

CT012014053  
30/06/2014  
Direction de la Surveillance  
Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance  
Dr. Patrick Maison

## Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012014053

Séance du 20 mai 2014 de 09h30 à 17h00 en salle 1, 2 & 3

| Nom des participants        | Statut                         | Présent                             | Absent /excusé                      |
|-----------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Michel ANDREJAK             | Membre                         | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Valérie GRAS CHAMPEL        | Suppléante                     | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Pascale LAINE-CESSAC        | Membre                         | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Laurence LAGARCE            | Suppléante                     | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Siamak DAVANI               | Membre                         | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Marie-Blanche VALNET-RABIER | Suppléante                     | <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 type="checkbox"/>            | <input checked="" 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 type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Sophie FEDRIZZI             | Suppléante                     | <input checked="" type="checkbox"/> | <input 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"/>            |
| Anne DISSON-DAUTRICHE       | Suppléante                     | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Michel MALLARET             | Membre                         | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Céline VILLIER              | Suppléante                     | <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"/>            |
| Louis MERLE                 | Suppléant                      | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Claire FILLOUX              | Suppléante                     | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Thierry VIAL                | Membre/Président               | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Aurore GOURAUD              | Suppléante                     | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Marie-Josèphe JEAN-PASTOR   | Membre                         | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |

| Nom des participants           | Statut     | Présent                             | Absent /excusé                      |
|--------------------------------|------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Anne DEFAULT                   | Suppléant  | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" 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"/> |
| Lucie JAVOT                    | Suppléante | <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"/> |
| Anne-Lise RUELLAN              | Suppléante | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Milou-Daniel DRICI             | Membre     | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Fanny ROCHER                   | Suppléante | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Marie-Christine PERAULT-POCHAT | Membre     | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Sylvie FAVRELIERE              | Suppléante | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Thierry TRENQUE                | Membre     | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Malak ABOU TAAM                | Suppléante | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Eric BELLISSANT                | Membre     | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Elisabeth POLARD               | 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 checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Evgeniya DIEUX-KOCHETKOVA      | Suppléante | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Jean-Louis MONTASTRUC          | Membre     | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Geneviève DURRIEU              | Suppléante | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Annie-Pierre JONVILLE-BERA     | Membre     | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Frédérique BEAU-SALINAS        | Suppléante | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" 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"/>            |
| Nicolas CLAUSTRES              | Interne    | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Pirayeh DUFOUR-LAMARTINIE      | Membre     | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Sixtine GINISTY                | Suppléante | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Irène RIGUET                   | Suppléante | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Bénédicte LEBRUN-VIGNES        | Membre     | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Michel BIOUR                   | Membre     | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Joëlle MICHOT                  | Suppléante | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Françoise BAVOUX               | Membre     | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Laurence MOACHON               | Suppléante | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Rihana URTIZBEREA              | Interne    | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |

| Nom des participants   | Statut                                 | Présent                             | Absent /excusé                      |
|--|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>  |  |                                     |                                     |
| Patrick MAISON   | Directeur                              | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Isabelle ROBINE  | Chargée de mission au PRAC             | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Marie-Laure VEYRIES  | Référent Information scientifique      | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| <b>Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance</b>                                       |  |                                     |                                     |
| 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"/>            |
| Dorothee DURAND  | Evaluateur                             | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Nathalie GRENE-LEROUGE   | Evaluateur                             | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Myriam MALOTAUX  | Evaluateur                             | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Bich-Hang PHAM   | Evaluateur                             | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Cyndie PICOT   | Evaluateur                             | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Béatrice POROKHOV  | Evaluateur                             | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Emilie VITTAZ  | Coordonnateur des réseaux de vigilance | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Leila HADDAD   | Stagiaire                              | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Rym YODARENE   | Interne                                | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| <b>Pôle Plateforme de réception et d'orientation des signaux</b>                     |  |                                     |                                     |
| 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 type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Sylvie LEREBOURS   | Evaluateur                             | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Véronique PIZZOGLIO  | Evaluateur                             | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Emmanuelle RIPOCHE   | Evaluateur                             | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Julia PORTEBOIS  | Stagiaire                              | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| <b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, NEPHROLOGIE</b> |  |                                     |                                     |
| Chantal BELORGEY   | Directrice                             | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Alexandre MOREAU   | Directeur Adjoint                      | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| <b>Produits en Hématologie, Immunologie, Néphrologie</b>                             |  |                                     |                                     |
| Marc MARTIN  | Chef d'équipe Produits                 | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Emilie BRETON  | Evaluateur                             | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Céline CHARTIER  | Evaluateur                             | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Véronique TONNAY   | Evaluateur                             | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| <b>Produits en Oncologie, Radiopharmaceutique</b>                                    |  |                                     |                                     |
| Vincent GAZIN  | Chef d'équipe Produits                 | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Samantha AKAKPO  | Evaluateur                             | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |

| Nom des participants  | Statut                 | Présent                             | Absent /excusé                      |
|---|------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Tessy BENSABAT  | Stagiaire              | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Liora BRUNEL  | Evaluateur             | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Nicolas VASSEUR   | Evaluateur             | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Jean-Philippe LACOUR  | Stagiaire              | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| <b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE</b>  |                        |                                     |                                     |
| Joseph EMMERICH   | Directeur              | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Céline DRUET  | Directrice Adjointe    | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| <b>Produits Cardiovasculaire, Thrombose, Métabolisme</b>  |                        |                                     |                                     |
| Lofti BOUDALI   | Chef d'équipe Produits | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Mouna ABANE   | Evaluateur             | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Françoise GOEBEL  | Evaluateur             | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Yasmine MOKRANE   | Evaluateur             | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Fatma BEN ARAB  | Stagiaire              | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Clémence PEREL  | Stagiaire              | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| <b>Produits en Endocrinologie, Gynécologie, Urologie</b>  |                        |                                     |                                     |
| Isabelle YOLDJIAN   | Chef d'équipe Produits | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Muriel ECHEMANN   | Evaluateur             | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Martin TRIBOUT  | Evaluateur             | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| <b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS</b> |                        |                                     |                                     |
| Florent PERIN-DUREAU  | Directeur              | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Nathalie RICHARD  | Directrice Adjointe    | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| <b>Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie</b>  |                        |                                     |                                     |
| Catherine DEGUINES  | Chef d'équipe Produits | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Laura ANDREOLI  | Evaluateur             | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Anne-Marie CALLENS  | Evaluateur             | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Carine CONDY  | Evaluateur             | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Claire FERARD   | Evaluateur             | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Mélanie LEPLAY  | Evaluateur             | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Marie PAREL   | Evaluateur             | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| <b>Produits Antalgie, Rhumatologie, Pneumologie, ORL, Stomatologie et Ophtalmologie</b>   |                        |                                     |                                     |
| Sylvain GUEHO   | Chef d'équipe Produits | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Arnaud BATZ   | Evaluateur             | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Benjamin BURRUS   | Evaluateur             | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Angélique GANI  | Evaluateur             | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Marie-Caroline PESQUIDOUS   | Evaluateur             | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |

| Nom des participants   | Statut                 | Présent                             | Absent /excusé                      |
|--|------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Produits Stupéfiants et Psychotropes</b>  |                        |                                     |                                     |
| Marie-Anne COURNE  | Chef d'équipe Produits | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Aldine FABREGUETTES  | Evaluateur             | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Emilie MONZON  | Evaluateur             | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Elena SALAZAR  | Evaluateur             | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Charlotte PION   | Evaluateur             | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| <b>DIRECTION DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES</b> |                        |                                     |                                     |
| Caroline SEMAILLE  | Directrice             | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Alban DHANANI  | Directeur Adjoint      | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| <b>Produits en Maladies Infectieuses</b>   |                        |                                     |                                     |
| Nathalie MORGENSZTEJN  | Chef d'équipe Produits | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Ingrid CHAU  | Evaluateur             | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Sophie CHOULIKA  | Evaluateur             | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Aurélie VITORES  | Evaluateur             | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| <b>Produits en Dermatologie, hépato-gastroentérologie et Maladies métaboliques rares</b>                                     |                        |                                     |                                     |
| Nathalie DUMARCET  | Chef d'équipe Produits | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Dina SANCTUSSY   | Evaluateur             | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Elodie SOLE  | Evaluateur             | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Violaine VERMILLARD  | Evaluateur             | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| <b>DIRECTION DES MEDICAMENTS GENERIQUES, HOMEOPATHIQUES, A BASE DE PLANTES ET DES PREPARATIONS</b>                           |                        |                                     |                                     |
| Gaëlle LOUIN   | Chef d'équipe Produits | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| <b>DIRECTION DES THERAPIES INNOVANTES, DES PRODUITS ISSUS DU CORPS HUMAIN ET DES VACCINS</b>                                 |                        |                                     |                                     |
| Nicolas FERRY  | Directeur              | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Dominique LABBE  | Directrice Adjointe    | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| <b>Vaccins, Médicaments dérivés du sang</b>  |                        |                                     |                                     |
| 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"/> |
| <b>DIRECTION DES AFFAIRES JURIDIQUES ET REGLEMENTAIRES</b>   |                        |                                     |                                     |
| Julie CAVALIER   | Evaluateur             | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Florence MONTANIER   | Evaluateur             | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| <b>DIRECTION DE LA STRATEGIE ET DES AFFAIRES INTERNATIONALES</b>   |                        |                                     |                                     |
| Chloé LE COSSEC  | Interne                | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |

## Gestion des conflits d'intérêt

M. Drici et Mme Jean-Pastor n'ont pas participé à la présentation et aux délibérations concernant les suivis nationaux de pharmacovigilance des anticoagulants oraux directs PRADAXA® (dabigatran) et XARELTO® (rivaroxaban) en raison de l'existence d'un lien d'intérêt de type 2.

Aucune autre situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée au cours de la séance du Comité technique de Pharmacovigilance du 20 mai 2014.

| Sujets abordés   |                  | Avis EU nécessaire avant publication |
|--|------------------|--------------------------------------|
| <b>1. Introduction</b>   |                  | Non                                  |
| <b>Erreur ! Source du renvoi introuvable.</b>  | Pour adoption    |                                      |
| <b>2. Dossiers Produits – Substances (National)</b>  |                  |                                      |
| 2.1 Médicaments et canicule  | Pour information |                                      |
| 2.2 Enquête de pharmacovigilance concernant l'évaluation de l'incidence des effets indésirables non hémorragiques graves des spécialités à base de fluindione, acénocoumarol et warfarine  | Pour avis        |                                      |
| 2.3 Plan de collecte et d'analyse des données dans le cadre du suivi de pharmacovigilance du baclofène dans son utilisation hors-AMM dans le sevrage alcoolique (LIORESAL <sup>®</sup> , BACLOFENE ZENTIVA <sup>®</sup> ) suite à la mise en place de la RTU | Pour avis        |                                      |
| 2.4 Suivi de pharmacovigilance des anticoagulants oraux directs PRADAXA <sup>®</sup> (dabigatran) et XARELTO <sup>®</sup> (rivaroxaban) : point semestriel   | Pour avis        |                                      |
| <b>3. Tour de Table</b>  |                  |                                      |

## Déroulement de la séance

| <b>Nom du dossier</b>   | <b>Médicaments et canicule</b>      |
|---|-------------------------------------|
| Dossier thématique  | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Dossiers Produits – Substances (National)   | <input type="checkbox"/>            |
| Dossiers Produits – Substances (Europe)   | <input type="checkbox"/>            |
| Direction en charge du dossier  | Direction de la Surveillance        |
| CRPV en charge du dossier   | CRPV de Toulouse                    |
| <b>Références documentaires</b>   |                                     |
| Rapport et présentation du CRPV de Toulouse   |                                     |
| <b>Présentation</b>   |                                     |
| <p>Depuis 2004, le CRPV de Toulouse est chargé du suivi de pharmacovigilance des effets indésirables des médicaments survenus en période de canicule. Dans un premier travail (Pharmacoepidemiol Drug Saf 2006;15,735-40) réalisé à l'occasion de l'épisode de canicule de 2003, plus de 1000 sujets avaient présenté un effet indésirable médicamenteux (EIM) grave en relation avec la canicule. Depuis cette date un bilan annuel sur ce sujet est présenté.</p>   |                                     |
| <b><u>I/Méthode</u></b>   |                                     |
| <p>Durant l'été 2013, deux épisodes d'alerte canicule (classification selon météo France) ont été identifiés. Le premier a eu lieu du 25 au 27 juillet 2013 et avait touché Lyon et Grenoble, classées en niveau 3 (mobilisation maximale) alors que d'autres villes (Strasbourg, Bordeaux, Clermont-Ferrand, Dijon, Besançon, Nancy, Toulouse, Nice et Marseille) furent classées en niveau 2 (mise en garde et actions). La seconde alerte canicule (niveau 2) s'est déroulée du 16 au 20 août 2013 et a concerné, selon les jours, Bordeaux, Besançon, Toulouse, Clermont-Ferrand, Dijon, Tours, Poitiers, Saint-Etienne, Lyon, Limoges, Grenoble, Reims et Strasbourg.</p> <p>La Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) a été explorée pour identifier les cas pouvant être en rapport avec la canicule selon la méthodologie précédemment définie et en utilisant les mots-clés habituels. La requête a été effectuée sur les cas survenus du 1<sup>er</sup> juillet au 31 août 2013 en ne conservant que les EIM potentiellement liés à la chaleur et survenus au cours d'une période de niveau 2 ou 3 d'alerte canicule. Les observations comportant la notion de « forte chaleur » ou de « canicule » dans le commentaire ont aussi été relevées, quel que soit le niveau d'alerte au moment de la survenue de l'EIM.</p> |                                     |
| <b><u>II/Résultats</u></b>  |                                     |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niveau 3 : aucun effet indésirable n'a été déclaré dans les villes ayant atteint le niveau 3 durant l'été 2013.</li> <li>• Niveau 2 : 12 observations ont été relevées mais aucune ne s'est révélée en rapport avec la canicule après analyse médicale et pharmacologique.</li> <li>• Par contre, 7 autres observations ont été relevées car le notificateur signalait une forte chaleur alors que le département se trouvait en niveau 1 au moment de la survenue de l'effet indésirable.</li> </ul>  |                                     |
| <b><u>III/Conclusion-discussion</u></b>   |                                     |
| <p>Cette étude de suivi ne met pas en évidence de signal particulier durant l'été 2013 et aucune conséquence néfaste majeure au plan populationnel de l'interaction médicament-canicule n'a été relevée par la notification spontanée. Aucun médicament nouveau n'est apparu dans la liste des substances potentiellement concernées. le CRPV rapporteur propose de poursuivre ce travail chaque année en fonction de l'évolution climatologique.</p> <p>Le CRPV rapporte demande à ce que soit mentionnée en commentaire des cas notifiés la notion de forte chaleur.</p> <p>L'application de méthodes de disproportionnalité, si elle est théoriquement séduisante pour mieux explorer ce phénomène, n'apparaît pas applicable en raison du trop petit nombre de cas observé en</p>   |                                     |

2013 et ne permet nullement ce type d'approche.

L'ANSM s'est proposée de faire à nouveau une information auprès des acteurs concernés quant aux modalités de conservation des médicaments dans les véhicules sanitaires. L'ANSM va transmettre également cette problématique auprès du DUS (département des urgences sanitaires) qui pilote le plan canicule à la DGS.

|  |  |  |   |
|--|--|--|---|
| <b>Nom du dossier</b>  | <b>Enquête de pharmacovigilance concernant l'évaluation de l'incidence des effets indésirables non hémorragiques graves des spécialités à base de fluindione, acénocoumarol et warfarine</b> |  |   |
| 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 Lyon   |  |   |
| <b>Références documentaires</b>  |  |  |   |
| Présentation et rapport d'expertise du CRPV de Lyon  |  |  |   |
| <b>Acénocoumarol, fluindione, warfarine : Caractéristiques et évaluation de l'incidence des effets indésirables non hémorragiques graves</b> |  |  |   |
| <b>Nom commercial</b>  | Sintrom®   | Préviscan®   | Coumadine®  |
| <b>DCI</b>   | Acénocoumarol  | Fluindione   | Warfarine   |
| <b>Excipient(s) à effet notoire</b>  | Lactose  | Lactose  | Lactose   |
| <b>Forme pharmaceutique et dosage</b>  | Comprimé quadrisécable à 4mg, boîte de 30 cp   | Comprimé quadrisécable à 20mg, boîte de 30 cp                  | Comprimé sécable à 2mg bte de 20.<br>Comprimé sécable à 5mg bte de 30 |
| <b>Classe pharmacologique</b>  | Anticoagulant oral   | Anticoagulant oral   | Anticoagulant oral  |
| <b>Indication(s)</b>   | Traitement préventif et curatif des maladies thromboemboliques   | Traitement préventif et curatif des maladies thromboemboliques | Traitement préventif et curatif des maladies thromboemboliques        |
| <b>Condition de prescription et de délivrance (France)</b>   | Liste I  | Liste I  | Liste I   |
| <b>Procédure d'enregistrement</b>  | Nationale  | Nationale  | Nationale   |
| <b>Titulaire d'AMM / Exploitant</b>  | _NOVARTIS PHARMA SAS   | MERCK SANTE  | BRISTOL - MYERS SQUIBB  |
| <b>Date d'obtention de l'AMM</b>   | 06/12/1990   | 12/10/1988   | 2mg : 08/03/1993<br>5mg: 02/05/2001                                   |
| <b>Date commercialisation en France</b>  | 19/03/1995   | 19/09/1995   | 2mg: 19/01/1960<br>5mg: 25/07/2001                                    |

## **1 – Introduction**

Outre leurs effets indésirables hémorragiques, les anti-vitamine K (AVK) peuvent provoquer d'autres types d'effets indésirables (EI), parfois communs en raison de leur mode d'action (ex. nécrose cutanée). Cependant, la fluindione se distingue par un profil particulier d'EI où prédominent les réactions d'hypersensibilité graves, telles que les atteintes dermatologiques, hématologiques, hépatiques, et surtout rénales. La néphrotoxicité et l'hépatotoxicité de la classe des phényl-indane-diones sont connues depuis longtemps et avaient conduit au retrait du marché de la phénindione, dérivé de la même classe et chimiquement très proche.

Cette enquête a pour but de caractériser la nature des EI non hémorragiques graves des AVK et d'estimer leur incidence. Les cas d'intérêt sélectionnés portant sur les 3 AVK actuellement commercialisés en France (acénocoumarol, fluindione, warfarine) sont les cas graves:

- d'atteintes rénales
- d'atteintes cutanées
- d'atteintes hépatiques
- de neutropénies

Ce choix a été fait en raison de la bonne connaissance de ces EI avec la fluindione. En effet, l'objectif de l'enquête est de mieux caractériser ces réactions d'hypersensibilité et d'en estimer l'incidence, et non de détecter de nouveaux EI.

## **2 – Méthode**

- Extraction sur la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) de tous les cas avec critère de gravité, suspect ou en interaction et saisis entre le 1/10/10 et le 31/03/14 pour les 3 AVK ;

- Données des laboratoires: cas survenus entre le 1/10/10 et le 31/12/13 pour les 3 molécules, à l'exclusion des doublons ;

- Critères d'inclusion des cas :

- EI survenus entre le 1/10/10 et le 31/12/13
- Cas correspondant à:
  - IRA<sup>1</sup> (stade  $\geq$  3A), ou IRC<sup>2</sup> aggravée, ou biopsie confirmant une NTIA<sup>3</sup>, à l'exclusion des IRA fonctionnelles;
  - Atteinte dermatologique sévère (NET<sup>4</sup>, SJS<sup>5</sup>, EP<sup>6</sup>, PEAG<sup>7</sup>, EPF<sup>8</sup>, DRESS<sup>9</sup>, vascularite, érythrodermie ou autres toxidermies inhabituelles ou sévères) ;
  - Atteinte hépatique aiguë avec ALAT > 5 N et/ou PAL > 1,7 N, et/ou présence d'une symptomatologie clinique évocatrice ;
  - Neutropénie isolée de grade  $\geq$  3 (PNN<sup>10</sup> < 1 G/l).

- L'estimation de l'incidence a été réalisée à partir des données de l'EGB extraites en avril 2014, selon la méthodologie suivante :

- assurés ayant eu au moins un remboursement d'AVK ;
- ayant débuté ce traitement entre 2010 et 2013 ;
- appartenant au régime général (hors section locale mutualiste (SLM) tout au long du suivi).

Les données utilisées comportent :

- les caractéristiques de la population traitée (âge, sexe, année de début du traitement) ;
- l'origine géographique de la prescription ;
- l'estimation à l'échelon national du nombre d'utilisateurs incidents de chaque AVK pour l'ensemble de la France et selon les zones de défense et de sécurité.

Le taux de notification (et l'intervalle de confiance à 95%) exprimé pour 10 000 patients a été calculé en rapportant le nombre de cas notifiés de l'événement étudié (données provenant de l'enquête) au nombre d'individus ayant eu un premier remboursement AVK entre le 1/01/2010 et le 31/12/2013 (données

<sup>1</sup> insuffisance rénale aiguë

<sup>2</sup> insuffisance rénale chronique

<sup>3</sup> néphropathie tubulo-interstitielle aiguë

<sup>4</sup> nécrolyse épidermique toxique

<sup>5</sup> syndrome de Stevens-Johnson

<sup>6</sup> érythème polymorphe

<sup>7</sup> pustulose exanthématique aiguë généralisée

<sup>8</sup> érythème pigmenté fixe

<sup>9</sup> syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques

<sup>10</sup> polynucléaires neutrophiles

provenant de l'EGB).

### **3 – Résultats**

Au total, 243 cas ont été retenus et analysés (6 avec l'acénocoumarol, 213 avec la fluindione et 24 avec la warfarine).

Le sexe ratio est de 0,5 pour l'acénocoumarol, 1,6 pour la fluindione et 0,7 pour la warfarine. L'âge moyen est de 72,7 ± 14.3 ans pour l'ensemble des cas. Les principales indications sont la FA<sup>11</sup> (45,2%), les EP<sup>12</sup> ou TVP<sup>13</sup> (31,8%), puis « autres » (5,3%) et « non précisées » (7,4%), sans différence significative entre les AVK en termes d'indications.

Les atteintes les plus fréquemment rapportées sont dermatologiques (36,6%) et rénales (33,3%). La warfarine se distingue par une incidence plus élevée d'EI dermatologiques (58,3% des cas vs 32,8% pour la fluindione). En revanche, les atteintes rénales sont plus fréquentes avec la fluindione (36,7% des cas vs. 12,5% des cas avec la warfarine).

Le taux de notification estimé pour l'ensemble des EI d'intérêt est de 1,27/ 10 000 patients pour l'acénocoumarol, 2,8/ 10 000 patients pour la fluindione et 1,9/10 000 patients pour la warfarine.

#### Atteintes hématologiques

Parmi les 30 cas de neutropénie (6 modérées et 24 sévères), 28 ont été rapportés avec la fluindione.

Pour la fluindione, on note:

- la poursuite de celle-ci pendant une durée médiane de 6 jours après le diagnostic dans 32% des cas,
- des PNN < 0,1 G/l dans 54% des cas
- un cas de décès sur sepsis malgré la normalisation des PNN.
- une guérison ou une amélioration dans les autres cas d'évolution connue (28 cas).
- 13 cas "purs", c'est-à-dire sans traitement associé ou avec traitement co-suspects ayant une imputabilité bibliographique basse (de B0 à B2<sup>14</sup>)
- 1 cas avec réintroduction positive
- un relais ultérieur avec un dérivé coumarinique bien toléré dans 14 cas

#### Atteintes hépatiques

Les 43 cas retenus se répartissent comme suit: 37 avec la fluindione (64% de type cholestatique ou mixte), 5 avec la warfarine (de type cytolytique), et 1 avec l'acénocoumarol. La poursuite du traitement après le diagnostic a été identifiée dans 43% des cas avec la fluindione (durée médiane de 8 jours) et pour un cas avec la warfarine (durée de 15 jours).

L'évolution a été favorable dans 32 cas, a conduit au décès dans un cas (fluindione avec imputabilité douteuse), à une cholestase prolongée (2 cas avec la fluindione). L'évolution est inconnue dans 7 cas.

Douze cas survenus avec la fluindione et un cas avec la warfarine ont été considérés comme "purs". Un cas avec réintroduction positive a été rapporté avec la fluindione et un cas douteux avec la warfarine. On observe une bonne tolérance après relais vers un dérivé coumarinique chez 9 patients ayant présenté une atteinte hépatique sous fluindione et après relais vers la fluindione chez 2 patients ayant présenté une atteinte hépatique sous warfarine.

#### Atteintes rénales

Au total, 80 cas d'atteintes rénales ont été retenus et analysés (3 autres cas ont été reclassés en DRESS et un cas de syndrome néphrotique a été exclu de l'analyse).

Parmi ces 80 cas, 77 ont été rapportés avec la fluindione et 3 avec la warfarine. Le traitement a été poursuivi après le diagnostic dans 43% des cas avec la fluindione (durée médiane de 10 jours) et dans 2 cas avec la warfarine.

<sup>11</sup> fibrillation atriale

<sup>12</sup> embolie pulmonaire

<sup>13</sup> thrombose veineuse profonde

<sup>14</sup> L'imputabilité des traitements co-suspects a été catégorisée de la façon suivante, en prenant en compte la nature de l'effet indésirable considéré:

- B4 lorsque ce médicament est une cause reconnue et d'incidence estimée > 0,1 %
- B3 lorsque l'effet indésirable est mentionné dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)
- B2 lorsqu'il n'est pas mentionné dans le RCP mais présent dans Biourtox avec au moins 2 cas pour les effets hématologiques, hépatiques et rénaux, ou dans les revues ou ouvrages généraux pour les effets dermatologiques
- B1/B0 dans les autres cas

<sup>15</sup> la classification des insuffisances rénales a été faite selon les 6 stades (1, 2, 3A, 3B, 4 et 5), conformément aux recommandations internationales.

<sup>16</sup> débit de filtration glomérulaire

<sup>17</sup> Le score Regiscar a été utilisé pour les DRESS

Pour la fluindione, la sévérité de l'atteinte est quasi constante (stade  $\geq 3A^{15}$ ) avec un DFG<sup>16</sup> médian de 11,5ml/min. Des facteurs de risque (IRC, hypertension artérielle, diabète, artérite, sepsis) sont associés dans 87% des cas.

L'atteinte a évolué vers la guérison ou une amélioration dans 45% des cas avec la fluindione et dans 1 cas sur 3 avec la warfarine. Elle a persisté dans 43% des cas avec la fluindione et dans 2 cas sur 3 avec la warfarine. Deux décès ont été rapportés avec la fluindione. Dans 35 cas avec la fluindione, la biopsie rénale retrouvait un aspect de néphropathie tubulo-interstitielle immunoallergique.

On retrouve 59 cas « purs » (77%) avec la fluindione et 2 sur 3 avec la warfarine. La notion d'une réintroduction positive est identifiée dans 8 cas avec la fluindione.

Ces atteintes rénales sont soit isolées soit associées à des signes d'hypersensibilité (16 cas pour la fluindione, avec toutefois un score Regiscar<sup>17</sup>  $\leq 2$ ).

A noter que 45 patients ont bénéficié d'une prise en charge spécifique (dont 44 sous fluindione):

- Epuration extrarénale (EER) dans 9 cas (dont un patient ayant nécessité 8 séances d'EER) ;
- Corticothérapie systémique dans 41 cas (dont 5 associés à une EER) ;
- Hémodialyse chronique dans 2 cas.

#### Atteintes cutanées

Quatre-vingt neuf cas d'atteintes cutanées ont été retrouvées, dont 70 avec la fluindione, 14 avec la warfarine et 5 avec l'acénocoumarol. Ces atteintes sont de type :

- Erythème pigmenté fixe (EPF) : 2 cas avec la fluindione.
- PEAG : 1 cas acénocoumarol, 6 cas fluindione avec pour ce dernier : un délai médian de survenue de 6 jours, 2 cas avec aggravation d'une IRC connue, un score de Sidoroff probable dans 5 cas sur 6, 1 cas avec réintroduction positive, 1 décès à J7 de l'évolution.
- Toxidermies sévères : 11 cas (9 avec la fluindione et 2 avec la warfarine), dont un pyoderma gangrenosum sous fluindione avec deux récurrences (une sous fluindione et une sous warfarine).
- Vascularite : 27 cas, dont 17 avec la fluindione et 9 avec la warfarine (suggérant que cette dernière est plus volontiers impliquée dans ce type de complication)
- DRESS : 42 cas décrits dans le tableau suivant :

|   | Acénocoumarol<br>(n=3)  | Fluindione<br>(n = 36) | Warfarine<br>(n=3) |
|---|-------------------------|------------------------|--------------------|
| <b>Délai médian de survenue (j)</b>   | 13 - 15 - 45            | 28 [2-330]             | 6 - 14 - 51        |
| <b>Poursuite de l'AVK (N, %) et durée médiane de la poursuite si &gt; 2 j</b> | 2 (67%)<br>5 et 8 jours | 24 (67%)<br>7,5 [3-80] | 0                  |
| <b>Score Regiscar <math>\geq 4</math></b>                                     | 2/3                     | 20/36                  | 2/3                |
| <b>Nombre de cas avec IRA sévère</b>  | 1/3                     | 22/36                  | 1/3                |
| <b>Evolution</b>  |                         |                        |                    |
| - guérison sans séquelle  | 1                       | 19                     | 1                  |
| - amélioration à l'arrêt  |                         | 3                      | 1                  |
| ▪ cas sans IRA  |                         |                        |                    |
| ▪ cas avec IRA  | 2                       | 7                      |                    |
| - séquelle rénale   |                         | 7                      |                    |
| - décès   |                         |                        | 1                  |
| <b>Nombre de cas « purs »</b>   | 1                       | 29 (81%)               | 2/3                |
| <b>Cas avec réintroduction positive</b>                                       |                         | 1                      |                    |
| <b>Cas avec test cutanés positifs</b>   | 0/1                     | 3/6                    |                    |

#### Analyse cumulée de l'ensemble des cas avec insuffisance rénale

Une analyse groupée des cas avec IR, quel que soit l'EI considéré, a été réalisée pour la fluindione (soit 103 cas dont 37 étaient évaluables pour l'évolution de la fonction rénale à plus de 6 semaines après l'arrêt de la fluindione), avec les résultats suivants:

| DFG avant le début de la fluindione<br>(n=30) | DFG à l'EI<br>(n=37) | DFG à plus de 6 semaines<br>(n=37) | Valeur de p<br>(avant vs après) |
|---|----------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| 66,67 ± 23,43                                 | 13,94 ± 6,45         | 44,24 ± 24,12                      | < 0,0005                        |

Cela met en évidence une perte moyenne de clairance de 22,43 ml/min à plus de 6 semaines de l'événement aigu avec, pour les 31 patients pour lesquels le stade de la fonction rénale est connu avant et plus de 6 semaines après le traitement par fluindione, un retour au stade initial chez seulement 9/31 (29%) et la persistance d'un grade  $\geq$  4 chez 11/31 (35,5%).

#### Estimation de l'incidence

L'estimation de l'incidence de survenue des EI retrouve une incidence globale de 1,26/ 10 000 patients pour l'acénocoumarol, 2,77/ 10 000 patients pour la fluindione et 1,9/ 10 000 patients pour la warfarine. Le tableau ci-dessous indique que l'incidence varie selon la nature de l'EI, avec des différences plus marquées pour les atteintes rénales

|  | Acénocoumarol  | Fluindione                   | Warfarine              |
|--|----------------|------------------------------|------------------------|
| <b>Nombre de patients incidents</b>  | 47468          | 769 809                      | 125 756                |
| <b>Tous les EI</b>   | 1,26 (0,5-2,7) | 2,77 (2,4-3,2)               | 1,9 (1,2-2,8)          |
| <b>Néphropathies « isolées »</b>   | 0 (0 - 0,6)    | 1 (0,8-1,3)                  | 0,24 (0,05-0,7)        |
| <b>DRESS syndrome</b>  | 0,63 (0,1-1,8) | 0,47 (0,3-0,7)               | 0,24 (0,05-0,7)        |
| <b>Neutropénies</b>  | 0 (0 - 0,6)    | 0,36 (0,2-0,5)               | 0,16 (0,02-0,6)        |
| <b>Cas avec néphropathie seule ou associée à un autre EI</b>                     |                |                              |                        |
| ▪ France   | NC             | 1,34 (1,09-1,6)              | 0,33 (0,09-0,84)       |
| ▪ Région Ouest   |                | 2,8 (2,04-3,85)              | 1,03 (0,21-3,02)       |
| ▪ France sauf région ouest   |                | 1,02 (0,78-1,3)              | 0,11 (0,003,-0,6)      |
| ▪ Sous l'hypothèse que le taux notifié dans l'Ouest est extrapolable à la France |                | <b>2,8 (2,47-3,24)</b>       | <b>1,07 (0,57-1,8)</b> |
|  |                | <b>OR: 2,65 (1,5 - 4,64)</b> |                        |

Pour la fluindione, on estime l'incidence des néphropathies seules ou associées à un autre EI à 1,34 cas/ 10 000 patients sur toute la France, et de 2,8 cas/ 10 000 patients dans la région ouest. Une étude prospective ayant été conduite dans 11 centres de néphrologie regroupés au sein de la Société de Néphrologie de l'Ouest (SNO) afin d'évaluer l'incidence des néphropathies d'origine médicamenteuse isolées ou associées à d'autres EI, ceci explique que la zone Ouest ait collecté le plus grand nombre de cas.

Ainsi, en considérant l'hypothèse que le taux notifié dans la région ouest est proche du taux réel sur toute la France, l'incidence des néphropathies serait de 2,8 cas/ 10 000 patients avec la fluindione, contre 1,07 cas/ 10 000 patients pour la warfarine (OR : 2,65 (1,5-4,64)).

#### 4 – Conclusions et propositions du rapporteur

- Les atteintes hépatiques sont presque toujours bénignes, même si deux cas de cholestase prolongée ont été rapportés avec la fluindione.
- Les neutropénies profondes ne sont pas négligeables en raison de leur sévérité.
- Les atteintes dermatologiques sont surtout marquées par des DRESS avec la fluindione, souvent associés à une IRA ou l'aggravation d'une IRC aggravée (61% des cas), des vascularites (plutôt avec la warfarine) et des PEAG (7 dont 6 avec la fluindione).
- Les atteintes rénales, isolées ou dans un autre contexte d'hypersensibilité, posent un problème majeur avec la fluindione en raison du retard fréquent de diagnostic avec un arrêt parfois très

tardif du traitement après le diagnostic, de la sévérité des IR ( $\geq$  grade 4 dans 93% des cas), d'une réintroduction positive dans 10% des cas, et de l'absence de récupération de la fonction rénale chez 73,7% des patients évaluables à distance de l'épisode aigu.

- La très nette prépondérance des prescriptions de fluindione en France parmi l'ensemble des antivitamines K (environ 80%) paraît donc particulièrement discutable en raison de ce profil particulier d'EI de ce médicament qui n'apporte pas d'avantage démontré par rapport à la warfarine.

## **5 – Discussions et conclusions du Comité technique de Pharmacovigilance**

La question de la pertinence de l'extrapolation de l'incidence observée dans la région ouest à l'ensemble de la France a été soulevée, en raison de la possibilité de l'influence de certains facteurs environnementaux dans cette région (sans plus de précision sur ces facteurs).

Concernant la dégradation de la fonction rénale, les membres du Comité Technique se sont interrogés sur la présence de groupes de patients plus fragiles (âge, facteurs de risque d'altération de la fonction rénale telle que l'hypertension, le diabète, etc.). Il n'existe cependant pas d'argument suggérant que les patients sous fluindione aient des facteurs de risque différents de ceux mis sous coumariniques. Les données de l'EGB indiquent que la moyenne d'âge à la prescription est identique pour les trois AVK, avec une proportion de primo prescription plus importante avec la warfarine qu'avec la fluindione chez les femmes (56,5% vs 51%). De plus, il faut souligner que la population cible des AVK est généralement âgée, avec de nombreuses co-morbidités. Ce sous-groupe de patients fragiles serait donc difficile à identifier. Cependant, il est important de noter que les facteurs de risque de survenue des NTIA sont différents des facteurs de risque d'insuffisance rénale (hypertension, diabète, etc).

La nécessité de distinguer les atteintes rénales de type IR fonctionnelle des néphropathies tubulo-interstitielles immunoallergiques « pures » a été évoquée. Le rapporteur a confirmé que tous les cas d'atteintes rénales avec d'autres étiologies (IR fonctionnelles dues à des hémorragies, une déshydratation, etc.) ont été exclues de l'analyse des cas de néphropathies étudiés.

La plupart des intervalles de confiance se recourent car l'incidence est faible et le nombre de cas n'est pas très important, ce qui rend l'interprétation des résultats difficile. Il a donc été proposé de recalculer les incidences en se concentrant sur les atteintes rénales et cutanées, qui sont les plus préoccupantes avec la fluindione. De plus, il paraît plus juste de parler de taux de notification et non pas d'incidence.

La nécessité de communiquer sur les AVK a été évoquée, notamment sur le fait que la fluindione n'a pas été étudiée dans des essais cliniques.

Il a été précisé qu'un rapport thématique intitulé « Les anticoagulants en France en 2014 : Etat des lieux, synthèse et surveillance » a été récemment publié sur le site Internet de l'ANSM. Ce rapport reprend tous les risques hémorragiques et non hémorragiques liés à l'utilisation des anticoagulants, dont les risques d'hypersensibilité associés aux AVK. Cependant, ce rapport ne constitue pas un référentiel de recommandation. Les recommandations thérapeutiques sont élaborées par la HAS.

L'ANSM pourrait inciter à l'utilisation de la warfarine en première intention, sans changer le traitement des patients déjà équilibrés sous fluindione pour autant, afin de minimiser les risques non-hémorragiques spécifiques à la fluindione.

A noter qu'au sein de l'Union Européenne, la fluindione n'est commercialisée qu'en France et au Luxembourg. En Allemagne, la prescription du Marcoumar® (phenprocoumone) est favorisée par rapport aux autres AVK.

Les membres du CTPV ont exprimé leur souhait d'informer les professionnels de santé face à la méconnaissance des cliniciens de ces risques immuno-allergiques, puisque les délais d'arrêt de la fluindione après le diagnostic sont très longs. Cette information est d'autant plus importante qu'il s'agit d'effets indésirables pouvant être graves et entraîner des séquelles.

Même si ces risques spécifiques à la fluindione sont reconnus, il apparaît nécessaire de favoriser la prescription des coumariniques, en particulier la warfarine, compte tenu de sa longue demi-vie.

Le CRPV rapporteur a proposé la réévaluation du rapport B/R de la fluindione. Cependant, un des arguments donnés pour ne pas remettre en question ce rapport bénéfice/risque est qu'il existe des patients plus faciles à équilibrer sous fluindione que sous warfarine. Certains articles ont été publiés à ce sujet, mais ils sont contradictoires. Le second argument donné est le risque de report de prescriptions vers les anticoagulants oraux directs (AOD) en cas de retrait de la fluindione. A noter que l'on dispose de plus de données cliniques pour les AOD, qui ont été bien évalués par des essais cliniques robustes. Cependant, nous sommes encore au début de leur utilisation, donc avec des pratiques nouvelles et un recul encore

insuffisant.

A noter que la fluindione, qui représente 80% des prescriptions d'AVK, est bien connue et les prescripteurs sont habitués à son maniement. Les membres du CTPV ont ainsi exprimé leur inquiétude quant aux dangers liés à un changement brutal de pratique en cas de retrait de la fluindione du marché. Cependant, le risque d'erreur médicamenteuse lié à l'utilisation du Préviscan® est également important du fait de la complexité des schémas posologiques.

Il a été précisé que certaines atteintes rénales étaient associées aux vascularites, mais elles étaient incluses dans les cas d'atteintes rénales analysées.

Le Comité Technique de Pharmacovigilance a été interrogé sur les propositions suivantes:

- Nécessité d'informer les professionnels de santé sur les risques spécifiques de la fluindione notamment les atteintes rénales et cutanées ;
- Privilégier l'utilisation de la warfarine en première intention.

OU

- Réévaluer le rapport bénéfice/risque du Préviscan®

OU

- nécessité de compléments d'étude pour choisir une proposition plutôt qu'une autre ?

Concernant la proposition de réévaluer le rapport bénéfice/risque de la fluindione, le Comité Technique s'est prononcé en majorité contre cette proposition : 14 votes contre, 3 votes pour et 6 abstentions.

Les membres du CTPV se sont prononcés favorablement à la proposition d'informer les professionnels de santé sur les risques non-hémorragiques de la fluindione et d'inciter les prescripteurs à privilégier la warfarine en première intention en cas de nouvelle indication et en cas de nécessité de changement de traitement vers un AVK. Cette communication précisera qu'il n'y a pas lieu de modifier le traitement d'un patient bien équilibré sous fluindione, même si la posologie peut être réévaluée en cours de traitement.

A noter que l'ANSM a déjà effectué cette recommandation de ne pas changer de traitement anticoagulant chez un patient bien équilibré. Il sera important de réitérer ce message à l'occasion de cette communication.

Il apparaît nécessaire d'expliquer les raisons de cette recommandation visant à privilégier la warfarine en première intention : aspects de sécurité, efficacité, longue demi-vie, meilleure stabilisation de l'INR, données cliniques robustes.

La question de la nécessité de modifier le RCP du Préviscan® sur les risques immuno-allergiques de la fluindione a été posée. A noter qu'un renforcement de l'information produit sur les risques de NTIA et de DRESS a été réalisé en 2013, mais cette information pourra être revue à l'occasion de cette communication. Il a été également évoqué la possibilité de porter ce problème aux sociétés médicales, en sachant que la place des AVK dans l'arsenal thérapeutique est en train de changer depuis l'arrivée des AOD.

L'attention des prescripteurs devrait être attirée sur la nécessité d'arrêter le Préviscan en cas de suspicion d'effet indésirable rénal.

Les propositions retenues par le Comité Technique sont : d'informer les professionnels de santé et de revoir éventuellement l'information produit de la fluindione sur ces risques immuno-allergiques. Le projet de communication aux professionnels de santé sera proposé pour discussion au prochain Comité Technique.

Il serait également intéressant de fusionner les recommandations de la HAS et de l'ANSM afin qu'elles soient plus cohérentes et plus claires pour les prescripteurs.

**Nom du dossier**

**Plan de collecte et d'analyse des données dans le cadre du suivi de pharmacovigilance du baclofène dans son utilisation hors-AMM dans le sevrage alcoolique (LIORESAL®, BACLOFENE ZENTIVA®) suite à la mise en place de la RTU**

|   |  |
|---|--|
| 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 neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants |
| CRPV en charge du dossier                 | CRPV de Grenoble   |

#### Critères de passage

Analyse des données de sécurité

Retour du réseau de pharmacovigilance

#### Références documentaires

Présentation et rapport d'expertise du CRPV de Grenoble

**Plan de collecte et d'analyse des données dans le cadre du suivi de pharmacovigilance du baclofène dans son utilisation hors-AMM dans le sevrage alcoolique (Lioresal®, BACLOFENE ZENTIVA®) suite à la mise en place de la RTU**

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| <b>Noms commerciaux</b>           | <b>Lioresal® (Novartis)</b><br><b>Baclofène Zentiva® (Sanofi)</b>   |
| <b>DCI</b>                        | Baclofène   |
| <b>Formes pharmaceutiques</b>     | Lioresal® : boîte de 50 comprimés sécable de 10 mg<br>Baclofène Zentiva® : boîte de 30 comprimés de 10 mg |
| <b>Classe pharmacologique</b>     | Antispastique<br>Myorelaxant d'action centrale : code ATC M03BX01   |
| <b>Procédure d'enregistrement</b> | Nationale   |
| <b>Date de la première AMM</b>    | 1974  |
| <b>Date de commercialisation</b>  | Lioresal® : 19/04/1974<br>Baclofène Zentiva® : 05/01/2006   |
| <b>Titulaires des AMM</b>         | Novartis, Sanofi  |
| <b>SMR</b>                        | Non renseigné   |

#### 1-Introduction

Le 17 mars 2014, une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) a été octroyée pour le baclofène dans le cadre de deux indications, à savoir :

- aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez les patients dépendants à l'alcool et en échec des autres traitements disponibles,
- réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'au niveau faible de la consommation telle que défini par l'OMS chez les patients alcoolo-dépendants à haut risque et en échec des traitements disponibles.

Lors de la précédente séance du Comité technique de pharmacovigilance (CTPV) le 15 avril 2014, le CRPV de Grenoble, en charge du suivi national de pharmacovigilance, a présenté un bilan des cas de pharmacovigilance notifiés au cours de l'année 2013. Suite à cette présentation et à la mise en place de la RTU, le Comité a demandé au CRPV Rapporteur de rédiger un plan d'analyse qui détaillera la manière

dont les données de la RTU seront collectées, présentées et analysées dans les futurs rapports du suivi national. Conformément à cette demande, le CRPV Rapporteur a présenté une proposition de plan d'analyse à la séance du 20 mai 2014.

## **2-Présentation du plan de collecte et d'analyse des données (CRPV rapporteur)**

### **a/ Collecte des données supplémentaires**

Le CRPV Rapporteur préconise le recueil des données supplémentaires suivantes lors de la saisie d'un cas de pharmacovigilance impliquant le baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance :

- le numéro d'enregistrement dans la RTU, les initiales et la date de naissance du patient
- le cas échéant, le motif de non enregistrement dans la RTU
- le cas échéant, la nature de la contre-indication non respectée
- les circonstances de survenue des surdosages volontaires et involontaires
- l'usage inapproprié du baclofène (non respect du protocole de suivi des patients de la RTU)
- tout acte suicidaire sous baclofène dont ceux rapportés au (CRPV, laboratoires, ou réseau des Centres Antipoison et de Toxicovigilance)

### **b/ Plan d'analyse des données de pharmacovigilance**

Concernant l'analyse des données de pharmacovigilance, le CRPV Rapporteur préconise pour les prochains rapports d'effectuer :

- une analyse descriptive des données du portail électronique de la RTU (descriptif des événements et des effets indésirables, fréquence des effets indésirables, taux de compliance à la déclaration auprès des CRPV)
- une analyse descriptive des données issues de la notification « classique » via les CRPV et les laboratoires pharmaceutiques (descriptifs des effets indésirables, évaluation de leur circonstance de survenue, chiffres de ventes toutes indications confondues, estimation par la CNAMTS du nombre de patients recevant du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance)
- des analyses complémentaires (compliance respect de la RTU reposant sur une estimation par la CNAMTS du nombre de patients traités, taux de déperdition des effets indésirables rapportés entre le portail électronique et la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), score d'informativité des cas)
- une analyse des données issues des patients enregistrés dans la RTU et de ceux non enregistrés dans la RTU (distribution des posologies, posologies > 120 mg/j, posologies > 180 mg/j, distribution des effets indésirables par SOC, surdosages involontaires et volontaires, syndrome de sevrage, usage inapproprié, accidents tels que chutes ou accidents de la voie publique, interactions)

Le CRPV propose de réaliser une première analyse 6 mois après la mise en place de la RTU (septembre 2014) puis à un an (mars 2015).

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

Le Comité technique est favorable à la trame générale du plan d'analyse proposé par le CRPV Rapporteur.

Concernant le plan de collecte des données, le Comité a demandé au CRPV Rapporteur de proposer une

grille pour faciliter la saisie des cas et améliorer leur documentation. Cette grille sera élaborée en collaboration avec l'ANSM. Il a également été proposé que cette grille soit jointe au cas saisi dans la BNPV.

Enfin, Le Comité technique a demandé à l'ANSM de proposer au CRPV Rapporteur un moyen facile d'identifier les patients enregistrés ou non dans la RTU (accès au portail, liste des patients enregistrés dans la RTU) afin de faciliter l'identification des doublons des cas rapportés. L'ANSM a souligné que cette demande doit être étudiée et validée par la Direction des Affaires juridiques et réglementaires.

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

| <b>Nom du dossier</b>          | <b>Suivi de pharmacovigilance des anticoagulants oraux directs PRADAXA® (dabigatran) et XARELTO® (rivaroxaban) : point semestriel</b> |
|--------------------------------|---|
| Dossier thématique             | <input type="checkbox"/>  |
| Dossiers Produits – Substances | <input checked="" type="checkbox"/>   |

|   |   |
|---|---|
| (National)                              |   |
| 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 Paris HEGP et CRPV de Angers  |
| <b>Critères de passage</b>              |   |
|   | Analyse des données de sécurité   |
|   | Retour du réseau de pharmacovigilance   |

### Références documentaires

Présentation et rapport d'expertise du CRPV de Paris HEGP et CRPV de Angers

**Suivi de pharmacovigilance des anticoagulants oraux directs PRADAXA® (dabigatran) XARELTO® (rivaroxaban) : point semestriel**

### - Suivi national de la spécialité PRADAXA® (dabigatran)

|                                   |                                   |
|-----------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Nom commercial</b>             | PRADAXA®                          |
| <b>DCI</b>                        | Dabigatran                        |
| <b>Forme pharmaceutique</b>       | Gélules                           |
| <b>Classe pharmacologique</b>     | Agent antithrombotique (B01AE07)  |
| <b>Procédure d'enregistrement</b> | Centralisée (Danemark rapporteur) |
| <b>Date d'AMM</b>                 | Mars 2008                         |
| <b>Date de commercialisation</b>  | 15/12/2008                        |
| <b>Titulaire de l'AMM</b>         | Boehringer Ingelheim              |
| <b>SMR</b>                        | Important                         |

### 1- Introduction

Le dabigatran (Pradaxa®) est un inhibiteur direct, sélectif et réversible du facteur IIa, actif par voie orale, autorisé selon une procédure européenne centralisée en mars 2008 et commercialisé en France depuis le 15/12/2008. Initialement indiqué dans la prévention de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) après chirurgie orthopédique (CO), il a obtenu une extension d'AMM européenne depuis août 2011 dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients adultes présentant une fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque. Bien que ce produit ait été développé sans la nécessité d'une surveillance biologique, il modifie les tests usuels d'hémostase et des tests spécifiques de mesure de l'activité antithrombine du dabigatran sont disponibles depuis janvier 2012. Le plan de gestion de risque (PGR) européen comprend le suivi des accidents hémorragiques, des atteintes hépatiques, des infarctus myocardiques et des embolies pulmonaires et a été assorti au niveau national d'un suivi de pharmacovigilance.

Le dernier bilan de suivi de pharmacovigilance, présenté au Comité technique de novembre dernier portait sur l'ensemble des cas graves notifiés depuis le début de la commercialisation du Pradaxa®. A l'issue de cette présentation, il a été décidé de poursuivre le suivi national de pharmacovigilance du produit, avec un allègement des modalités de sa présentation. Celle-ci consistera en un bilan semestriel des cas graves, avec l'utilisation d'indicateurs prédéfinis (taux de notification des EI graves, taux de notification des accidents hémorragiques, etc.)

Ce quatrième bilan de suivi de pharmacovigilance porte sur la période du 01/09/2013 au 28/02/2014.

### 2- Méthode

- Prise en compte de tous les cas français graves (excluant les cas médicalement significatifs) issus de la notification spontanée de Boehringer-Ingelheim et des CRPV, avec recherche des doublons,
- Période du suivi : 01/09/2013 au 28/02/2014

- Définitions des effets hémorragiques et des événements thromboemboliques (ETE) majeurs comparables à celles utilisées dans les essais cliniques et lors des précédents suivis,
- Indication médicale (FA), chirurgicale, inconnue.
- Estimation de la fonction rénale par la formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) car les informations sont souvent manquantes sur les poids des patients;
- Evaluation du mésusage en trois catégories :
  - Avéré
  - Absent
  - Inévaluable
- Estimation des taux de notification spontanée en fonction de l'indication

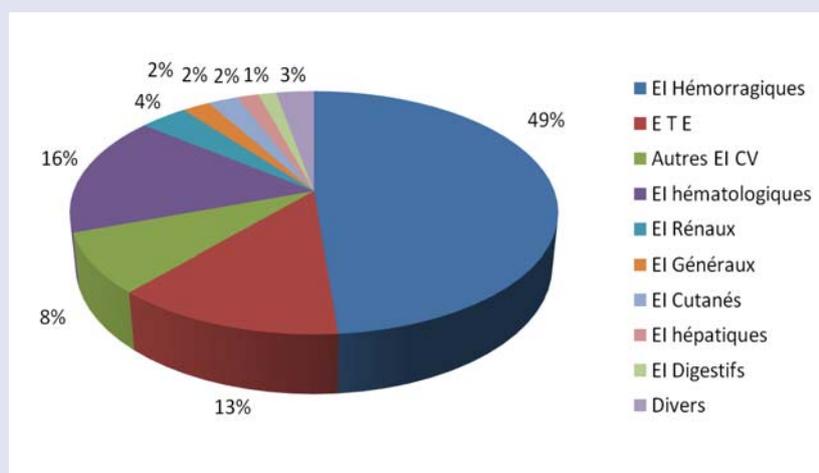
### **3- Résultats**

Au cours de cette période de suivi, un total de 391 cas graves d'EI a été retenu et analysé, dont 259 notifiés au réseau des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et 132 au laboratoire. Ces cas concernent 188 femmes et 193 hommes, avec une moyenne d'âge de  $78,3 \pm 10$  ans. Un mésusage avéré a été retrouvé dans 42 cas (10,7%) (14 fois sur l'indication, 19 fois sur la posologie et 9 fois sur la fonction rénale). Cependant, de nombreux dossiers sont inévaluables. Les indications concernées sont en majorité médicales (297/391, soit 75%), dont 259 dans la FA, 18 dans l'indication « autres troubles du rythme/arythmie », 6 en post-AVC (ces dossiers seront finalement considérés dans l'indication FA) et 13 indications hors AMM (mésusage avéré). Par ailleurs, on retrouve 15 indications chirurgicales (4%), aucune hors AMM, ainsi que 80 cas (26%) dont l'indication est inconnue (mésusage non évaluable). Pour les 297 dossiers avec indication respectée, la posologie est conforme dans 231 (92%) des 249 cas évaluable. Sur ces 231 cas, la fonction rénale était connue dans 119 cas (51%), dont 7 avec insuffisance rénale au stade 4 (mésusage avéré). Deux autres cas de mésusage avéré avec insuffisance rénale de stade 4 ont été identifiés, mais avec une posologie inconnue dans un cas et une diminution de posologie pour l'autre.

#### Décès

Au total, 65 cas de décès ont été rapportés (16,6% du total), avec cependant un biais de notification du fait de la médiatisation en septembre 2013 et des dépôts de plaintes des proches de patients. Parmi ces cas de décès, on retrouve 52 décès par accident hémorragique, 4 par accident ischémique, 2 associant accident hémorragique et ischémique ; 5 décès inattendus et inexplicables, ainsi qu'une atteinte hépatique qualifiée de fulminante et une pancréatite aigüe.

#### Répartition des effets indésirables (EI) par Système Organe Classe (SOC)



#### Effets hémorragiques

Au total, 265 cas d'accidents hémorragiques ont été identifiés (49% du total), dont 178 majeurs (67% des hémorragies). Parmi eux, 179 (67%) sont survenus dans des indications médicales et 10 dans des indications chirurgicales (52 inconnues).

Ces accidents hémorragiques concernent 127 femmes et 135 hommes, avec un âge moyen de  $79,7 \pm$

9,2 ans.

Soixante-quatorze cas surviennent en association à d'autre(s) médicament(s) pour lesquels une interaction est listée : amiodarone (34), antiagrégants (21), IRSS (10), AINS (7), héparine/anticoagulants (5), IPP (3), autres (10) ; soit 58% d'interactions pharmacodynamiques. L'évaluation du mésusage associé aux effets hémorragiques a permis d'identifier 39 cas de mésusages avérés :

- une insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/mn dans 26 cas,
  - des indications hors AMM dans 7 cas,
  - une posologie non conforme dans 6 cas, dont 4 où la posologie avait été diminuée sans justification et 2 où la posologie de 300 mg/j n'était pas adaptée (patients âgés de plus de 80 ans).
- Les localisations des hémorragies sont réparties comme suit : sphère digestive (44%), SNC (23%), hémorragie pleuro-pulmonaire, urinaire et musculaire (6% chacun).

#### Effets thromboemboliques

On retrouve 70 cas d'accidents thrombo-emboliques, dont 63 majeurs (90% des thromboses). Quarante sept (67%) sont survenus dans des indications médicales (67%) et 4 cas dans des indications chirurgicales (12 inconnues).

Ils concernent 37 femmes et 28 hommes, avec un âge moyen de 74 ans +/- 11.

Huit cas surviennent avec un autre médicament suspect (possible interaction pharmacocinétique dans 3 cas).

L'évaluation du mésusage associé à ces effets thrombo-emboliques a permis d'identifier 11 cas de mésusage avéré (indication hors AMM dans 6 cas, posologie non conforme dans 5 cas).

La localisation de ces accidents thromboemboliques est répartie comme suit : AVC ou AIT dans 41% des cas, thromboses veineuses : 16%, infarctus du myocarde : 12%, thromboses artérielles : 11%.

#### Autres effets d'intérêt

On retrouve 8 cas d'atteintes hépatiques, dont 4 cas d'atteinte biologique (découverte fortuite), avec d'autres médicaments suspects dans 3 cas. Parmi ces atteintes, 2 cas sont survenues dans un contexte d'alcoolisme : un cas avec une imputabilité C2S2 (seul suspect) et une atteinte « fulminante » non documentée.

Par ailleurs, 7 cas d'atteintes rénales (hors contexte hémorragique) ont été identifiés, avec le dabigatran comme seul médicament suspect dans 6 cas et une évolution favorable à l'arrêt du traitement dans 3 cas.

#### Taux de notification

Les taux de notification sont en baisse pour l'ensemble des effets indésirables graves, toutes indications confondues, par rapport au bilan de novembre dernier, sauf pour les accidents hémorragiques majeurs en chirurgie orthopédique ; dans cette indication, le taux de notification est à interpréter avec prudence car peu de cas ont été déclarés.

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

Ce quatrième bilan du suivi de pharmacovigilance du Pradaxa® ne met pas en évidence de nouveau signal de sécurité. A noter que les taux de notification pour les effets graves, hémorragiques et thromboemboliques sont en baisse depuis le dernier bilan du suivi national de novembre 2013. Enfin, un mésusage avéré est identifié dans 42 dossiers (relatif à l'indication dans 14 cas, à la posologie dans 19 cas et à la fonction rénale dans 9 cas).

### **II-Suivi national de la spécialité Xarelto® (Rivaroxaban)**

|                       |             |
|-----------------------|-------------|
| <b>Nom commercial</b> | XARELTO®    |
| <b>DCI</b>            | Rivaroxaban |

|                                   |                                  |
|-----------------------------------|----------------------------------|
| <b>Forme pharmaceutique</b>       | Comprimé pelliculé               |
| <b>Classe pharmacologique</b>     | Agent antithrombotique (B01AF01) |
| <b>Procédure d'enregistrement</b> | Centralisée (Suède rapporteur)   |
| <b>Date d'AMM</b>                 | 2008                             |
| <b>Date de commercialisation</b>  | 06/05/2009                       |
| <b>Titulaire de l'AMM</b>         | Bayer Healthcare                 |
| <b>SMR</b>                        | Important                        |

## **1- Introduction**

Le rivaroxaban est un inhibiteur direct du facteur Xa, hautement sélectif, compétitif, réversible, actif par voie orale, indiqué en prévention des accidents thromboemboliques dans les suites d'une chirurgie pour pose de prothèse totale de hanche ou de genou (AMM en 2008), en prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs de risque (AMM en 2012), et dans le traitement de la thrombose veineuse, de l'embolie pulmonaire et de leur récurrence (AMM en 2012). Le plan de gestion de risque (PGR) européen a été assorti au niveau national d'un suivi de pharmacovigilance.

Le dernier bilan de suivi de pharmacovigilance, présenté au Comité Technique de novembre 2013 portait sur l'ensemble des cas graves notifiés depuis le début de la commercialisation du Xarelto®. A l'issue de cette présentation, il a été décidé de poursuivre le suivi national de pharmacovigilance du produit, avec un allègement des modalités de sa présentation. Celle-ci consisterait à effectuer un bilan semestriel des cas graves, avec l'utilisation d'indicateurs prédéfinis (taux de notification des EI graves, taux de notification des accidents hémorragiques, etc.)

Ce quatrième bilan de suivi de pharmacovigilance porte sur la période du 01/09/2013 au 28/02/2014.

## **2- Méthode**

- Prise en compte de tous les cas français graves (excluant les cas médicalement significatifs) issus de la notification spontanée et rapportés aux laboratoires BAYER et aux CRPV ;
- Recherche des doublons ;
- Période de suivi : 01/09/2013 au 28/02/2014 ;
- Définitions des effets hémorragiques et des ETE majeurs comparables à celles utilisées dans les essais cliniques ;
- 3 grands groupes d'indication : chirurgicale, médicale et inconnue ;
- Évaluation du mésusage en 3 grandes classes :
  - Avéré
  - Absent
  - Inévaluable
- Estimation des taux de notification spontanée en fonction de l'indication.

## **3- Résultats**

Sur cette période de suivi, 558 cas d'effets indésirables graves ont été rapportés, dont 121 notifiés aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et 437 notifiés au laboratoire (BAYER). Ces cas concernent 261 femmes et 297 hommes, avec une moyenne d'âge de 74 ans  $\pm$  13 ans. Un mésusage avéré a été retrouvé dans 79 dossiers, et considéré comme inévaluable chez 346 patients. A noter que le mésusage n'explique pas nécessairement la survenue de l'effet indésirable dans ces observations.

Parmi ces cas, 516 concernent des indications médicales (92%) : 337 FA<sup>18</sup>, 105 TVP<sup>19</sup> et EP<sup>20</sup>, 31 indications hors AMM (mésusage avéré), et 43 indications inconnues. Dans 33 cas, on retrouve des indications chirurgicales (6%), dont 3 hors AMM et 3 inconnues. Enfin, on retrouve 9 cas dont l'indication est inconnue (2%).

### -Décès

Au total, 73 cas de décès ont été rapportés sur la période considérée (13% du total), dont 60 dûs à

l'effet indésirable : 8 par AVC ischémique, 56 par accidents hémorragiques et 5 décès inattendus et inexpliqués.

Les autres décès rapportés font suite à un syndrome de DRESS (allopurinol co-suspect), à une hépatite cytolytique (chimiothérapie co-suspecte), à un AVC sans précision, ou à une douleur thoracique d'origine inconnue.

#### -Effets hémorragiques

Au total, 397 cas d'accidents hémorragiques ont été identifiés, parmi lesquels 276 hémorragies majeures. Parmi les accidents hémorragiques, 377 surviennent dans des indications médicales (95%) et 15 dans des indications chirurgicales (4%).

L'âge moyen des patients était de 77 ans +/- 12, avec un sex ratio de 1,2.

Parmi ces cas, on retrouve 28% d'interactions pharmacodynamiques avérées et 14% d'interactions médicamenteuses pharmacocinétiques possibles.

Un mésusage avéré expliquant la survenue de l'effet indésirable a été identifié dans 43 cas (11%). Dans 58% des cas, le mésusage était inévaluable.

Parmi les mésusages avérés, on retrouve :

-25 cas où l'indication est hors AMM,

-1 cas où la clairance de la créatinine est inférieure à 15 ml/ml avant la survenue de l'effet indésirable ;

-12 cas où la clairance est entre 15 et 49 ml/mn et la posologie est de 20 mg/j au lieu de 15 mg/j dans une indication médicale ;

-5 cas où la posologie est 30 mg/j dans l'indication FA ;

-2 cas où la posologie est à 30 mg/j pendant une durée supérieure à 21 jours dans l'indication TVP/EP ;

-2 cas où la durée du traitement est supérieure à 35 jours pour une prothèse totale de hanche ;

A noter que quelques patients cumulent plusieurs critères de mésusage.

Les localisations des hémorragies sont réparties de la manière suivante: sphère digestive (35%), SNC (25%), sphère ORL (9%), sous cutanée et musculaire (8%), urinaire (5%), pleuro-pulmonaires (4%).

#### -Effets thromboemboliques

Au total, 78 cas d'accidents thrombo-emboliques ont été notifiés sur cette période, dont 62 majeurs.

Parmi ces cas, 68 (soit 87%) sont rapportés dans des indications médicales et 9 cas dans des indications chirurgicales (12%).

L'âge moyen des patients était de 71 ans +/- 16, avec un sex ratio à 0,6.

Une possible interaction pharmacodynamique avec de l'acide tranexamique a été identifiée dans 2 cas (3%).

Un mésusage avéré en lien avec la survenue de l'effet indésirable a été mis en évidence dans 6 cas (8%), dont 3 indications hors AMM et 3 cas où la posologie est inférieure à 20 mg/j alors que la clairance de la créatinine est supérieure ou égale à 50 ml/mn. Le mésusage était considéré comme inévaluable dans 73% des cas.

Les localisations des accidents thromboemboliques sont réparties comme suit : AVC ischémique : 42 %, AIT 6%, embolie pulmonaire : 22%, thrombose veineuse profonde distale 10%, thrombose veineuse profonde proximale 4%, thrombose veineuse profonde sans précision : 9%.

#### -Autres effets d'intérêt

- EI graves d'intérêt suivis par le PGR initial :

-Effets hépatiques : 9 cas d'évolution favorable le plus souvent (pas de cas marquant d'atteinte cholestatique) ;

-Effets rénaux : 7 IRA dont 4 régressives à l'arrêt

-Effets pancréatiques : 0 cas.

-Thrombopénies : 4 cas dont 3 régressives à l'arrêt.

- EI observés au cours de la grossesse et de l'allaitement :

Aucun cas de malformation ou d'effet néonatal n'a été déclaré.

Une requête TERAPPEL a permis de retrouver un seul enregistrement concernant une exposition à XARELTO jusqu'à 8 SA et la naissance d'un enfant sans problème malformatif ou néonatal.

- Effets d'intérêt issus du suivi national à surveiller :

- Effets cutanés graves et inattendus : 9 cas

- Vascularite : 2 cas (au total 11 cas depuis la commercialisation) ;
  - DRESS : 1 cas (au total 2 cas depuis la commercialisation dont un cas publié) ;
  - Pemphigoïde bulleuse : 1 cas ;
  - Éruption bulleuse : 1 cas ;
  - Eczéma : 1 cas ;
  - Exanthème maculopapuleux : 2 cas.
- o Réaction anaphylactique (sauf urticaire) et angio-oedème : 0 cas
  - o Effets pulmonaires : 2 pneumopathies interstitielles comportant des médicaments co-suspects : amiodarone et trastuzumab

#### Taux de notification

Les taux de notification sont en baisse par rapport au dernier bilan de suivi dans les indications chirurgicales, et sont globalement stables dans les indications médicales.

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

Les effets indésirables graves rapportés dans cette période de suivi sont principalement attendus et listés dans le RCP.

Les effets hémorragiques sont les plus nombreux (68%). Ils sont majeurs dans 70% des cas. Dans 11% des cas, il a été possible de mettre en évidence un mésusage avéré du médicament, et chez un tiers des patients, on observe une association du Xarelto à un autre médicament anti-thrombotique. Un mésusage pouvant expliquer la survenue d'un ETE majeur est présent chez 10% des patients atteints.

Aucun fait marquant nouveau n'a été identifié.

Les taux de notification sont stables dans les indications médicales et en baisse dans les indications chirurgicales.

Enfin, il apparaît nécessaire d'améliorer la qualité des données recueillies afin de mieux évaluer le mésusage : poids, créatininémie (la clairance doit être calculée avec la formule de Cockcroft), indication précise si possible, posologie en mg/jour et médicaments associés.

#### **III-Discussions et conclusions du Comité technique de pharmacovigilance sur les suivis nationaux de Pradaxa® et Xarelto®**

Les raisons pouvant expliquer la prédominance des hémorragies digestives avec le dabigatran ont été discutées. Le rôle de la thrombine comme facteur de croissance au niveau de l'épithélium digestif pourrait expliquer cela, puisque le dabigatran empêcherait ainsi la régénération des tissus digestifs. De plus, le dabigatran a une action sur la thrombine libre et liée, pouvant ainsi révéler des lésions digestives à risque de saignement.

Par ailleurs le potentiel « ulcérogène » du dabigatran pourrait également expliquer ce phénomène.

Concernant les antidotes, il a été précisé qu'une étude de phase III vient d'être autorisée pour un anticorps monoclonal anti-dabigatran. Le développement d'un antidote dirigé contre les anti-Xa est en cours également.

Il a été spécifié que les interactions médicamenteuses ne doivent pas toutes être prises en compte dans les critères de mésusage, dans la mesure où certaines font l'objet d'une précaution d'emploi et non d'une contre-indication.

Dans ce bilan de suivi, l'évaluation du mésusage repose essentiellement sur l'indication, la posologie et la fonction rénale. Celle-ci a été évaluée selon le MDRD pour le dabigatran, en l'absence de données sur le poids. Cela pose le problème de l'identification des situations de mésusage, puisqu'en l'absence de clairance estimée par la formule de Cockcroft, il semble difficile de parler de mésusage (les valeurs de références issues des essais cliniques sont calculées à partir du Cockcroft). A noter que la formule de Cockcroft est de moins en moins utilisée en pratique courante.

#### **Conclusions du Comité technique de pharmacovigilance :**

Il est nécessaire de poursuivre ce suivi en accordant une attention particulière aux effets indésirables inattendus et/ou graves, aux mésusages, aux patients insuffisants rénaux et/ou âgés. A cet effet, il sera nécessaire d'améliorer la qualité des données recueillies dans la BNPV afin notamment de

pouvoir mieux évaluer le mésusage.