvellement de cette étude afin de mesurer l'impact des actions mises en place. - propose de renforcer les exigences au moment de la dispensation par le pharmacien. <p>Ce dossier sera présenté à une prochaine commission de suivi du rapport bénéfice/risque.</p> <p>L'avis du Comité technique a été rendu à l'unanimité.</p>	

Questions diverses	Point sur les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) et entéropathies
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie
<p>Après la présentation au comité technique de février 2013 de quatre cas graves d'entéropathie sous olmésartan, dont 3 avec atrophie villositaire et 2 avec réadministration positive, par le CRPV de Bordeaux et de la diffusion en juillet 2013 d'une information de sécurité sur les entéropathies à l'olmésartan par la Food & Drug Administration (information relayée par l'ANSM), plusieurs CRPV ont souhaité que soit présenté au comité technique de septembre 2013 un bilan des cas français d'entéropathie sévère rapportés avec olmésartan et les autres sartans ainsi qu'une analyse des données de la littérature.</p>	
<p><u>Conclusion du Comité technique</u></p>	
<p>Le risque d'entéropathie doit être mentionné dans les rubriques 4.4 et 4.8 des RCP de toutes les spécialités contenant olmésartan quelle que soit la procédure d'enregistrement (procédure de reconnaissance mutuelle ou procédure nationale). Une lettre aux professionnels de santé doit être envoyée pour informer l'ensemble des prescripteurs sur ce risque. Un libellé particulier incitant les prescripteurs à la notification des cas impliquant les autres antagonistes de l'angiotensine II doit être inclus.</p>	
<p>Par ailleurs, le point d'information diffusé en juillet 2013 sur le site de l'ANSM doit être actualisé.</p>	
<p>Enfin, le comité technique de pharmacovigilance souhaite une demande une réévaluation du bénéfice-risque d'olmésartan.</p>	