

Actualités en Pharmacologie Clinique

Pr. E Autret-Leca et Dr. AP Jonville-Béra

Numéro 92 Avril-Juin 2012

Service de Pharmacologie Clinique
Centre Régional de Pharmacovigilance,
de Pharmacoépidémiologie et d'Information sur le Médicament
CHRU de Tours - 37044 Tours Cedex 9 ☎ : 02.47.47.80.29 Fax : 02.47.47.38.26



L'essentiel

Vous ne lirez plus les termes suivants :

- Afssaps qui est remplacée par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament),
- Pr. E Autret-Leca qui quitte ses fonctions. Je ne signerai donc plus ces Actualités rédigées depuis 24 ans. Elles continueront avec de nouvelles plumes.

ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

	Page
Warfarine ou aspirine dans l'insuffisance cardiaque	2
Metformine et/ou insuline ?	2
Amantadine et traumatisme crânien	2
Patchs de nicotine et grossesse	3
Dabigatran : sur-risque d'événements coronariens	3

Pharmacoépidémiologie

IPP et fracture de hanche	4
---------------------------------	---

PHARMACOVIGILANCE

Littérature

Macrolides/Inhibiteurs calciques et risque d'hypotension	4
Nicorandil et ulcérations	5
Effets indésirables en fonction de l'indication	5
Pioglitazone et cancer de vessie	5

Informations de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et de l'Agence Européenne du Médicament (EMA)

Commission Nationale de Pharmacovigilance : tacrolimus pommade, tianeptine, linézolide, nicorandil, lévothyroxine, méthadone	6
Finastéride : Troubles de l'érection et cancer du sein	6
Halaven® : Erreur de dose	6
Onglyza® : Hypersensibilité et Pancréatite	6
Nicorandil : Ulcérations graves	6
Desernil® : Rapport bénéfice/risque défavorable	7
Orlistat : Risque hépatique confirmé	7
Protelos® : Nouvelles contre-indications	7
Gilenya® : Maintien d'une surveillance cardiaque renforcée	7
Pradaxa® et Xarelto® : Hémorragies graves	7
Pradaxa® : Actualisation de l'information	7
Baclofène : Alcoolodépendance	8
Perfalgan® 10 mg/ml IV : Surdosage	8
Protopic® (tacrolimus) : Lymphomes et Cancers cutanés	8

COMMISSION DE TRANSPARENCE

ASMR I : progrès thérapeutique majeur

Aucun

ASMR II : amélioration importante

Extensions médicaments : Enbrel® 8

ASMR III : amélioration modérée

Nouveaux médicaments : Incivo® 8

Zytiga® 9

Extensions d'indication : Roactemra® 8

ASMR IV : amélioration mineure

Nouveaux médicaments : Benlysta®, Esbriet®, Incivo®, Oralair®, Vyndaqel®, Xgeva® 9

Extensions d'indication : Afinitor® 9

Enbrel® 10

ASMR V : absence d'amélioration

Nouveaux médicaments : Asmanex Twisthaler®, Edurant®, Eviplera®, Fampyra®, Kiovig®, Komboglyze®, Octegra®, Osvaren®, Pradaxa®, Soluprick®, Targretin®, Toviaz®, Vantas®, Xgeva®, Ydralbum® 10

Extensions d'indication : Xarelto® 11

SMR insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale (non remboursement)

Nouveaux médicaments : Revatio®, Xiapex® 11

Réévaluation ayant modifié SMR ou ASMR

Adénuric®, Cervarix® 11

SYNTHÈSE

Ferinject® 11

Rapport d'activité 2011 12

LE CENTRE DE PHARMACOVIGILANCE ET D'INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT

- Répond à vos questions sur les médicaments.
- Reçoit et analyse vos notifications d'effets indésirables.
- Est facile à joindre :
 - ☎ 02-47-47-37-37
 - 02-47-47-47-47 poste 7.3737 ou 7.3149
 - Fax 02-47-47-38-26
 - e-mail crpv@chu-tours.fr
- Retrouvez ces informations
<http://www.pharmacovigilance-tours.fr>

La déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance, des effets indésirables des médicaments est obligatoire s'ils sont graves (conduisant au décès, ou susceptibles de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation) et/ou inattendus (non mentionnés dans le résumé des caractéristiques du Vidal). Ces déclarations peuvent être faites par téléphone, par courrier ou par fiche de déclaration disponible sur <http://www.pharmacovigilance-tours.fr>

ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

Pr E. Autret-Leca

Dans l'insuffisance cardiaque la warfarine n'est pas justifiée par rapport à l'aspirine.

Les insuffisants cardiaques ont un risque accru d'AVC, d'accident thromboembolique systémique et de fibrillation auriculaire qui même asymptomatique augmente encore le risque d'AVC. Proposer une anti coagulation semble donc logique chez l'insuffisant cardiaque, mais son bénéfice à long terme n'avait jamais été clarifié en raison de la méthodologie des essais. Un essai (financé par le NIH) a comparé en double aveugle chez 2305 insuffisants cardiaques (FEV = 25%), âgés en moyenne de 61 ans, la warfarine (INR cible de 2 à 3,5) et l'aspirine (325 mg/j) pendant une durée moyenne d'environ 3,5 ans. Tous les patients recevaient par ailleurs leurs traitements habituels. Les insuffisants cardiaques en classe 1 du NYHA ne devaient pas excéder 20% des inclus. Enfin étaient exclus les maladies à haut risque embolique (fibrillation auriculaire, valve cardiaque, endocardite). A l'inclusion 43% des patients avaient une maladie ischémique. A la fin de l'essai, seuls 1,5% des patients étaient perdus de vue et 62% des patients du groupe warfarine avaient eu un bon contrôle de l'INR. Par rapport à l'aspirine, la warfarine ne réduit pas le critère principal d'évaluation composite associant les AVC (ischémiques ou hémorragiques) et les décès (7,47 patients/année avec warfarine vs 7,93 avec l'aspirine; $p = 0,4$). La warfarine ne réduit pas non plus les décès (6,63 vs 6,52 patients/année), mais diminue le taux d'AVC ischémique (0,72 vs 1,36 pour 100 patients/année; $p = 0,05$). L'effet de la warfarine sur les AVC ischémiques sans modifier la mortalité tend à prouver que la mortalité liée à l'insuffisance cardiaque sévère n'est pas majoritairement due à des accidents thromboemboliques mais bien à l'atteinte de la fonction ventriculaire. Le bénéfice de la warfarine se fait au prix d'une augmentation des hémorragies graves (1,78 vs 0,87/100 patients/année; $p = 0,001$) en particulier digestives (0,94 vs 0,45 pour 100 patients/année; $p = 0,001$) mais sans excès significatif d'hémorragie intracérébrale (0,12 vs 0,05 patients/année; $p = 0,35$). Cet essai n'apporte pas d'argument pour utiliser la warfarine plutôt que l'aspirine chez les patients avec insuffisance cardiaque sévère. Selon l'éditorial qui accompagne cette publication, ces résultats incitent, pour toute nouvelle évaluation des anticoagulants dans l'insuffisance cardiaque, à cibler les patients ayant une maladie coronarienne sous jacente sans dysfonction ventriculaire trop importante.

N Engl J of Med 2012; 366:1859-69 et 1936-37

L'association metformine/insuline n'améliore pas la mortalité globale ou cardiovasculaire par rapport à l'insuline seule.

La metformine est recommandée en traitement de première ligne du diabète de type 2 puis, compte tenu de l'évolutivité de la maladie, la metformine finira par être associée à l'insuline. Or, l'association metformine/insuline n'ayant pas été réellement évaluée par rapport à l'insuline seule, une méta analyse a inclus les essais randomisés ayant comparé metformine/insuline à l'insuline seule avec ou sans placebo chez les patients ayant un diabète de type 2 et âgés de plus 18 ans. Le critère principal d'évaluation était la mortalité globale et la mortalité cardiovasculaire. Sur les 23 essais sélectionnés ayant inclus 2117 patients, la mortalité globale (RR 1,30 [0,57-2,99] et la mortalité cardiovasculaire (RR 1,70 [0,35-8,30]) n'ont pas été significativement différentes entre l'association metformine/insuline et l'insuline seule. En revanche, les hypoglycémies sévères ont été plus fréquentes avec l'association metformine/insuline qu'avec insuline seule (RR 2,83 [1,17-6,86]). L'association metformine/insuline permet d'obtenir une réduction plus importante de l'HB1C, (différence de -0,6 % [-0,89 à -0,31%], du poids (différence de -1,68 kg [-2,22 à -1,13] et de la dose d'insuline (différence de -18,65 unités/jour [-22,70 à -14,60]). *BMJ 2012 Apr 19;344:e1771.*
doi:10.1136/bmj.e1771

L'amantadine, un espoir en cas de traumatisme crânien.

Les traumatismes crâniens (TC) sont une des principales causes de morbi mortalité entre 15 et 30 ans. En effet, 10 à 15% des TC se compliquent d'un état végétatif et 50% auront des séquelles à 1 an. L'amantadine (Mantadix®), qui a une AMM dans les syndromes parkinsoniens et la grippe, est souvent utilisée au décours d'un TC sans réelle démonstration de son intérêt. Un essai, financé par des crédits d'état, a donc comparé en double aveugle l'amantadine (200 à 400 mg/j pendant 4 semaines puis arrêt progressif sur 2 semaines) au placebo, tous deux administrés entre la 4^{ème} et la 16^{ème} semaine suivant le TC. Les patients inclus avaient entre 16 et 65 ans, un TC non pénétrant suivi d'un état végétatif ou d'une conscience minime (score DRS > 11, incapacité à suivre les commandes ou à engager une communication). Le critère principal était un score d'atteinte neurologique (DRS) côté de 0 à 29. Les 184 patients étaient comparables à l'inclusion dans les groupes amantadine et placebo sur les critères démographiques et pronostiques, en particulier sur le score DRS et le délai entre l'inclusion et le TC. Au cours de l'étude, la prescription d'anti épileptiques a été plus fréquente dans le groupe amantadine et celle de narcotiques/analgésiques plus fréquente dans le groupe placebo. Pendant les 4 semaines de

l'essai, le score DRS s'est amélioré dans les 2 groupes mais cette amélioration a été plus importante et plus rapide avec l'amantadine. L'effet de l'amantadine sur l'ensemble des inclus persiste après prise en compte des facteurs pronostiques (délai d'inclusion et degré d'atteinte de conscience). Il est cependant plus prononcé chez les patients inclus tard que chez ceux inclus tôt alors que l'effet est le même entre les états végétatifs et les atteintes minimales de la conscience. Pendant les 2 semaines de réduction des doses, le DRS ne s'est pas plus amélioré avec l'amantadine qu'avec le placebo et finalement à la 6^{ème} semaine de suivi la différence entre les 2 groupes est très minime sur les 6 items de comportement cliniquement pertinents (réponse à la commande, reconnaissance d'objet, utilisation d'objet, verbalisation, communication en oui ou non, attention soutenue). La tolérance a été bonne dans les deux groupes. L'amantadine accélère donc la vitesse de guérison après un TC pendant les 4 semaines de traitement, mais ce bénéfice s'estompe à l'arrêt du médicament. Ceci permet une réadaptation plus rapide ce qui en soit représente une avancée intéressante. Les essais futurs devront donc préciser si l'amantadine améliore le devenir à long terme ou simplement accélère la guérison.

N Engl J of Med 2012;366:819-26

Les patchs de nicotine n'aident pas au sevrage tabagique pendant la grossesse.

On sait le risque de morbidité néonatale (petit poids de naissance, prématurité) associé au tabac. Malgré ces risques, 6 à 22% des femmes enceintes continuent à fumer pendant la grossesse. La nicotine en patchs ou en chewing-gums leur est fréquemment proposée. Un essai randomisé a comparé des patchs de nicotine (15 mg/16 h) ou un placebo chez 1050 fumeuses enceintes bénéficiant par ailleurs d'une thérapie comportementale et des conseils habituels. Le traitement était prescrit pour 4 semaines suivies de 4 semaines supplémentaires si la patiente était devenue abstinente. Au bout du premier mois de traitement, une sage-femme évaluait au cours d'un appel téléphonique l'abstinence tabagique et, lorsque la patiente affirmait avoir cessé de fumer, le CO₂ expiré était mesuré. Dès l'arrivée à l'hôpital pour l'accouchement la réalité de l'abstinence était contrôlée par le CO₂ expiré et par une mesure de la cotinine salivaire. Alors que l'abstinence, à la fin des 4 premières semaines de traitement était plus fréquente avec la nicotine

qu'avec le placebo (21,3% vs 11,7%), il n'y a plus de différence du taux d'abstinence depuis la date de cessation du tabac jusqu'à l'accouchement (9,4% vs 7,6%). L'adhésion au traitement est mauvaise dès les 4 premières semaines de traitement dans les 2 groupes (7,2% vs 2,8%) et elle n'est liée à une mauvaise tolérance que dans 8,8 % des cas. La tolérance pendant la grossesse ou néonatale n'a pas été différente entre les 2 groupes. Reste à savoir si l'arrêt des patchs au bout d'un mois s'est fait avant la rechute tabagique incitant à améliorer l'adhérence au traitement ou après la rechute tabagique traduisant l'inefficacité de ce traitement.

N Engl J of Med 2012;366:808-18 et 846-7

ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

Dr T. Angoulvant

Le dabigatran est associé à un sur-risque d'événements coronariens.

Le dabigatran (Pradaxa®) est un nouvel anticoagulant par voie orale, inhibiteur direct de la thrombine. En France il est indiqué dans la prévention primaire de la thrombose veineuse profonde après une prothèse programmée de hanche ou de genou et dans la prévention des accidents emboliques artériels en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire. L'étude ayant démontré son bénéfice dans cette 2^{ème} indication (étude RE-LY) avait montré un surcroît de risque d'infarctus du myocarde chez les patients traités par dabigatran par rapport à ceux traités par warfarine. Pour évaluer ce surcroît de risque, des auteurs ont réalisé la méta-analyse des essais cliniques randomisés ayant évalué le dabigatran. Le risque coronarien était significativement augmenté (RR=1.33, p=0.03) chez les 19,763 patients traités par dabigatran *versus* les 10,431 patients traités par warfarine, enoxaparine ou placebo. Ce sur-risque était surtout visible dans les études où les patients en fibrillation auriculaire étaient traités pendant plusieurs mois. Ce nouveau risque s'ajoute au risque hémorragique du dabigatran qui a donné lieu à une alerte de l'ANSM, ce d'autant qu'on ne dispose pas de surveillance biologique de routine, ni de traitement correcteur en cas d'accident hémorragique. Il est donc particulièrement important de bien évaluer pour chaque patient le rapport bénéfices-risques du dabigatran en cas de fibrillation auriculaire.

Arch Intern Med 2012;172:397-402.

PHARMACOEPIDEMIOLOGIE

Pr E. Autret-Leca

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) accroissent le risque de fracture de hanche.

A la suite de plusieurs études et d'une alerte de la FDA sur le risque de fractures associées à l'utilisation prolongée des IPP, une nouvelle étude s'est intéressée à cette association. Les sujets sont issus de la cohorte prospective des infirmières américaines âgées de 30 à 55 ans (nurses' health study) parmi lesquelles ont été identifiées celles ayant eu une fracture de hanche faisant suite à un traumatisme minime ou modéré. Dans cette cohorte, la prise d'anti ulcéreux (IPP et anti H2) étant renseignée par questionnaires réguliers, on a identifié les femmes en ayant pris régulièrement dans les deux ans précédant la fracture (utilisatrices régulières). Parmi les 80 000 femmes ménopausées (565 800 patiente/année), 893 fractures de hanche ont été identifiées. Le pourcentage de femmes utilisatrices régulières d'IPP augmente clairement au cours du temps passant de 6,7% en 2000 à 19% en 2008. Ces femmes, par rapport à celles qui n'utilisent pas régulièrement des IPP, ont une masse corporelle plus élevée, ont moins d'activité physique, consomment moins d'alcool, ont plus souvent une ostéoporose et utilisent plus souvent un traitement substitutif de la ménopause, des diurétiques, des corticoïdes ou des bisphosphonates. Le risque absolu de fracture de hanche est plus élevé chez les utilisatrices régulières d'IPP que chez les non utilisatrices (2,2 vs 1,51/1000 personnes/année; HR 1,35 [1,13 et 1,62]) et cette augmentation de risque persiste après ajustement sur les facteurs

de confusion (masse corporelle, supplémentation calcique, activité physique, tabac, traitement substitutif, bisphosphonate, corticoïde, thiazidique). L'utilisation régulière d'anti H2 est associée à un risque de fracture plus modeste par rapport aux non utilisatrices (1,23 [1,02-1,50]). Le risque de fracture associée aux IPP augmente avec la durée du traitement passant de 1,36 [1,12-1,65] pour une exposition de 2 ans à 1,55 [1,03-2,32] pour une exposition de 6 à 8 ans. Il persiste environ 2 ans après l'arrêt des IPP. Cette augmentation de risque n'est pas observée chez les femmes n'ayant jamais fumé. Cette étude observationnelle souffre bien sûr de nombreux biais (pas d'information sur le type d'IPP et sa dose, fractures de hanche rapportées par les patientes non confirmées par un dossier médical, pas d'information sur la minéralisation osseuse), mais l'association IPP/fracture de hanche est en adéquation avec la plupart des autres études épidémiologiques publiées dans lesquelles les HR sont généralement compris entre 1,25 et 1,30. La diminution de l'absorption du calcium liée à la suppression d'acidité gastrique pourrait expliquer l'association risque de fracture avec les IPP mais aussi avec les anti-H2. Cependant, elle n'est pas suffisante puisque d'une part il n'a pas été montré de lien entre IPP et absorption calcique et d'autre part la supplémentation calcique ne modifie pas le risque de fracture.

BMJ 2012 Jan 30;344:e372. doi: 10.1136/bmj.e372

PHARMACOVIGILANCE**Littérature**

Dr A.P. Jonville-Béra

L'association de certains macrolides à un inhibiteur calcique majore le risque d'hypotension.

Les inhibiteurs calciques exposent les patients, en particulier les sujets âgés, au risque d'hypotension orthostatique, via leur effet vasodilatateur. Cet effet est dose-dépendant et certains inhibiteurs calciques voient leur concentration plasmatique augmentée lorsqu'ils sont associés à un inhibiteur enzymatique comme le sont certains macrolides. Les auteurs de cette étude ont évalué, chez des patients âgés de plus de 65 ans traités par un inhibiteur calcique (amlodipine, diltiazem, félodipine, nifédipine ou vérapamil), la consommation de macrolides au cours des 7 jours précédant une hospitalisation pour hypotension orthostatique et l'ont comparée à une autre période de 7 jours non suivie d'une hospitalisation pour hypotension séparée de plus d'un mois de l'hospitalisation (étude de type cas croisé). Pendant les 7 jours précédant l'hospitalisation, 131 des 7100 patients hospitalisés pour hypotension avaient pris un

macrolide (24 fois de l'azithromycine, 77 fois de la clarithromycine, 30 fois de l'érythromycine), alors que dans la période précédente (non suivie d'hypotension) seuls 45 patients en avaient reçu (16 fois azithromycine, 23 fois clarithromycine, 6 fois érythromycine). Ainsi chez les patients traités par inhibiteur calcique, le risque d'hypotension orthostatique est multiplié par presque 6 [2,3-15] au décours de la prise d'érythromycine et par environ 4 [2,3-6,1] au décours de la prise de clarithromycine qui sont tous deux des inhibiteurs puissants du cytochrome P450, alors que ce risque n'est pas augmenté par l'azithromycine (OR 1,5 [0,8-2,8]) qui est un faible inhibiteur enzymatique. Chez les sujets âgés traités par inhibiteur calcique, le choix d'un macrolide devrait donc prendre en compte le risque potentiel d'interaction médicamenteuse, le risque étant majeur avec l'érythromycine et la clarithromycine, très modéré avec l'azithromycine et absent avec la spiramycine, seul macrolide à ne pas être inhibiteur enzymatique.

CMAJ 2011;183:303-7

Penser à évoquer le rôle du nicorandil (Ikorel®, Adancor®) devant des ulcérations buccales mais aussi cutanées, anales, oculaires, digestives, intestinales, génitales ou péristomiales.....

Le nicorandil (Adancor®, Ikorel® et génériques) est indiqué, en seconde intention, dans le traitement prophylactique de la crise d'angor d'effort en monothérapie ou en association à d'autres antiangineux. Commercialisé en France en 1994, le 1^{er} cas d'ulcération buccale fut publié en 1997 et la 1^{ère} description d'ulcération anale en 2002. Depuis cette date, 56 publications de cas isolés ou de séries de cas font d'état d'ulcérations simples ou multiples avec des localisations très variées : orales, anales, périanales, vulvaires, péri vulvaires, vaginales, péniennes, gastro-intestinales, coliques, péristomiales, cutanées ou oculaires. Ces ulcérations surviennent souvent plusieurs mois à plusieurs années après le début du traitement (> 1 an dans plus de la moitié des cas). Le diagnostic étant rarement posé et le nicorandil étant donc poursuivi, ces cas sont souvent graves, l'évolution des ulcérations conduisant à des troubles de l'alimentation, des pertes de poids, des hémorragies ou des complications à type d'abcès ou de fistules. Cet effet semble dose-dépendant, le risque étant majeur en cas de posologie supérieure à 20 mg/jour. Enfin, l'arrêt du nicorandil entraîne habituellement la disparition totale des lésions en quelques jours à quelques mois, en dehors des cas très évolués de fistules digestives pour qui une prise en charge chirurgicale est nécessaire. Trois études de pharmaco-épidémiologie ont confirmé ce risque. Une d'elles a estimé à 5% l'incidence des ulcérations buccales chez des patients traités par nicorandil, alors qu'aucun des 100 patients témoins appariés n'a eu d'ulcération. Dans une autre étude, de type cas témoin, le risque de fistule était 8 fois plus important chez les patients atteints de diverticulose colique lorsqu'ils étaient traités par nicorandil (16% vs 2% chez les témoins). Enfin, une étude anglaise récente a estimé chez les patients traités par nicorandil et vus en consultations de gastroentérologie, que l'incidence des ulcérations anales était d'environ 4/1000 patients traités. Le mécanisme de ces atteintes muqueuses n'est pas élucidé, mais certains auteurs mettent en cause le rôle de ses métabolites: le nicotinamide et l'acide nicotinique (qui en excès peut provoquer une ulcération). Cette hypothèse de lésions chimiques est renforcée par les caractéristiques particulières de ces ulcérations : profondes, à bords nets et propres, sans œdème, douloureuses, persistantes, s'aggravant progressivement, conduisant parfois à la formation de fistules, et histologiquement non spécifiques.

Ann Royal Coll Surg Engl 2012;94:170-2.

Br J Ophthalmol 2012; 96:463-4.

Ann dermatol vénérol 2012 ;139 :249-50.

Int Wound J 2012; doi 10.1111/j.1742-481X.2012.00966.x

Les effets indésirables d'un médicament différent-ils en fonction de l'indication dans laquelle il est utilisé ?

C'est ce qu'ont essayé d'évaluer ces auteurs pour la prégabaline (Lyrica®) indiquée en France dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques et centrales, dans les crises d'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire et dans le traitement du trouble anxieux généralisé. Dans leur méta-analyse, ils ont inclus 22 essais cliniques randomisés comparant la prégabaline (≥ 600 mg/jour) au placebo et les ont répartis en 4 groupes en fonction des indications : 4 essais dans l'épilepsie résistante, 5 dans l'anxiété, 3 dans la fibromyalgie et 10 dans les douleurs neuropathiques. Les auteurs ont comparé, en fonction de l'indication, l'incidence des 20 effets indésirables plus fréquemment observés avec la prégabaline par rapport au placebo. En dehors de l'ataxie, plus fréquemment rapportée chez les patients traités pour une épilepsie que pour fibromyalgie, les autres effets indésirables avaient pratiquement la même incidence quelque soit l'indication et la probabilité d'arrêter la prégabaline en raison d'un effet indésirable était la même quelque soit l'indication. Malheureusement ces résultats, certes intéressants, ne peuvent être extrapolés à tous les médicaments !

Eur J Clin Pharmacol 2012;68:903-912

Pioglitazone (Actos®, Competact®) et cancer de vessie : risque confirmé un an après sa suspension d'utilisation en France.

En septembre 2010, la FDA avait alerté sur une possible augmentation du risque de cancer de vessie chez les patients traités par pioglitazone (Actos®, Competact®) alors indiquée en France en 2^{ème} intention dans le diabète de type II. Ces données étaient en cohérence avec les données expérimentales puisqu'il existait des tumeurs de la vessie chez le rat et un effet carcinogène connu avec d'autres médicaments qui, comme la pioglitazone, sont des agonistes PPARs γ et/ou α . En avril 2011, une cohorte française de 100 000 diabétiques traités par pioglitazone réalisée par la CNAMTS a confirmé une faible augmentation du risque de cancer de vessie chez les patients traités. La Commission Nationale de Pharmacovigilance avait alors demandé une réévaluation du rapport bénéfice/risque de la pioglitazone, ce qui a conduit la Commission d'AMM à suspendre son utilisation en juin 2011. Toutefois en juillet 2011 l'Agence Européenne du Médicament, évoquant des limites à l'étude française, a considéré que le rapport bénéfice/risque restait favorable chez certains patients et a maintenu son AMM en renforçant les mises en gardes. Mais ce risque de cancer de la vessie vient d'être confirmé par une étude de pharmaco-épidémiologie canadienne utilisant la Base de données de médecine générale britannique. Parmi 115 727 patients nouveaux utilisateurs d'un antidiabétique oral, 470 ont eu un cancer de vessie lors du suivi d'un peu plus de 4

ans et demi. En comparant les patients ayant développé un cancer de la vessie à des témoins diabétiques appariés, l'exposition à la pioglitazone augmente de 83% le risque de cancer de vessie et cette augmentation atteint 200% chez les patients traités pendant au moins 2 ans. Dans l'éditorial qui accompagne cet article, il est rappelé par l'équipe française qui a évalué ce dossier, que ce risque aurait pu être prédit plus tôt si on avait pris en compte les études pré-cliniques disponibles chez l'animal, les cas rapportés dans les essais cliniques et les données pharmacologiques concernant ce produit. En

considérant que le bénéfice de la pioglitazone en terme de réduction des événements cardiovasculaires est limité, il semble légitime que l'Agence Européenne revoit son évaluation du rapport bénéfice/risque au vu de ces nouvelles données.

BMJ 2012 ;344 :e3500 doi :10.1136/bmj.e3500

BMJ 2012 ;344 :e3645doi :10.1136/bmj.e3645 (published 31 May 2012)

Diabetologia doi 10.1007/s00125-012-2538-9 (published 31 Mars 2012)

Urology 2012 (in press)

Informations de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et de l'Agence Européenne du Médicament (EMA)

E. Autret-Leca et A.P. Jonville-Béra

Commission Nationale de Pharmacovigilance.

Mise en ligne du compte rendu de la réunion du 24 janvier 2012 : Tacrolimus pommade (Protopic® 0,03% et 0,1%) ; Réévaluation du bénéfice risque de la tianeptine (Stablon®) ; Suivi national du linézolide (Zyvoxid®) ; Nicorandil et risque d'ulcérations ; Lévothyroxine et génériques ; Méthadone <http://www.ansm.fr/ansm-media/Publications/Ordres-du-jour-comptes-rendus-de-commissions-Pharmacovigilance>

Finastéride (Propecia® et génériques) : troubles de l'érection et cancer du sein.

Le finastéride cp à 1 mg a l'AMM dans l'alopecie androgénétique de l'homme jeune. En bloquant la transformation de la testostérone périphérique en dihydrotestostérone (DHT), il donne chez environ 1% des patients des troubles sexuels (baisse de la libido, troubles de l'érection et de l'éjaculation), transitoires ou réversibles à l'arrêt du médicament. Toutefois, des troubles de l'érection qui persistent en dépit de l'arrêt du médicament ont été rapportés ainsi que des cas de cancers du sein chez l'homme. L'Afssaps rappelle : - de ne pas dépasser la dose de 1 mg/j, l'augmentation étant sans bénéfice thérapeutique; - de consulter rapidement en cas de tension, augmentation ou écoulement mammaire.

ANSM - Mars 2012

Halaven® (éribuline) : risque d'erreur de dose.

Halaven® (éribuline) a l'AMM dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique. Cette spécialité non encore commercialisée est cependant déjà à disposition de plusieurs établissements. L'Afssaps informe d'un risque d'erreur, lié à une différence d'expression de la posologie soit en éribuline base soit en mésylate d'éribuline. Les prescripteurs et les pharmaciens doivent donc s'assurer qu'ils prescrivent et dispensent Halaven® conformément à l'AMM européenne, à la posologie recommandée de 1,23 mg/m² d'éribuline base.

ANSM - Mars 2012

Onglyza® (saxagliptine) : Hypersensibilité et Pancréatite.

Onglyza® est un inhibiteur DPP4, qui a l'AMM dans le diabète de type 2. Des réactions d'hypersensibilité graves (angioedème, réaction anaphylactique) et des pancréatites aiguës sont rapportées chez des patients traités par Onglyza®. Ces manifestations, en particulier les pancréatites, sont observées également avec les autres DPP4. Il convient désormais de :- informer les patients des symptômes évoquant une pancréatite (douleur abdominale persistante et sévère);- contre-indiquer Onglyza® en cas d'antécédents de réaction anaphylactique, d'angioedème associé à la saxagliptine mais aussi aux autres DPP4, c'est-à-dire la sitagliptine seule (Januvia®, Xeluvia®) ou associée à la metformine (Janumet®, Velmetia®) et la vildagliptine seule (Galvus®) ou associée à la metformine (Eucréas®);- arrêter le médicament si une pancréatite ou une réaction d'hypersensibilité est suspectée.

ANSM - Mars 2012

Nicorandil (Adancor®, Ikorel® et génériques) : Ulcérations graves.

Le Nicorandil a l'AMM en prophylaxie de la crise d'angor d'effort. Le risque d'ulcérations buccales ou anales d'évolution favorable à l'arrêt du médicament est signalé dans le RCP. Cependant, des cas sont rapportés qui témoignent : - de localisations plus larges parfois multiples chez un même patient: tube digestif (buccale, anale, intestin grêle, colon), peau, zones péristomiales, génitale (vulve, vagin, pénis, prépuce), cornée; - de délai de survenue pouvant aller jusqu'à plusieurs années; - d'une incidence plus élevée en cas de posologie > 20 mg/jour; - d'errance diagnostique avant de les rattacher au nicorandil aggravant leur pronostic habituellement favorable par une complication (abcès, fistule, hémorragie, perforation) ou des traitements inappropriés. L'Afssaps recommande d'arrêter définitivement le nicorandil en cas d'ulcération ou de symptomatologie évocatrice.

ANSM - Mars 2012

Desernil® (méthysergide), AMM depuis 1965 : Rapport bénéfique/risque défavorable.

Desernil® (méthysergide) indiqué dans le traitement de fond de la migraine et de l'algie vasculaire de la face, est un dérivé de l'ergot de seigle, associé à un risque de fibrose notamment rétropéritonéale, pulmonaire, pleurale et valvulaire. Compte tenu du manque de pertinence de ses données d'efficacité, la commission d'AMM a jugé son rapport bénéfique/risque défavorable.

ANSM - Février 2012

Orlistat (Alli® et Xénical®) : Risque hépatique confirmé.

Des atteintes hépatiques graves survenues chez des patients traités par orlistat (alerte précédente Afssaps - 23 septembre 2011) ont conduit à la réévaluation de ce médicament. L'EMA a conclu que son rapport bénéfique/risque restait favorable dans les indications de l'AMM : Alli® surpoids : IMC > 28 kg/m² et Xénical® surpoids ou obésité IMC > 30 kg/m². Autrement dit le risque hépatique est confirmé mais la balance bénéfique/risque reste favorable.

ANSM - Mars 2012

Protelos® : Contre-indication chez les patientes immobilisées et chez celles souffrant ou ayant souffert d'événements thromboemboliques veineux (ETV).

Protelos® (ranélate de strontium) a l'AMM dans l'ostéoporose post-ménopausique. Les 2 alertes précédentes de l'Afssaps, informaient du risque d'ETV et de DRESS (septembre 2011) puis de sa restriction d'utilisation en seconde intention (octobre 2011). La réévaluation européenne a conclu que le rapport bénéfique-risque de Protelos® restait positif mais a retenu les propositions de la France pour réduire les ETV et les réactions graves d'hypersensibilité, en :- Contre-indiquant Protelos® chez les patientes immobilisées de façon temporaire ou permanente et chez celles souffrant ou ayant souffert d'ETV ; - Recommandant de réévaluer la pertinence de poursuivre le traitement après 80 ans (risque accru d'ETV), d'informer du risque et des signes évocateurs de réactions sévères d'hypersensibilité. Il est rappelé que la HAS avait déjà limité le périmètre de remboursement aux patientes à risque élevé de fracture ayant une contre-indication ou une intolérance aux bisphosphonates et n'ayant pas d'antécédent d'ETV ou d'autres facteurs de risque d'ETV notamment l'âge supérieur à 80 ans.

ANSM - Avril 2012

Gilenya® (fingolimod) : Maintien d'une surveillance cardiaque renforcée.

Gilenya® (fingolimod) a l'AMM dans la sclérose en plaques. L'Afssaps, en janvier 2012, avait informé du risque cardio-vasculaire (bradycardie, trouble de la conduction, infarctus du myocarde, mort subite, ...) dans les 24 heures suivant la 1^{ère} administration. La réévaluation par l'EMA a émis ou confirmé les recommandations suivantes : Gilenya® est déconseillé en cas de BAV, bloc

sino auriculaire, QTc allongé, etc. et traitement par anti arythmique ou un bradycardisant. Les patients traités par Gilenya® doivent avoir un ECG avant la première administration et 6 h après, une surveillance continue de l'ECG et de la PA pendant 6 heures. La prolongation de la surveillance et son type dépendra de la FC à la 6^{ème} heure et des éventuels troubles du rythme survenus au cours des 6 premières heures.

ANSM - Mai 2012

Pradaxa® (dabigatran) et Xarelto® (rivaroxaban) : Accidents hémorragiques graves.

Les nouveaux anticoagulants oraux Pradaxa® (dabigatran) et Xarelto® (rivaroxaban) ont l'AMM en prévention des événements thromboemboliques veineux après chirurgie programmée de hanche ou de genou, et en prévention de l'AVC et de l'embolie systémique de la fibrillation auriculaire non valvulaire. Ils sont une alternative aux AVK dont ils partagent les risques hémorragiques en cas de surdosage et de thrombose en cas de sous-dosage, mais le contrôle du niveau d'anti coagulation qu'ils induisent ne peut se faire en routine. En raison d'accidents hémorragiques graves, chez des patients traités par ces médicaments, l'ANSM rappelle que : - les facteurs de risque de surdosage et d'accident hémorragique (âge > 75 ans, insuffisance rénale, faible poids, comorbidités associées à un risque hémorragique, interactions médicamenteuses) sont fréquents chez les patients porteurs d'une fibrillation auriculaire ; - l'absence de surveillance biologique de routine ne doit pas amener à banaliser ces nouveaux anticoagulants oraux, ce d'autant qu'on ne dispose pas, contrairement aux AVK, de traitement correcteur en cas d'accident hémorragique ou de chirurgie non programmée. En pratique, il n'y a pas d'argument pour changer le traitement d'un patient stabilisé par un AVK et toute prescription de dabigatran ou de rivaroxaban nécessite une prise en compte du risque hémorragique, une surveillance des hémorragies et de la fonction rénale.

ANSM - Avril 2012

Pradaxa® (dabigatran) : Actualisation de l'information sur le risque hémorragique.

La réévaluation européenne a confirmé son rapport bénéfique/risque favorable mais a jugé nécessaire une actualisation de l'information sur le risque hémorragique: - il ne doit pas être prescrit en association avec un autre anticoagulant ou en cas de lésion ou de situation à risque de saignement majeur ; - la fonction rénale doit être évaluée avant la mise en route du traitement, puis en cas de détérioration avérée ou suspectée de la fonction rénale, afin d'adapter si besoin la posologie.

ANSM - Mai 2012

Baclofène (Lioresal® et génériques) : Alcoolodépendance.

Le baclofène, analogue du GABA, a une AMM comme myorelaxant mais est également utilisé hors AMM dans l'alcoolodépendance avec un schéma posologique non établi. Une étude sur la pratique de médecins expérimentés dans la prise en charge de l'alcoolodépendance est en faveur de son bénéfice chez certains patients (abstinence ou réduction de la consommation compulsive). En attendant la mise en vigueur de RTU (recommandations temporaires d'utilisation) qui pourrait donner un cadre cohérent à la prescription hors AMM du baclofène, l'ANSM recommande: - une prescription et un suivi du baclofène par des praticiens expérimentés dans la prise en charge de l'alcoolodépendance, - de ne l'envisager qu'au cas par cas, avec adaptation posologique individuelle et surveillance rapprochée de la réponse thérapeutique et de la tolérance.

ANSM - Avril 2012

Perfalgan® 10 mg/ml IV (paracétamol) : risque de surdosage chez le nouveau-né et le nourrisson.

Perfalgan® 10 mg/ml solution pour perfusion IV nourrissons et enfants, a donné lieu à des surdosages accidentels chez le nouveau-né et le nourrisson par confusion entre les milligrammes (mg) et les millilitres (ml). Pour minimiser ce risque d'erreur, l'ANSM rappelle que : - la dose doit être basée sur le poids ; - il convient d'indiquer le volume à administrer en ml ; -

l'intervalle entre deux administrations est de 4 heures au minimum ; - il ne faut pas administrer plus de 4 doses par 24 heures.

ANSM - Avril 2012

Protopic® (tacrolimus) : Lymphomes et Cancers cutanés.

Le tacrolimus en pommade a l'AMM à partir de 2 ans dans le traitement des poussées et d'entretien de la dermatite atopique. Chez des patients traités par Protopic®, des cas d'affections malignes (en particulier cancers cutanés et lymphomes cutanés) ou non ont été rapportés depuis son AMM en 1999. Cet effet indésirable est compatible avec l'inhibition de la calcineurine induite par le tacrolimus et responsable d'une forte immunosuppression. Des études épidémiologiques récemment publiées ont suggéré une augmentation du risque de lymphome T cutané associés aux inhibiteurs de la calcineurine topique, dont le Protopic®. L'ANSM rappelle que :- avant l'instauration du Protopic® une lymphadénopathie doit être recherchée ; - une lymphadénopathie persistante doit conduire à l'arrêt de Protopic® ; - Protopic® ne doit pas être utilisé en cas de déficit immunitaire ni chez les patients traités par un médicament entraînant une immunosuppression ; - une protection solaire est nécessaire. Pour rappel, la Commission de transparence a donné un avis défavorable au remboursement dans le traitement d'entretien de la dermatite atopique.

ANSM - Mai 2012

COMMISSION DE TRANSPARENCE

E. Autret-Leca

La Commission de Transparence se prononce sur le Service Médical Rendu (SMR) par un médicament et sur son éventuelle amélioration (ASMR). Le SMR, fonction notamment des performances du produit et de la gravité de la maladie visée, détermine le taux de remboursement qui sera de 65%, 35% 15% ou 0% si le SMR est jugé respectivement important, modéré, faible ou insuffisant. L'ASMR correspond au progrès thérapeutique apporté par rapport aux traitements existants. Elle est cotée de I (amélioration "majeure") à V (absence de progrès thérapeutique). L'ASMR va servir de base de négociation du prix mais est aussi une information très utile au prescripteur. Les avis de la Commission de Transparence sont sur le site de la Haute Autorité de Santé et doivent être "remis en main propre lors de la visite médicale".

Ils sont pour la plupart suivis d'une « synthèse d'avis » facile à lire car très courte (1 page) et disponible sur le site HAS (<http://www.has-sante.fr>).

Entre le 09 mars 2012 et le 1er juin 2012, les avis mis en ligne concernant les médicaments suivants (ne sont pas cités les génériques, les compléments de gamme et les réévaluations si

elles n'ont pas entraîné de modification du SMR ou de l'ASMR) :

ASMR I : progrès thérapeutique majeur

- Aucun

ASMR II : amélioration importante

Extensions d'indication :

- **Enbrel®** (etanercept) 25 mg, injectable, a l'AMM dans l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) à partir de 2 ans (au lieu de 4 ans). Les données ne sont pas de nature à modifier l'appréciation de l'ASMR *importante* attribuée en 2009 dans la prise en charge de l'AJI polyarticulaire évolutive en cas de réponse insuffisante au méthotrexate.

ASMR III : amélioration modérée

Nouveaux médicaments :

- **Incivo®** (télaprévir) 375 mg, cp, a l'AMM en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine dans l'hépatite C chronique due au virus VHC-1 chez les adultes ayant une maladie hépatique compensée (y compris ceux ayant une

cirrhose) préalablement traités par l'interféron alfa seul ou en association avec la ribavirine. L'ASMR est *modérée* chez les patients en échec de traitement. En effet, le pourcentage de réponse virologique soutenue est plus élevé avec l'adjonction du télaprévir au peginterféron alfa-2a/ribavirine qu'avec peginterféron alfa-2a/ribavirine (64% vs 17%). Les risques sont les toxidermies graves et l'anémie.

- **Zytiga®** (abiratéron) 250 mg, cp a l'AMM en association avec la prednisone ou la prednisolone dans le cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel. L'ASMR est *modérée* dans la prise en charge en termes d'efficacité (gain absolu de survie globale vs placebo de 3,9 mois sans différence de survie sans progression) et de tolérance (œdèmes, hypokaliémie, infection des voies urinaires, HTA).

Extensions d'indication :

- **Roactemra®** (tocilizumab) 20 mg/ml, perfusion a l'AMM dans l'arthrite juvénile idiopathique systémique active à partir de 2 ans en cas de réponse inadéquate aux AINS et aux corticoïdes systémiques. Il peut être utilisé en association au MTX ou en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou si le MTX est inadapté. L'ASMR est *modérée* dans la prise en charge. En effet, chez 112 enfants, le pourcentage d'amélioration clinique (ACR pédiatrique 30 et fièvre) à la 12^{ème} semaine a été augmenté par rapport au placebo (85,3% vs 24,3%). Chez les répondeurs, la réponse semble se maintenir jusqu'à la 6^{ème} année chez 80% des enfants. Les effets indésirables sont des infections, troubles gastro-intestinaux, réactions à la perfusion dont certaines graves (œdème de Quincke, réaction d'hypersensibilité).

ASMR IV : amélioration mineure

Nouveaux médicaments :

- **Benlysta®** (belimumab) 120 mg, 400 mg perfusion. A l'AMM en association au traitement habituel du lupus systémique actif avec présence d'auto-anticorps et activité élevée malgré un traitement standard. L'ASMR est *mineure* dans la prise en charge. En effet, le pourcentage de répondeurs à 52 semaines est plus élevé qu'avec le placebo mais les différences sont modestes et les événements indésirables sont fréquents (diarrhée, nausées, infection, fièvre, réactions d'hypersensibilité, troubles psychiatriques, leucopénie etc.).
- **Esbriet®** 267 mg (pirfénidone) dans la fibrose pulmonaire idiopathique légère à modérée. Le SMR est faible et l'ASMR est *mineure* dans la prise en charge des patients au diagnostic confirmé et ayant une CVF ≥ 50 % et une DLCo ≥ 35 %. En effet, à 72 semaines, la différence absolue entre pirfénidone et placebo sur la

capacité vitale forcée a été de l'ordre de 2,5% sans différence du délai d'aggravation ou de la survie sans progression. Les principaux effets indésirables ont été des troubles gastro-intestinaux et cutanés, ainsi qu'une anorexie.

- **Incivo®** (télaprévir) 375 mg, cp, en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine dans l'hépatite C chronique due au virus VHC-1 chez les patients adultes ayant une maladie hépatique compensée (y compris ceux ayant une cirrhose) naïfs de traitement, L'ASMR est *mineure* chez les naïfs. En effet, le pourcentage de réponse virologique soutenue est plus élevé avec l'adjonction du télaprévir au peginterféron alfa-2a/ribavirine qu'avec peginterféron alfa-2a/ribavirine (75% vs 44%). Les risques sont les toxidermies graves et l'anémie.

- **Oralair®** (extrait allergénique de pollens des graminées) 100 IR, 300 IR, 100 et 300 IR, cp sublingual, a l'AMM, à partir de 5 ans, dans la rhinite (\pm conjonctivite) allergique aux pollens de graminées, avec symptomatologie clinique significative et confirmation diagnostique par un test cutané positif et/ou la présence d'IgE spécifiques aux pollens de graminées. Le service médical rendu est faible et comme Grazax®, l'ASMR est *mineure* dans la prise en charge. En effet, son efficacité est modeste sur les manifestations cliniques de l'allergie (différence de 1,13 par rapport au placebo sur le score RTSS) et le prurit buccal fréquent (26%), obligeant à la prise du premier comprimé sous une surveillance médicale de 30 minutes.

- **Vyndaqel®** (tafamidis) 20 mg, a l'AMM dans l'amylose à transthyréline (TTR) chez l'adulte ayant une polyneuropathie symptomatique de stade 1 pour retarder le déficit neurologique périphérique. L'efficacité n'est documentée qu'à un stade précoce de la maladie et en cas de mutation V30M. Aucun effet sur les complications cardiaques n'a été établi. Son intérêt dans la prise en charge apparaît de taille modeste et reste à confirmer (SMR modéré). Le risque d'infection et d'atteinte hépatique est surveillé. L'ASMR est *mineure* dans la prise en charge compte tenu de l'absence d'alternative médicamenteuse.

- **Xgeva®** (déno-sumab) 120 mg injectable dans la prévention des complications osseuses des métastases osseuses des tumeurs solides. L'ASMR est *mineure* par rapport à l'acide zolédronique en termes d'efficacité chez les patients ayant un cancer du sein ou de la prostate avec des métastases osseuses. En effet, le déno-sumab a été supérieur à l'acide zolédronique pour prévenir le premier événement osseux chez 2046 patients ayant un cancer du sein (HR 0,82 [0.71-0.95]) et chez 1901 patients ayant un cancer de la prostate (HR 0,82 [0.71-0.95]). Les événements indésirables sont : hypocalcémie, dyspnée, ostéonécrose de la mâchoire, réaction d'hypersensibilité.

Extensions d'indication :

- **Afinitor®** (évérolimus) 5 et 10 mg, cp, dans les tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique,

non résécables ou métastatiques bien ou moyennement différenciées avec progression de la maladie. *L'ASMR est mineure* en termes d'efficacité dans la prise en charge. En effet, la médiane de survie sans progression est allongée par rapport au placebo (11 vs 4,6 mois) mais le pourcentage de réponse objective et la survie globale n'ont pas différé et on ne dispose pas de donnée de qualité de vie.

- **Enbrel®** (etanercept) 25 mg, injectable, dans le psoriasis de l'enfant à partir de 6 ans (au lieu de 8 ans). Les données ne sont pas de nature à modifier l'appréciation de l'ASMR *mineure* attribuée en 2009 dans la prise en charge des psoriasis en plaques sévère chronique en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie.

ASMR V : absence d'amélioration

Nouveaux médicaments :

- **Asmanex Twisthaler®** (mométasone) 200 et 400 µg/dose, poudre pour inhalation à partir de 12 ans dans l'asthme persistant léger à sévère. *Pas d'ASMR* par rapport aux autres corticoïdes inhalés.

- **Eduvant®** (rilpivirine) 25 mg, cp en association avec d'autres antirétroviraux dans l'infection par VIH-1 des adultes naïfs de traitement antirétroviral et dont la charge virale est $\leq 100\ 000$ copies/ml. Le service médical rendu est important chez les patients pour lesquels un traitement par efavirenz n'est pas approprié alors qu'il est insuffisant dans les autres populations de l'AMM. *Pas d'ASMR* par rapport à l'efavirenz.

- **Eviplera®** (rilpivirine/emtricitabine/ténofovir) cp dans l'infection par VIH-1 des adultes naïfs de traitement antirétroviral et dont la charge virale est $\leq 100\ 000$ copies/ml. Le service médical rendu est important chez les patients pour lesquels un traitement par efavirenz comme 3^{ème} agent n'est pas approprié dans le cadre d'une trithérapie incluant l'emtricitabine et le ténofovir alors qu'il est insuffisant dans les autres populations de l'AMM. *Pas d'ASMR* dans la stratégie de prise en charge.

- **Fampyra®** (fampridine) 10 mg, cp LP pour améliorer la capacité de marche des patients atteints de sclérose en plaques et présentant un handicap à la marche (EDSS 4-7). *Pas d'ASMR* dans la prise en charge. De plus le SMR est faible en raison de l'insuffisance des données d'efficacité.

- **Kiovig®** (immunoglobuline humaine normale) 100 mg/ml, perfusion, dans la neuropathie motrice multifocale. *Pas d'ASMR* dans la prise en charge.

- **Komboglyze®** (saxagliptine/metformine) 2,5 mg/1 000 mg, cp, à partir de 18 ans dans le diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée ou chez les patients déjà traités par l'association de saxagliptine et metformine

sous forme de comprimés séparés. *Pas d'ASMR* par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément.

- **Octegra®** (moxifloxacine) 400 mg dans les sinusites aiguës bactériennes, exacerbations aiguës de bronchite chronique, pneumonies communautaires à l'exception des formes sévères. *Pas d'ASMR* par rapport à Ixilox® 400 mg.

- **Osvaren®** (acétate de calcium/carbonate de magnésium) 435 mg/235 mg, cp dans l'hyperphosphatémie associée à l'insuffisance rénale chronique des patients sous hémodialyse ou dialyse péritonéale. *Pas d'ASMR* dans la prise en charge.

- **Pradaxa®** (dabigatran) 110 mg, 150 mg, gélules en prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique associés à la fibrillation auriculaire. *Pas d'ASMR* par rapport aux AVK.

- **Soluprick®** contrôle négatif (pas de substance active) et **Soluprick®** contrôle positif (dichlorhydrate d'histamine 10 mg/ml), solutions pour prick-test cutané. Usage exclusivement diagnostique. *Pas d'ASMR* par rapport à la stratégie diagnostique habituelle.

- **Targretin®** (bexarotène) 75 mg capsule molle dans le traitement des manifestations cutanées des lymphomes cutanés T épidermotropes au stade avancé et réfractaires à au moins un traitement systémique. *Pas d'ASMR* dans la prise en charge. En effet, le pourcentage de réponse tumorale globale (complète ou partielle) a été selon l'évaluation du médecin de 51% et de 31% selon le score composite défini et évalué par la firme. Les événements indésirables les plus fréquents ont été des troubles lipidiques, thyroïdiens et une leucopénie.

- **Toviaz®** (fésotérodine) 4 mg, 8 mg, cp LP dans le traitement symptomatique de la pollakiurie et/ou de l'impériosité urinaire et/ou de l'incontinence urinaire par impériosité pouvant s'observer chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale. Le SMR est modéré et il n'apporte *pas d'ASMR* par rapport aux traitements actuellement disponibles (Ceris® et Vésicare®).

- **Vantas®** (histréline) 50 mg implant dans le traitement palliatif du cancer avancé de la prostate. Le SMR est modéré et il n'apporte *pas d'ASMR* dans la prise en charge (faible niveau de preuve).

- **Xgeva®** (dénosumab) 120 mg injectable dans la prévention des complications osseuses des métastases osseuses des tumeurs solides. Absence d'ASMR par rapport à l'acide zolédronique en termes d'efficacité chez les patients ayant une tumeur solide autre qu'un cancer du sein ou de la prostate avec des métastases osseuses (non inférieur à l'acide zolédronique et risque d'hypocalcémie, dyspnée, ostéonécrose de mâchoire, hypersensibilité).

- **Ydralbum®** 200 g/l, perfusion (albumine humaine) dans la restauration et le maintien du volume de sang circulant lorsqu'une hypovolémie a été établie et que l'utilisation d'un colloïde est

appropriée. *Pas d'ASMR* par rapport aux autres albumines humaines de même concentration.

Extension d'indication.

- **Xarelto®** (rivaroxaban) 15 et 20 mg cp, en prévention des AVC et des embolies systémiques associés à la fibrillation atriale non valvulaire avec au moins un facteur de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge \geq 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire. *Pas d'ASMR* par rapport aux AVK.
- **Xarelto®** (rivaroxaban) 15 mg et 20 mg cp, dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire suite à une TVP aiguë chez l'adulte. *Pas d'ASMR* dans la prise en charge.

SMR insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale (non remboursement)

Nouveaux médicaments :

- **Revatio®** (sildénafil) 0,8 mg/ml, injectable, chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire en cours de traitement par Revatio® par voie orale et qui, de façon temporaire, sont dans l'incapacité de prendre leur médicament par voie orale, mais sont par ailleurs stables. Le SMR est insuffisant (intérêt clinique non établi, alternatives existent, risque non documenté de l'arrêt temporaire du sildénafil).
- **Xiapex®** (collagénase de clostridium histolyticum) 0,9 mg injectable dans la maladie de Dupuytren avec une corde palpable. Le SMR est *insuffisant* au regard des thérapies disponibles pour justifier sa prise en charge par la

solidarité nationale : supérieur au placebo sur le taux de succès mais pas de comparaison aux traitements habituels: aponévrotomie à l'aiguille (comparateur le plus pertinent) et chirurgie; récurrence 19% à 2 ans et 35% à 3 ans; évolution inconnue au delà de 3 ans.

Réévaluation ayant modifié SMR, ASMR ou stratégie thérapeutique

- **Adénuric®** 80 et 120 mg cp (fébuxostat). Ce médicament avait en juin 2009 une AMSR mineure dans la stratégie thérapeutique et avait été positionné en alternative intéressante à l'allopurinol notamment chez les patients ayant un antécédent d'hypersensibilité à l'allopurinol ou une insuffisance rénale. En raison de réactions d'hypersensibilité graves dont 34% chez les patients ayant un antécédent d'hypersensibilité à l'allopurinol et 20% chez les patients ayant une insuffisance rénale, la commission de transparence rappelle que l'allopurinol est le traitement de référence de l'hyperuricémie chronique et que le risque d'hypersensibilité n'est pas négligeable en cas d'antécédent d'hypersensibilité à l'allopurinol.
- **Cervarix®** (vaccin Papillomavirus humain [HPV], type 16, 18) en prévention des lésions précancéreuses du col de l'utérus dues aux HPV 16 et 18. Il a également l'AMM en prévention du cancer du col de l'utérus dû aux HPV 16 et 18 mais cet effet n'est pas établi. Il avait eu une ASMR V par rapport au Gardasil® en mars 2008. Il apporte désormais comme Gardasil® une *ASMR modérée* dans la stratégie de prévention.

SYNTHÈSE

A.P. Jonville-Béra

Cette synthèse réalisée à partir des résultats des essais cliniques, de l'avis de l'EMA, de la commission de la transparence et de publications, porte sur des spécialités récemment commercialisées et disponibles en ville.

- **Ferinject®** (carboxymaltose ferrique) par voie IV est indiqué dans le traitement de la carence martiale, lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou ne peuvent être utilisées. L'évaluation de son efficacité repose sur 2 essais comparatifs versus fer saccharose injectable dans l'insuffisance rénale dialysée et dans l'insuffisance cardiaque où respectivement le taux d'hémoglobine et la qualité de vie étaient similaires dans les 2 groupes. Les 6 autres études cliniques ont comparé Ferinject® à du fer par voie orale : dans 3 études il a été plus efficace que le fer oral (anémie post partum, hémorragie post partum et IRC dialysé), mais dans 3 autres (maladie inflammatoire chronique intestinale et anémie du post partum) son efficacité a été similaire à celle du fer oral.

L'incidence globale des effets indésirables est de 3,3% mais l'incidence des réactions d'hypersensibilité, y compris des chocs et réactions anaphylactoïdes, évaluée lors des essais cliniques est estimée entre 1% et 0,1%, soit 10 fois plus qu'avec le fer saccharose IV (0,1% à 0,01%). Par ailleurs, la FDA lui a refusé l'AMM en 2008 en raison de réactions allergiques plus fréquentes qu'avec le fer saccharose (Venofer®), d'effets indésirables cardiaques graves (1,1% vs 0,3%) plus fréquents dans le groupe traité, de cas d'hypophosphatémie (souvent $<$ 2 mg/dl) et d'une mortalité globale supérieure à celle du comparateur (0,33% vs comparateur 0,06%). La commission de la transparence a conclu que Ferinject® n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités de fer injectable dans le traitement de la carence martiale, lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou ne peuvent être utilisées.



Centre Régional de Pharmacovigilance de la Région Centre Rapport d'activité 2011



En 2011, le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Tours a géré **2150 dossiers** répartis en:

- 777 déclarations d'effet indésirable médicamenteux** qui ont été analysées, validées puis transmises à l'Afssaps.
- 556 aides au diagnostic d'un effet indésirable médicamenteux ou conseils thérapeutiques** au décours d'un effet indésirable.
- 299 aides à la prescription pendant la grossesse** ou évaluations du risque lié à une **exposition fœtale** à un médicament.
- 337 aides à la prescription pendant l'allaitement.**
- 181 autres questions** sur les médicaments.

Déclarations d'effets indésirables médicamenteux (EIM)

Les **777 déclarations d'EIM**, proviennent d'Indre et Loire (69%), du Loiret (20%), du Loir et Cher (6%) et du Cher (5%). Le CHRU de Tours est à l'origine de la moitié des déclarations (50%) suivi des autres établissements de santé (23%) (dont 42% transmis par les correspondants de pharmacovigilance), des médecins libéraux (15%) et des cliniques (4%). L'EIM est le plus souvent déclaré par un médecin (89%) et la plupart des déclarations font suite à une demande d'aide à la gestion d'un effet indésirable. Une réponse écrite comportant l'analyse du dossier et les données bibliographiques est adressée au déclarant pour 73% des dossiers. Les EIM concernent plus fréquemment les femmes (51%). La répartition par classe d'âge est la suivante: nouveau-nés (2%), nourrissons (2%), enfants et adolescents (7%), adultes (55%) et sujets âgés (37%). L'EIM est **grave**¹ dans 55% des cas. Il est parfois responsable de décès (n=13). Les types d'EIM les plus souvent déclarés sont cutanés (21%), cardio-vasculaires (13%), hématologiques (12%) ou neurologiques (9%). Les EIM les plus fréquents sont les éruptions (n=113) (dont 5 DRESS et 5 PEAG), les atteintes hépatiques (n=51), les chocs (n=37), les pneumopathies (n=36) et les thrombopénies (n=23). Les médicaments les plus souvent suspects sont les anti-infectieux (19%), les anticancéreux (14%), les médicaments à visée cardiologique (11%) et les psychotropes (7%). L'EIM a été jugé **évitable**² **47** fois (6%).

¹ Effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation.

² Effet indésirable secondaire à une prescription non conforme à l'AMM (posologie, interaction, mise en garde non respectée, adaptation au terrain du patient...).

Aide au diagnostic d'effet indésirable médicamenteux

Les **556 aides au diagnostic d'un effet indésirable médicamenteux ou conseils thérapeutiques** au décours d'un effet indésirable émanent du CHRU dans plus de la moitié des cas (52%) et le plus souvent d'un médecin (93%). La question est posée par téléphone (81%) ou par courrier (10%) et 79% des questions font l'objet d'une réponse écrite.

Aide à la prescription pendant la grossesse

Les **299 questions** sont de trois types: évaluation du risque fœtal après exposition médicamenteuse au 1^{er} trimestre (46%) ou plus tard (17%) ou en cas d'exposition paternelle (1%); aide à la prescription avant (14%) ou pendant la grossesse (12%); étiologie médicamenteuse de malformations ou de manifestations néonatales (6%). L'appel émane d'un gynécologue (17%), d'un généraliste (54%) ou d'une sage-femme (15%). Toutes les questions font l'objet d'une réponse écrite. **Les médicaments les plus souvent sources** de question sont les antidépresseurs IRS (n=59), les anti-épileptiques (n=54), les benzodiazépines (33) et les neuroleptiques (n=31).

Aide à la prescription pendant l'allaitement

Les **337 questions** proviennent d'une sage-femme (25%), d'un gynécologue ou d'un pédiatre (16%), du lactarium (37%) ou d'un généraliste (12%). La plupart des questions (66%) font l'objet d'une réponse écrite. **Les questions les plus fréquentes** portent sur la possibilité d'allaiter malgré un traitement maternel déjà institué ou envisagé et qui, selon le RCP, est déconseillé ou contre-indiqué pendant l'allaitement. Dans ces situations, la consultation du service a permis d'autoriser l'allaitement ou de poursuivre traitement dans 67% des cas. L'allaitement a été arrêté transitoirement ou autorisé après modification du traitement dans 26% des cas et n'a été contre-indiqué que 23 fois (7%).

Questions diverses sur les médicaments

Les **181 questions** portent sur une interaction médicamenteuse (27%) ou sur l'adaptation posologique, les indications et les contre-indications (73%).

ISSN : 1777-7267

Directeur de publication : Pr E. Autret-Leca (CHRU Tours)

Rédacteurs : Pr E. Autret-Leca, Dr A.P. Jonville-Béra, Dr T. Bejan-Angoulvant (CHRU Tours)

Comité de rédaction : Pr E. Autret-Leca, Dr A.P. Jonville-Béra, Dr F. Beau-Salinas, Dr H. Cissoko, Dr T. Bejan-Angoulvant, C. Simon, A. Rouzès, H. Boivin

Conception graphique : B. Gaillard (CHRU Tours)

Impression : Imprimerie Jouve – Mayenne (53) – Tiré à 1200 exemplaires et distribué gratuitement aux professionnels des établissements de santé du Cher, de l'Indre et Loire, du Loir et Cher et du Loiret.