

CT012018023  
Direction de la Surveillance  
M. Patrick Maison

## Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT 012018023

Séance du mardi 6 mars de 09h30 à 18h00 en salles 1 & 2

Nom des participants	Statut	Présent	Absent
Valérie GRAS	Suppléante	X	
Anais GAIFFE	Suppléante	X	
Ghada MIREMONT	Suppléante	X	
Dominique KOWALSKI	Membre	X	
Marion SASSIER	Suppléante	X	
Marie ZENUT	Membre	X	
Aurélie GRANDVUILLEMIN	Membre/Suppléante de la présidente	X	
Marion LEPELLEY	Suppléante	X	
Louise GABORIAU	Suppléante	X	
Hélène GENIAUX	Suppléante	X	
Thierry VIAL	Membre	X	
Anne DEFAULT	Suppléante	X	
Jean-Luc FAILLIE	Suppléant	X	
Mélissa YELEHE OKOUMA	Suppléante	X	
Gwenaëlle VEYRAC	Suppléante	X	
Fanny ROCHER	Suppléante	X	
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre/Présidente du CTPV	X	
Aurore MOREL	Suppléant	X	
Elisabeth POLARD	Suppléante	X	
Marine AROUX	Suppléante	X	
Florelle BELLET	Suppléante	X	
Martine TEBACHER-ALT	Membre	X	
Jean-Louis MONTASTRUC	Membre	X(TC)	
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	X	
Corinne SIMON	Suppléante	X	
Pirayeh DUFOUR-LAMARTINIE	Membre	X	
Sylvine PINEL	Suppléante	X	
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Membre	X	
Michel BIOUR	Membre	X	
Joëlle MICHOT	Suppléante	X	
Laurent CHOUCHANA	Suppléant	X	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
<b>DIRECTION GENERALE</b>			
<b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>			
Patrick MAISON	Directeur	X	
<b>Pôle Pilotage</b>			
Anne-Charlotte SAILLY	Chef de pôle	X	
Christine LAGUIDE	Attaché pilotage des réseaux	X	
Emilie ALLIEZ	Evaluateur coordonnateur de vigilance	X	
<b>Pôle Sécurisation</b>			
Claire FERARD	Chef de pôle	X	
Annabelle PAGE	Evaluateur	X	
<b>Pôle Gestion du signal</b>			
Mehdi BENKEBIL	Chef de Pôle	X	
Pascal AURICHE	Evaluateur		X
Irène BIDAULT	Evaluateur	X	
Marie-Laure VEYRIES	Référent scientifique Information	X	
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, TRANSPLANTATION, NEPHROLOGIE, Des PRODUITS DE THERAPIE CELLULAIRE, TISSUS ET PRODUITS SANGUINS LABILES</b>			
Lotfi BOUDALI	Directeur	X	
Gaëlle GUYADER	Directrice adjointe	X	
<b>Produits en Hématologie, Transplantation, Néphrologie, MDS</b>			
Peggy CHOCARNE	Evaluateur	X	
Violaine VERMILLARD	Evaluateur	X	
<b>Produits en Oncologie Solide</b>			
<b>Produits en Hémovigilance, PSL, Thérapie Cellulaire, Radiopharmaceutiques</b>			
Isabelle SAINT-MARIE	Chef d'équipe Produits		X
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE</b>			
Jean-Michel RACE	Directeur	X	
<b>Produits Cardiovasculaire, Thrombose, Métabolisme, Rhumatologie, Stomatologie</b>			
<b>Produits en Endocrinologie, Gynécologie, Urologie, CRL, Pneumologie, Allergologie</b>			
Isabelle YOLDJIAN	Chef d'équipe Produits		X
Benjamin BURRUS	Evaluateur		X

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Pauline DAYANI	Evaluateur	X	
Aude LE MONNIER	Evaluateur	X	
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS</b>			
<b>Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie</b>			
Carine CONDY	Evaluateur	X	
<b>Produits Antalgie, Anti –Inflammatoire non stéroïdiens, Ophtalmologie et médicaments de l'addiction au tabac</b>			
Sylvain GUEHO	Chef d'équipe Produits	X	
Sylvain PERRIOT	Evaluateur	X	
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES</b>			
<b>Produits en Virologie et Thérapie</b>			
Aurélié VITORES	Evaluateur	X	
<b>Produits Vaccins, Antifongiques et Antiparasitaire</b>			
Isabelle PARENT	Chef d'équipe Produits	X	
Alexis JACQUET	Evaluateur	X	
Ophélie BROCA	Evaluateur	X	
Cécile CHOQUET	Evaluateur	X	

## Sujets abordés

Avis EU  
nécessaire  
avant  
publication

### 1. Introduction

Déclaration des conflits d'intérêts

Pour adoption

### 2. Dossiers Produits – Substances (National)

2.1 Glivec® (imatinib mesylate)

2.2 Vaccins oraux à rotavirus (vivants) Rotarix® et Rotateq®

2.3 Actos® (pioglitazone) et Competact (pioglitazone+/- metformine)

2.4 Nexplanon® Implanon® (étonogestrel)

2.5 Gonadotrophines et Lupus Erythemateux Disséminé

2.6 Tasmar® (Tolcapone)

Pour avis

non

### 3. Tour de Table & questions diverses

## Déroulement de la séance

### Déclaration des conflits d'intérêts

Direction en charge du dossier

Direction de la Surveillance

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été déclarée, ni retenue au cours de la séance du Comité technique de pharmacovigilance du 6 mars 2018.

<b>Nom du dossier</b>	Suivi national de pharmacovigilance <u>de la spécialité Glivec® (imatinibmesylate)</u>
Direction en charge du dossier	Direction ONCOH
CRPV en charge du dossier	CRPV de Paris Fernand Widal

<b>Nom commercial</b>	Glivec®
<b>DCI</b>	Imatinib mesylate
<b>Forme pharmaceutique</b>	Comprimé pelliculé à 100 mg et 400 mg <i>A noter que les formes gélules 50 et 100mg ont également été autorisées mais ne sont pas (50mg) ou plus (100mg) commercialisées en France.</i>
<b>Classe pharmacologique</b>	Antinéoplasique, inhibiteur de protéine-tyrosine kinase, Code ATC : L01XE01
<b>Indications</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients adultes et enfants atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie (bcr-abl) positive (Ph+) nouvellement diagnostiquée lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée comme un traitement de première intention</li> <li>- Patients adultes et enfants atteints de LMC Ph+ en phase chronique après échec du traitement par l'interféron alpha, ou en phase accélérée ou en crise blastique</li> <li>- Patients adultes et enfants atteints de leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée en association avec la chimiothérapie blastique</li> <li>- Patients adultes atteints de LAL Ph+ réfractaire ou en rechute en monothérapie</li> <li>- Patients adultes atteints de syndromes myélodysplasiques/</li> </ul>

	<p>myéloprolifératifs (SMD/SMP) associés à des réarrangements du gène du PDGFR (platelet-derivedgrowth factor receptor)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients adultes atteints d'un syndrome hyperéosinophilique (SHE) à un stade avancé et/ou d'une leucémie chronique à éosinophiles (LCE) associés à un réarrangement du FIP1L1-PDGFR</li> <li>- Patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST - gastrointestinalstromaltumours) malignes Kit (CD 117) positives non résécables et/ou métastatiques</li> <li>- Traitement adjuvant des patients adultes présentant un risque significatif de rechute après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale GIST Kit (CD117) positive. Les patients qui présentent un faible ou très faible risque ne doivent pas être traités</li> <li>- Traitement des patients adultes atteints de dermatofibrosarcomeprotuberans (DFSP ou maladie de Darier-Ferrand) non résécable et patients adultes atteints de DFSP en rechute et/ou métastatique ne relevant pas d'un traitement</li> </ul>
<b>Condition de prescription et de délivrance</b>	Liste I - Médicament soumis à prescription initiale hospitalière de 6 mois. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en hématologie, en oncologie, en médecine interne ou en gastro-entérologie, ou aux médecins compétents en cancérologie
<b>Procédured'enregistrement</b>	Procédure centralisée Rapporteur: Espagne ; Co-Rapporteur: France
<b>Date d'obtention de l'AMM</b>	07/11/2001
<b>Date de commercialisation en France</b>	22/11/2004
<b>Titulaire de l'AMM</b>	Novartis Pharma S.A.S.
<b>Avis de la transparence</b>	Le service médical rendu par Glivec® reste important dans les indications de l'AMM (25/11/2015)

## 1- Introduction

Glivec® est un inhibiteur sélectif des tyrosines kinases en particulier de c-abl, bcr-abl, c-kit (CD117) et du récepteur PDGF. Il a obtenu la première AMM aux Etats-Unis le 10/05/2001 et en Europe le 07/11/2001. Il a permis une amélioration importante de la survie dans la LMC mais également dans d'autres indications. Les cancers secondaires font partie des risques potentiels importants dans le plan de gestion de risque (PGR) européen et font l'objet d'un suivi régulier. En 2005, les études de carcinogénicité chez le rat ont mis en évidence une augmentation significative de tumeurs bénignes et malignes des glandes prépucciales, clitoridiennes, du rein et des tumeurs bénignes de la vessie.

Ces données ont conduit à instaurer en décembre 2005 un suivi national de notifications de cancers observés chez les patients traités par Glivec® parallèlement au PGR européen.

Le CRPV de Paris Fernand Widral a présenté le second bilan du suivi de pharmacovigilance. La présentation du premier bilan ayant eu lieu au comité technique de pharmacovigilance d'avril 2011.

## 2- Méthode

Ce rapport couvre la période allant du 01/01/2011 au 31/12/2017. L'analyse concerne les cas enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance et les cas transmis par le laboratoire ainsi qu'une revue de la littérature. Les données d'exposition fournies par la firme ont été utilisées pour estimer le taux de notification spontanée.

## 3- Résultats

### - Données de la notification spontanée en France

L'analyse a porté sur 62 patients qui ont présenté 64 cancers. Tous les cas sont considérés comme graves. Il s'agit de 49 hommes et de 13 femmes avec une médiane d'âge de 69 ans (extrêmes : 35-84) majoritairement traités pour une leucémie myéloïde chronique. Le délai médian de survenue du cancer par rapport à l'initiation du traitement par Glivec® est de 87,5 mois (extrêmes : 2-168) et par rapport au diagnostic de la pathologie initiale est de 92 mois (extrêmes : 6-324). On note un ou plusieurs facteurs de risque chez 23 patients, 7 patients ont des antécédents personnels d'un ou de 2 cancers. L'information sur les facteurs de risque est manquante chez 35 patients. Les localisations les plus fréquentes sont : broncho-pulmonaires, prostate et vessie et voies urinaires essentiellement chez des patients présentant des facteurs de risque. Onze patients sont décédés de leur cancer.

Une synthèse des localisations des cancers depuis le début du suivi est présentée dans le tableau ci-dessous.

	2003-2010	2011-2017	2003-2017
Cancer	N	N	N (%)
Prostate	19	9	28 (18.06)
Poumon/ plèvre	(5/4)	10	19 (12.26)
Sein	9	5	14 (9.03)
Hémopathiemalignes	8	6	14 (9.03)
Vessie, voiesurinaires	4	9	13 (8.39)
Peau en dehors du mélanome	6	6	12 (7.74)
Colorectal	7	2	9 (5.81)
Organes génitaux	6	2	8 (5.16)
Pancréas	3	4	7 (4.52)
Mélanome	5	1	6 (3.87)
Cavité orale, pharynx	4	1	5 (3.23)
Rein	2	2	4 (2.58)
Autres *	9	7	16 (10.3)
<b>Total</b>	<b>91</b>	<b>64</b>	<b>155 (100)</b>

*\*2003-2010 : épidermoïde de primitif inconnu, voies biliaires, oesophage, estomac, thyroïde, cordes vocales, cancer indifférencié, tumeur desmoïde, tumeur neuroendocrine*

*2011-2017 : voies lacrymales, foie, voies biliaires, angiosarcome, larynx, adénocarcinome métastatique, lymphangite carcinomateuse*

Une diminution des notifications est constatée en comparaison à la période précédente.

- Autres données

Les données de la littérature sont discordantes quant à la survenue de second cancer chez les patients traités par l'imatinib. Certains auteurs rapportent une incidence élevée alors que d'autres concluent à une incidence identique voire diminuée par rapport à la population générale. Les caractéristiques des patients inclus sont hétérogènes d'une étude à l'autre. Les auteurs s'accordent à dire que l'évaluation du risque de cancer secondaire est complexe : de grandes cohortes de patients, un suivi à long terme, une collecte de données précises et complètes et une population de référence appropriée seraient nécessaires pour une estimation du risque. La plupart des auteurs soulignent l'intérêt des registres épidémiologiques afin d'évaluer l'incidence des cancers ainsi que leur mortalité. Par ailleurs, plusieurs études montrent une augmentation du risque de cancer chez les patients présentant une LMC ou un GIST, indépendamment du traitement.

Les cancers secondaires chez les patients traités par Glivec® font l'objet d'un suivi annuel en parallèle des rapports périodiques de sécurité (PSUR) au niveau européen. Les données internationales (essais cliniques et notifications spontanées) ne montrent pas d'augmentation significative de cancers observés chez les patients traités par rapport à la population générale.

#### 4- Conclusion et propositions du Rapporteur

Ce deuxième rapport ne met pas en évidence de signal montrant un risque élevé de cancer chez les patients traités par Glivec® par rapport à la population générale, sur la base de notifications spontanées. Les données de la littérature sont discordantes quant à la survenue de second cancer chez les patients traités par Glivec®. Par ailleurs ce risque fait l'objet d'une surveillance annuelle au sein de l'Europe depuis 2004. A ce jour, dans ces rapports annuels, il n'a pas été observé d'augmentation d'incidence de second cancer chez les patients traités par Glivec®. Seules les études épidémiologiques à partir des registres pourraient permettre d'évaluer ce risque.

Le CRPV rapporteur propose la clôture de ce suivi national de pharmacovigilance tout en maintenant la poursuite de la surveillance dans le cadre de la pharmacovigilance classique basée sur la notification spontanée

#### 5- Discussion et conclusion du Comité technique de Pharmacovigilance

Suite à la présentation des résultats de ce second bilan du suivi national, le CTPV s'est interrogé sur la nécessité de maintenir ce suivi en l'état, de l'adapter ou de le clôturer.

Il a été considéré par un membre du CTPV qu'il convenait de rester particulièrement prudent concernant ce risque et que le suivi national devait être donc être maintenu selon des modalités à définir. Il a cependant été souligné par d'autres membres que l'analyse des cas issus de la notification spontanée en France ne semblait pas être le moyen le mieux adapté pour évaluer ce risque potentiel et qu'une approche pharmaco-épidémiologique complémentaire serait plus appropriée. Il a été rappelé que ce risque reste particulièrement surveillé au niveau européen via des rapports annuels et que la France est co-rapporteur

Compte tenu de la surveillance réalisée au niveau européen et de l'apport limité de la notification spontanée dans l'évaluation de ce risque, les membres du CTPV se sont prononcés à l'unanimité moins 1 abstention pour la clôture du suivi national de pharmacovigilance de Glivec®.



Il est rappelé que la clôture de ce suivi national n'empêche pas la poursuite de la surveillance de ce médicament dans le cadre de la pharmacovigilance classique basée sur la notification spontanée.

<b>Nom du dossier</b>	<b>Suivi national de pharmacovigilance des vaccins ROTARIX® et ROTATEQ® : Actualisation des données de pharmacovigilance concernant le ROTARIX® sur la période 01 Novembre 2014 – 30 Avril 2017</b>
Direction en charge du dossier	Direction INFHEP
CRPV en charge du dossier	CRPV de Tours

Références documentaires

Rapport et présentation du CRPV de Tours

**Suivi national de pharmacovigilance des vaccins ROTARIX® et ROTATEQ® : Actualisation des données de pharmacovigilance concernant le ROTARIX® sur la période 01 Novembre 2014 – 30 Avril 2017**

<b>Nom commercial</b>	<b>Rotarix®</b>	<b>Rotateq®</b>
<b>DCI</b>	Rotavirus, virus vivant atténué	Rotavirus, virus pentavalent vivant atténué
<b>Forme pharmaceutique</b>	suspension buvable en applicateur prérempli pour administration orale	solution buvable
<b>Classe pharmacologique</b>	Vaccins	vaccins
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Procédure centralisée	Procédure centralisée
<b>Titulaire de l'AMM</b>	Laboratoires GlaxoSmithKline	Laboratoires Sanofi Pasteur Europe

## 1. Introduction

En France, deux vaccins vivants sont indiqués dans la prévention des infections à rotavirus : Rotarix® et Rotateq®, disponibles respectivement depuis 2006 et 2007. Dans son avis du 29 novembre 2013, le Haut Conseil de Santé publique (HCSP) recommande la vaccination contre les rotavirus, des nourrissons âgés de moins de 6 mois. En raison de la notification de cas d'invaginations intestinales aiguës d'évolution défavorable (décès, résections intestinales), le HCSP suspend cette recommandation vaccinale en date du 21 avril 2015.

Le Comité Technique de Pharmacovigilance a pris connaissance de la mise à jour du bilan des données de pharmacovigilance (présenté une première fois lors du comité technique de décembre 2014) recueillies par le réseau national des CRPV et par les laboratoires GlaxoSmithKline et Sanofi Pasteur Europe depuis le 1<sup>er</sup> Novembre 2014 jusqu'au 30 avril 2017 dans le cadre du suivi national des effets indésirables (EI) initié par l'ANSM en janvier 2012 et confié au CRPV de Tours.

## 2. Bilan national des données de pharmacovigilance des vaccins contre les infections à rotavirus rapportées depuis 1er Novembre 2014 jusqu'au 30 Avril 2017.

### 2.1-Rotarix®

Un total de 78 effets indésirables (EI), dont 38 EI graves (48.7%).. Les EI recueillis sont principalement digestifs (72%) dont sept cas d'invaginations intestinales aiguës (IIA). Cinq de ces 7 cas, tous d'évolution favorable, sont survenus dans le mois suivant la vaccination. Parmi les autres EI digestifs figurent 20 cas de gastroentérites et diarrhées, dont 6 graves : 2 diarrhées chroniques prolongées à rotavirus (génotype vaccinal confirmé chez des enfants porteurs d'un déficit immunitaire complexe sévère non connu) et 4 gastroentérites.

#### Répartition des EI de Rotarix® en fonction du type et de la gravité

	<b>EI graves</b>	<b>EI non graves</b>	<b>Total</b>
EI digestifs	25 (63%)	31 (77%)	56 (72%)
EI cutanés	2 (5%)	4 (10%)	6 (8%)
Malaises/fausse route	1 (2%)	0	1 (1%)
Autres EI	4 (10%)	5 (13%)	9 (11%)
Inefficacité	5 (13%)	0	0
<i>Erreurs médicamenteuses</i>	2	2	4
	<b>38</b>	<b>40</b>	<b>78</b>

Parmi les EI non digestifs graves d'intérêt particulier, ont été rapportés : 1 urticaire et 1 épisode de malaise à type d'hypotonie. A noter et 4 cas d'erreur d'administration (injections par voie intramusculaire).

### 2.2-Rotateq®

Un total de 34 EI, dont 15 graves (44.1%), a été rapporté.. Les EI recueillis sont principalement digestifs (68%) dont quatre cas d'invaginations intestinales aiguës (IIA). Deux de ces 4 cas, tous d'évolution favorable, sont survenus dans le mois suivant la vaccination. A noter également 10 cas de gastroentérites ou diarrhées dont 3 graves (2 gastroentérites à rotavirus et 1 diarrhée prolongée).

#### Répartition des EI de Rotateq® en fonction du type et de la gravité

	<b>EI graves</b>	<b>EI non graves</b>	<b>Total</b>
EI digestifs	9 (60%)	14 (74%)	23 (68%)
Autres EI	3 (20%)	2 (10%)	5 (15%)
Malaises/fausse route	2 (13%)	1 (5%)	3 (10%)
EI cutanés	0	2 (10%)	2 (6%)
Inefficacité	1 (7%)	0	1 (3%)
	<b>15</b>	<b>19</b>	<b>34</b>

Parmi les EI non digestifs graves d'intérêt particulier ont été rapportés : 1 cas de mort subite du nourrisson jugé non imputable à la vaccination, 1 cas de malaise, hypotonie et vomissements et 1 cas d'anémie hémolytique.

### 3. Discussion

L'analyse des données nationales de pharmacovigilance rapportées entre le 1<sup>er</sup> novembre 2014 et le 30 avril 2017 par le CRPV de Tours montre :

- Une stabilité du taux de notifications des EI graves et non graves par rapport au précédent rapport.. Les EI digestifs prédominent et représentent 60% de la totalité des EI graves.
- Un taux de notification des IIA survenant dans les 30 jours de la vaccination également identique au suivi précédent et qui reste similaire pour les deux vaccins.. A noter que les sept cas d'IIA notifiés durant la période à risque considérée, tous d'évolution favorable, ont fait l'objet d'un délai d'hospitalisation précoce (0 à 2 jours) dès l'apparition des premiers signes cliniques.
- Des cas d'urticaire avec Rotarix, pour lesquels la chronologie est en faveur de son rôle, alors que cet effet n'est pas listé.
- Des cas graves de gastroentérite à rotavirus et de diarrhée sévère dans la semaine suivant la vaccination même en l'absence de déficit immunitaire.
- Le risque de malaises, apnées et fausses routes au moment de l'administration avait été mis en évidence lors du suivi précédent.
- le signalement de cas d'erreur de voie d'administration avec Rotarix, (voie IM au lieu de *per os*) qui pourrait nécessiter une information des professionnels sur les modalités d'administration permettant de minimiser ce risque.
- L'ajout du risque d'urticaire pour Rotarix<sup>®</sup> et de gastroentérite, même en l'absence de déficit immunocombiné sévère pour les deux vaccins, est à envisager.
- L'ajout d'une contre-indication provisoire pour les nourrissons susceptibles d'être porteurs déficit immunitaire acquis en raison d'une exposition à un traitement immunosuppresseur maternel pendant la grossesse.

### 4. Conclusion et perspectives

Compte-tenu des données issues du suivi national de pharmacovigilance, les membres du Comité Technique de Pharmacovigilance ont adopté à l'unanimité les conclusions suivantes :

- La proposition d'ajouter :
  - en section 4.8« Effets indésirables » du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de Rotarix<sup>®</sup> les effets indésirables suivant : urticaire et gastroentérite (même sans

déficit immunitaire) ;

- en section 4.8 « Effets indésirables » du RCP de Rotateq® : gastroentérite (même sans déficit immunitaire).
- en section 4.3 « Contre-indications » du RCP des deux vaccins, une contre-indication provisoire pour les nourrissons susceptibles d'être porteurs déficit immunitaire acquis en raison d'une exposition à un traitement immunosuppresseur maternel pendant la grossesse.

Ces trois propositions seront adressées aux pays rapporteurs européens pour ces 2 vaccins afin que des modifications de l'information soient envisagées.

- Le CTPV préconise qu'une information soit transmise aux professionnels de santé et aux familles au sujet :
  - du risque de malaise, apnées et fausses routes liés aux modalités d'administration *per os* ;
  - de la voie d'administration orale des vaccins indiqués dans la prévention des infections à rotavirus ;
  - de la gravité des IIA en insistant sur la nécessité absolue de rappeler les signes cliniques d'appel de cette pathologie afin de permettre un diagnostic et une prise en charge précoces, ce qui en améliore le pronostic.
- La poursuite du suivi national de pharmacovigilance des vaccins indiqués dans la prévention des infections à rotavirus (Rotarix et Rotateq).

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

Nom du dossier	Suivi national de PV de la spécialité Actos® (pioglitazone) et Competact (pioglitazone +/- metformine)
Direction en charge du dossier	Direction CARDIO
CRPV en charge du dossier	CRPV de Montpellier
	<b>Pioglitazone</b>
<b>Nom commercial</b>	Actos® Competact® (en asso avec metformine 850 mg)
<b>DCI</b>	Pioglitazone +/- metformine
<b>Forme pharmaceutique et dosage</b>	15 mg, 30 mg pour Actos® (45 mg non commercialisé en France) 15 mg pour Competact®

<b>Classe pharmacologique</b>	Traitement du Diabète de type 2 Code ATCA10BG03
<b>Indication(s)</b>	Traitement du patient diabétique de type II
<b>Condition de prescription et de délivrance (France)</b>	Suspension en France 11/07/2011 (Commission AMM 09/06/2011) B/R maintenu favorable par EMA
<b>Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)</b>	AMM centralisée Rapporteur Irlande et co-rapporteur Portugal
<b>Titulaire d'AMM / Exploitant</b>	Takeda
<b>Date d'obtention de l'AMM</b>	EMA Actos® : 13/10/2000 Competact® : 28/07/2006
<b>Date de commercialisation en France</b>	2002 – 07/2011

D'après le résumé des caractéristiques du produit (RCP), la pioglitazone (PIO) est une thiazolidinedione (ou « glitazone »), agoniste « sélectif » des PPAR  $\gamma$  (peroxisomalproliferatoractivatedreceptor). La PIO a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne en 2000 via une procédure centralisée avec l'Irlande comme Etat membre rapporteur et le Portugal comme Etat membre co-rapporteur.

Son indication est le traitement du diabète de type 2, en monothérapie en cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine, en bithérapie avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou en association avec l'insuline.

La pioglitazone n'est plus commercialisée en France dans l'indication diabète de type 2 depuis le 9 juin 2011 suite à la mise en évidence d'un risque associé de cancer de la vessie.

Sur la période 2002 à 2017, 114 cas de cancer de la vessie ont été notifiés en France, dont la moitié a été rapportée par le laboratoire. Cette population est constituée de 88% d'hommes, d'âge moyen de 68 ans, 52% présentaient une exposition au tabac, et 17% ont eu un délai d'apparition inférieur à 1 an. Trois cas de cancer du rein, ainsi que 3 cas de cancer de la prostate ont été retrouvés notifiés en France. Aucun autre nouveau signal depuis 2011 n'a été identifié.

A l'unanimité, la clôture du suivi national des spécialités à base de pioglitazone a été votée.

**Nom du dossier**

Direction en charge du dossier Direction CARDIO

CRPV en charge du dossier CRPV de Tours

**Suivi national de pharmacovigilance Implanon®/Nexplanon®**

Rapport du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV de Tours)

Nom commercial	Nexplanon®	Implanon®
DCI	étonogestrel	étonogestrel
Excipient(s) à effet notoire <i>(si nécessaire)</i>	sulfate de baryum (15 mg), copolymère éthylène/acétate de vinyle, stéarate de magnésium	copolymère éthylène/acétate de vinyle, stéarate de magnésium
Forme pharmaceutique et dosage	implant de 68 mg	implant de 68 mg
Classe pharmacologique	contraceptif progestatif	contraceptif progestatif
Indication(s)	contraception (chez la femme de 18 à 40 ans).	contraception (chez la femme de 18 à 40 ans).
Procédure d'enregistrement	Procédure de reconnaissance mutuelle, Pays-Bas rapporteur	Procédure de reconnaissance mutuelle, Pays-Bas rapporteur
Titulaire d'AMM / Exploitant	MSD France	Organon
Date d'obtention de l'AMM		mai 1999
Date de commercialisation en France	janvier 2011	de mai 2001 à décembre 2010
Pays commercialisant la (les) spécialité(s)	96 pays	57 pays

**1- Introduction**

Implanon®, commercialisé en France depuis 2001, est un implant contraceptif contenant de l'étonogestrel. Le suivi national de Pharmacovigilance d'Implanon® a été mis en place en 2002, en raison de la notification de grossesses. En 2012, il a été décidé de le réactiver et de l'élargir en raison de la commercialisation de Nexplanon® (variation de type II d'Implanon®) et du signalement de deux

cas de réactions allergiques, d'une grossesse par inefficacité et d'un cas de retrait fastidieux. L'objectif était d'estimer si l'incidence des problèmes liés à la pose et au retrait de l'implant et des grossesses avait diminué et de vérifier que le profil des effets indésirables était en accord avec les données du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Il avait alors été proposé de mieux préciser le risque d'interaction avec les inducteurs enzymatiques, les conditions d'asepsie rigoureuses nécessaires à la pose, et d'ajouter le risque d'eczéma localisé ou généralisé, de complications infectieuses (lymphangite, dermo-hypodermite et cellulite) et de thrombose veineuse superficielle au site de l'implant. Une modification de la rubrique « pharmacodynamie » afin d'enlever l'indice de Pearl à 0 et d'ajouter le risque de grossesse éventuel nous paraissait également souhaitable ainsi qu'un bilan précis du suivi des grossesses exposées. A la suite, le risque d'interaction a été mieux précisé dans le RCP mais l'indice de Pearl est toujours à 0. En 2017, il a été décidé en accord avec l'ANSM, de faire un nouveau bilan, mais de limiter le suivi aux cas de grossesses et aux cas d'interaction en vue d'envisager la clôture du suivi.

## **2- Méthode**

Le suivi a porté sur les cas de grossesses et d'interactions notifiées en France entre le 01 janvier 2013 (fin du suivi précédent) et le 31 juillet 2017 au laboratoire ou à l'ANSM.

Les données suivantes ont également été demandées au laboratoire MSD : les ventes et expositions en France ainsi que le suivi des grossesses qui avaient été notifiées dans le suivi précédent.

Le dernier rapport de sécurité européen a été fourni (PSUSA etonogestrel datant de 2016).

Le Guichet Erreur médicamenteuse de l'ANSM a été sollicité afin de fournir les cas d'erreurs déclarés à l'ANSM pour la période de suivi.

## **3- Résultats et Discussion**

L'analyse porte sur 405 cas, dont 362 (89%) notifiés à la firme, 37 (9%) aux CRPV et 6 (2%) au guichet Erreurs médicamenteuses de l'ANSM. Il s'agissait de 375 grossesses sans interaction et de 30 interactions ayant conduit à une grossesse (n=28) ou à des saignements vaginaux (n=2). Les déclarations émanent de patientes dans 25% des cas.

L'incidence des grossesses confirmées, par inefficacité (n=211) est moins élevée que lors du suivi précédent, la diminution portant sur les grossesses par « inefficacité vraie » et sur les grossesses par « inefficacité de la technique ». Les grossesses liées à une interaction (7%) ont une incidence stable. A noter que l'incidence des grossesses suite à la pose chez une femme déjà enceinte (12%) est aussi stable. Le RCP indique toujours à la rubrique pharmacodynamie un indice de Pearl de 0, ce qui mériterait d'être modifié afin que les femmes soient mieux informées du risque éventuel de grossesse.

## **4- Conclusions et propositions du rapporteur**

L'incidence des grossesses par inefficacité de la technique n'est pas nulle, mais elle a nettement diminué, ce qui s'explique probablement par les modifications du dispositif d'insertion. En revanche, ce 3<sup>ème</sup> suivi confirme, comme les précédents, l'existence de grossesses par inefficacité du principe actif. Afin de délivrer une information conforme à la réalité aux utilisatrices de cette méthode, il est indispensable que le RCP mentionne à la rubrique « pharmacodynamie », qu'il persiste un très faible risque de grossesse et que l'indice de Pearl n'est pas de 0. Il persiste aussi des grossesses secondaires à une interaction avec un inducteur enzymatique. La rubrique « Interactions » doit être améliorée afin de mieux décrire le risque de perte d'efficacité avec les inducteurs enzymatiques et il paraît légitime

sur la base des cas rapportés et des données de la littérature de solliciter le groupe de travail interaction de l'ANSM afin d'évaluer si l'ajout de la lamotrigine et du modafinil est pertinente. Enfin, certaines interactions avec des inducteurs figurent dans le Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM mais sont absentes du RCP (l'aprèritant et le perampanel). Le rapporteur propose donc de poursuivre le suivi en se limitant aux grossesses secondaires aux interactions.

#### 5- Discussion du Comité technique de pharmacovigilance

Nexplanon® est enregistré en procédure de reconnaissance mutuelle avec les Pays-Bas comme rapporteur. Une sollicitation du laboratoire pour déposer une variation visant à modifier des RCP ne peut se faire sans l'informer au préalable.

La cellule interaction a été saisie concernant les interactions observées entre Nexplanon® et la lamotrigine et le modafinil. Concernant la lamotrigine, une modification du Thésaurus est prévue pour ajouter l'effet de la lamotrigine sur l'augmentation de la clairance des contraceptifs hormonaux et le risque d'inefficacité (sachant que cette interaction figure déjà dans le RCP de Lamictal®). Pour le modafinil, il n'y a pas eu à l'heure actuelle de publication faisant état d'un effet du modafinil sur les concentrations des progestatifs. Seule l'interaction entre l'éthinylestradiol et le modafinil a été étudiée et une diminution des concentrations plasmatiques a été observée pouvant conduire à une inefficacité. Le seul cas d'interaction modafinil/Nexplanon® présenté dans ce suivi rapportait des saignements vaginaux qui peuvent être expliqués par Nexplanon® également. D'autre part, la méthode de contraception utilisée après le retrait de Nexplanon® n'est pas précisée (relais par une méthode non hormonale ?). Au total, ce cas n'est pas suffisant pour ajouter cette interaction.

#### 6- Conclusions du Comité technique de pharmacovigilance

L'ANSM enverra un courrier au rapporteur européen afin de l'informer des différents résultats de ce suivi national et de l'intention de l'ANSM de saisir le laboratoire titulaire MSD afin que le RCP soit modifié en conséquence. Le laboratoire devra donc déposer une variation pour ajouter les informations suivantes :

- ajout de nouvelles interactions (Perampanel, aprèritant et lamotrigine) en rubrique 4.5 ;
- supprimer l'indice de Pearl de 0 dans le RCP qui induit en erreur le prescripteur alors que des grossesses sont observées en post-marketing.

Aucune opposition n'a été émise contre les propositions du rapporteur. L'ANSM se rapprochera de celui-ci afin de rédiger le commentaire destiné au rapporteur européen. Le suivi se poursuit donc sur la problématique particulière des grossesses

Nom du dossier	Point sur les cas de lupus sous gonadotrophines
Direction en charge du dossier	Direction CARDIO
CRPV en charge du dossier	CRPV de Toulouse (rapporteur)

#### Point sur les cas de lupus sous gonadotrophines

Rapport du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV de Toulouse)

##### 1- Introduction

Suite à la remontée d'un cas de rechute du Lupus Erythémateux Disséminé (LED) sous follitropine alfa (Gonal F®) au CRPV de Toulouse en 2016, un point a été demandé sur les notifications de lupus



érythémateux avec toutes les spécialités à base de gonatrophine.

Les gonadotrophines sont utilisées dans différents protocoles d'assistance médicale à la procréation (AMP). Elles ont pour but de stimuler la croissance des follicules et permettre leur maturation. Ces protocoles prévoient en général une administration d'analogues de la GnRH (agonistes ou antagonistes) permettant de bloquer l'axe hypothalamo-hypophysaire pour éviter les pic précoces de LH et donc d'ovulation précoces.

Les principaux risques associés avec les protocoles associant analogues de GnRH et gonadotrophines sont les syndromes d'hyperstimulation ovarienne (SHO) qui, dans des cas sévères mais très rares, peuvent s'accompagner de complications à type de torsion ovarienne ou d'événements thromboemboliques tels qu'une embolie pulmonaire, un accident ischémique ou un infarctus du myocarde.

## 2- Méthode

Une recherche a été réalisée sur 3 bases de données (Base Nationale de Pharmacovigilance, Eudravigilance et Vigilyze).

Les spécialités recherchées étaient : les gonadotrophines ainsi que les analogues GnRH, utilisés de manière concomitante dans les protocoles. La liste des spécialités est la suivante :

- *Gonadotrophines recombinantes* : Chorioniques : Ovitrelle® ; FSH Corifollitropine alfa : Elonva® ; Follitropine : Gonal F®, Ovaleap®, Bemfola® (follitropinealpfa) et Puregon® (follitropine beta) ; FSH-LH (follitropine+lutropine) : Pergoveris® ; LH (lutropine) : Luveris®.
- *Analogues de la GnRH* : Agonistes : nafaréline (Synarel®) en pulvérisation nasale, la triptoréline (Décapeptyl®); Antagonistes : cetrotide (Cetrorelix®), Ganirelix (Orgalutran®).
- *Clomifène*

Les termes suivants ont été recherchés : lupus érythémateux disséminé, lupus érythémateux d'origine médicamenteuse avec élargissement à l'arthrite lupique et arthrite du LE.

## 3- Résultats et Discussion

Dans la BNPV, 2 cas ont été identifiés. Le premier concerne une poussée lupique chez une femme de 39 ans qui était traitée au long cours par Plaquenil® et Imurel® pour un LED diagnostiqué en 2000 et qui avait reçu 2 cures de Gonal-F® dans le cadre d'une AMP. Le deuxième cas concerne une femme de 24 ans sans antécédents particuliers qui a présenté pendant un traitement par Gonal-F® un épanchement péritonéal, œdème des membres inférieurs et du visage, hémolyse et protéinurie. Les explorations concluent à une glomérulopathie lupique et un LED.

Par ailleurs, on peut souligner un cas de poussée d'arthrite chez une patiente de 27 ans avec suspicion de syndrome lupique avec Puregon®, un cas de poussée de LED sous clomifène chez une femme de 34 ans et un autre cas témoignant d'une rechute de la maladie immunologique (rectocolite) chez une femme de 38 ans traitée par Gonal-F®.

Dans la littérature, on retrouve des éléments en faveur d'un lien entre dans le LED et les traitements hormonaux. L'estrogène agit via 2 récepteurs, ER alpha et ER beta, largement distribués au niveau du système immunitaire. Les données humaines suggèrent que l'expression intracellulaire des récepteurs ER beta est réduite chez les patientes atteintes de LED, or ces derniers peuvent avoir un effet immunosuppresseur.

Quelques cas de LED sont rapportés dans la littérature chez des patientes avec un antécédent de LED ou ayant déclenché un LED *de novo* dans le cadre de traitement d'induction de l'ovulation. Une revue

récente de cas publiées, concernant des poussées lupiques chez des femmes ayant un LED et traitées dans le cadre d'une stimulation ovarienne, a mis en évidence une fréquence de survenue de poussée lupique de l'ordre de 8 à 30% selon les séries (Orquevaux et al, 2015). Deux études pharmacoépidémiologiques (cas / témoins) ont été publiées mais ne mettent pas en évidence une augmentation significative du risque de LED chez les patientes avec un antécédent de LED.

#### **4- Conclusions et propositions du rapporteur**

Les déclarations spontanées de rechute ou poussée lupique chez les patientes avec un contexte de LED sous gonadotrophines restent rares. Néanmoins, sur le plan pharmacologique et compte tenu des effets de l'estradiol, le lien entre l'exposition à l'estradiol à haute dose et la rechute de LED ne peut pas être exclu chez les patientes à risque. Par ailleurs, des données cliniques issues des études avec de petits échantillons suggèrent la possibilité d'aggravation de LED avec néanmoins des résultats non significatifs dans les études cas-témoin. Une mise à jour du RCP peut être utile, mais une interrogation des bases de données des laboratoires ou des rapports périodiques de sécurité (PSUR) (la majorité ayant une AMM européenne) s'avère nécessaire. Enfin, se pose la question de la procédure, compte tenu de l'existence de différentes spécialités et leur statut d'AMM européenne.

#### **5- Discussion du Comité technique de pharmacovigilance**

L'ANSM a fourni les informations supplémentaires concernant les cas laboratoire : Il n'y a pas eu de cas récents publiés dans les derniers PSUR évalués au plan européen (Follitropine alpha, triptoreline, follitropine beta, corifollitropine). Dans Eudravigilance, on retrouve deux cas français supplémentaires de LED sous gonadotrophines ou follitropine ou clomifène. Un concerne une poussée lupique cutanée chez une femme de 33 ans traitée par Gonal-F® pour induction de l'ovulation qui avait présenté un an auparavant une poussée lupique dans un contexte similaire. Cette patiente avait été traitée par un estrogène et une association estro-progestative avant les injections de Gonal-F®. L'autre cas concerne une première poussée de LED chez une fillette de 7 ans traitée par Décapeptyl® pour puberté précoce. Au total moins de 20 cas sont rapportés en dans Eudravigilance et le diagnostic de LED n'est pas toujours confirmé.

Toutes les spécialités sont représentées. L'incidence de notification reste très faible mais la sous-notification doit être prise en compte.

Dans la littérature, une étude de cohorte rétrospective sur 37 patientes atteintes de LED et/ou syndrome des anti-phospholipides, ayant bénéficié de fécondations in vitro pour le traitement d'infertilité en utilisant les agonistes et antagonistes de la GnRH a permis d'observer 4 poussées lupiques et 3 accidents thromboemboliques (hors syndrome d'hyperstimulation ovarienne) (Orquevaux et al, 2017). Toutes les complications ont été rapportées avec les protocoles utilisant des agonistes GnRH. Une méta-analyse Cochrane publiée en 2011 retrouve également que les protocoles antagonistes GnRH sont moins sujets à complications, en particulier SHO, que les protocoles agonistes (Al-Inany et al, 2011).

Malgré les cas retrouvés dans la littérature et les bases de pharmacovigilance et la présence un mécanisme biologique possible, le niveau de preuve reste assez faible pour envisager une modification des RCP. En effet, il faut noter que dans de nombreux protocoles de stimulation ovarienne, un estrogène, ou une pilule oestroprogestative, sont associés avant les injections de gonadotrophines. Or ces substances sont connues pour exacerber les lupus. D'autre part, une poussée lupique spontanée peut survenir chez des femmes atteinte de LED en dehors de toute stimulation. L'absence de

comparaison entre les incidences de poussées chez les femmes avec un LED traitées ou non par gonadotrophines manquent.

Il faut également tenir compte de la difficulté réglementaire, puisque la plupart des spécialités indiquées dans l'induction de l'ovulation sont enregistrées en procédure centralisée et qu'il n'est pas possible de saisir les laboratoires sans une procédure européenne. Une procédure de signal risquerait de ne pas être validée au plan européen compte-tenu du peu de données.

L'ouverture d'une enquête ne permettra pas d'avoir plus d'information compte-tenu du faible nombre de cas. Une étude épidémiologique permettrait de répondre à ces questions mais sa faisabilité n'a pas été étudiée.

Pour l'instant un suivi des cas rapportés en routine (via les cas marquants) est suggéré jusqu'aux prochains PSUR qui seront évalués à partir de 2019 pour la plupart des spécialités. Une relecture des cas par un interniste a été également suggérée afin que la lumière soit faite sur le rôle de la stimulation ovarienne dans la survenue du lupus.

## 6- Conclusions du Comité technique de pharmacovigilance

Une relecture des cas par un interniste a été demandée. Les CRPV se rapprocheront de l'ANSM pour proposer des spécialistes. Un suivi de routine des cas est suggéré avec une remontée via les cas marquant si d'autres cas venaient à survenir. Une attention particulière sera portée aux prochains PSUR (2019) pour voir si des cas ont été remontés et un commentaire pour une revue des cas sera fait le cas échéant.

Nom du dossier		Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité Tasmar® (Tolcapone)	
Dossier thématique		<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (National)		<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (Europe)		<input checked="" type="checkbox"/>	
Numéro de dossier NL		NL22015	
Direction en charge du dossier		Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants	
CRPV en charge du dossier		CRPV de Nice	
<b>Critères de passage</b>			
Analyse des données de sécurité			
1 <sup>er</sup> rapport			
<b>Références documentaires</b>			
Présentation et rapport d'expertise du CRPV			
<b>Suivi national de pharmacovigilance</b>			
<b>Nom commercial</b>	Tasmar®		
<b>DCI</b>	Tolcapone		

<b>Forme pharmaceutique</b>	comprimé
<b>Classe pharmacologique</b>	<b>Autres agents dopaminergiques (Inhibiteur de la COMT) classe ATC: N04BX01</b>
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Procédure centralisée
<b>Date d'AMM</b>	1997
<b>Date de commercialisation</b>	01/10/2005
<b>Titulaire de l'AMM</b>	MEDA AB
<b>Indication</b>	Tasmar est indiqué en association à la lévodopa/bensérazide ou à la lévodopa/carbidopa dans le traitement de la maladie de Parkinson idiopathique avec des fluctuations motrices répondant à la lévodopa, et qui n'ont pas répondu ou ont été intolérants à d'autres inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase(COMT).

### **1-Introduction**

Tasmar® (tolcapone) a obtenu une AMM européenne 1997 en procédure centralisée dans le traitement de la Maladie de Parkinson (MP). Son AMM a été suspendue en 1998 pour risque de toxicité hépatique et de syndrome malin des neuroleptiques, avant d'être remis à disposition en 2004 avec une indication restreinte, un plan de minimisation des risques et un suivi national de pharmacovigilance. Ce rapport présente une synthèse des données actualisées de pharmacovigilance du 01/02/2006 au 31/12/2017.

### **2-Méthode**

Les données de pharmacovigilance évaluées sont issues d'une analyse de la littérature, des données du dernier rapport périodique de sécurité (PSUR), des notifications enregistrées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), des cas marquants et des notifications transmises par le Laboratoire (graves et non graves) entre le 01/02/2006 au 31/12/2017. Les notifications « doublons » entre les cas des CRPV et celles du laboratoire ont été recherchées et retirées de l'évaluation.

### **3-Résultats et discussion**

Au 31/12/2017, 13 cas sont rapportés dans la BNPV et 19 cas sont rapportés au laboratoire ; le nombre total de cas rapporté dans ce suivi national est de 23 dont 17 cas graves et 6 non graves.

Le profil de pharmacovigilance de la tolcapone (Tasmar®) qui ressort des données de ce suivi national est globalement superposable aux informations déjà connues et il ne ressort pas de signal majeur avec, pour l'essentiel :

- Des effets psychiatriques attendus : troubles compulsifs, du comportement, hallucinations
- Des effets indésirables neurologiques, essentiellement des dyskinésies en lien avec le traitement antiparkinsonien global du patient. Aucun cas de syndrome malin des neuroleptiques n'a été rapporté dans ce suivi national.
- Des troubles gastro-intestinaux essentiellement fonctionnels également attendus : douleurs abdominales, diarrhées, nausées
- Une toxicité hépatique, essentiellement de type cytolytique, là encore bien décrite et attendue. Un cas

d'hépatite fulminante a été rapporté chez un patient traité depuis au moins 5 ans par tolcapone, d'évolution fatale dans un contexte infectieux. Ce cas est le seul au niveau mondial depuis sa commercialisation.

- En complément des cas de toxicité hépatique, des anomalies biologiques de type élévation modérée des enzymes hépatiques, en lien avec la toxicité hépatique de la tolcapone
- Deux cas d'erreur médicamenteuse ponctuelle sans critère de gravité

#### **4-Conclusion du rapporteur**

Tasmar® est commercialisé depuis 12 ans. Aucun nouveau signal de pharmacovigilance ne ressort de l'évaluation des données nationales de pharmacovigilance. Un cas d'hépatite avec évolution fatale a été rapporté, après plusieurs années de traitement par Tasmar®. Ce cas fatal isolé dans les données internationales ne peut remettre en cause la balance bénéfique / risque du traitement. Il sera néanmoins discuté avec les données internationales actualisées dans le prochain PSUR qui doit être soumis en 2018.

Etant donné la faible exposition, le peu de notifications rapportées, les données analysées en adéquation avec l'information actuelle disponible dans le RCP, le plan de minimisation des risques avec surveillance européenne et l'absence de nouveau signal de pharmacovigilance, nous proposons de fermer ce suivi national de pharmacovigilance.

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

Il serait intéressant de vérifier que les règles de prescription de tolcapone sont bien suivies au niveau national (c'est-à-dire que tolcapone n'est pas un traitement de première intention de la maladie de Parkinson à un stade avancé et ne doit être utilisé que chez les patients qui n'ont pas répondu ou qui ont été intolérants à d'autres inhibiteurs de la COMT). Il a été décidé de revoir l'historique des 23 cas du suivi en ce sens. Ainsi, sur l'ensemble des 23 observations, 4 seulement comportent une information concernant le traitement antiparkinsonien avant mise sous tolcapone.

- Sur ces 4 dossiers, 4/4 précisent que le patient, avant mise sous tolcapone, avait été mis sous entacapone (Stalevo® plus précisément)
- Parmi les 19 dossiers sans information sur les traitements antérieurs, il est précisé dans 2 dossiers que les patients étaient traités pour une maladie de Parkinson avec fluctuations motrices

La clôture du suivi a été approuvée à l'unanimité. Le CTPV approuve les propositions du rapporteur. Le cas de décès sera transmis au niveau européen dans le cadre du prochain PSUR (soumission fin mai 2018) comme évoqué ci-dessus, sous réserve de données internationales permettant d'appuyer les demandes.

	<b>Tour de table des cas marquants</b>
<b>Nom du dossier</b>	
Direction en charge du dossier	Direction de la surveillance
<b>Synthèse des avis émis par le comité technique de pharmacovigilance</b>	

AINS et infections bactériennes graves : il est convenu de l'ouverture d'une enquête de pharmacovigilance sur l'ibuprofène et le kétoprofène limitée aux infections bactériennes le plus fréquemment rapportées, soit cutanées, pulmonaires et ORL, avec la collaboration d'experts infectiologues.

