

**COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE**  
**Compte rendu de la réunion du mardi 25 novembre 2008**

**Etaient présents :**

**Membres de la Commission nationale de pharmacovigilance :**

M. MERLE (président)  
Mme LAINE-CESSAC (vice-présidente)  
Mme CASTOT (représentante de la Direction Générale de l'Afssaps)  
Mme BOUXIN-METRO (représentante de l'INSERM)  
Mme DELOFFRE (représentante de la Direction Générale de la Santé)  
M. MALLARET (Président de la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes)  
M. ANDREJAK  
Mme BOURRET  
M. CARLIER  
Mme CARPENTIER (suppléante de Mme JOUAN-FLAHAULT)  
Mme CHIRON (suppléante de M. DERAY)  
M. ESCHALIER  
M. FARINOTTI  
M. GALEZOWSKI  
M. GOULLE (suppléant de M. GIROUD)  
Mme GUY (suppléante de M. CARON)  
M. IMBS (suppléant de Mme SGRO)  
M. JACQUES  
Mme JOLLIET  
M. LIEVRE  
Mme LILLO-LE LOUET  
Mme PLACE (suppléante de Mme LOBATO DE FARIA)  
M. RATINEY  
M. SANTINI  
M. SAVIUC  
M. SMADJA  
M. VAN AMERONGEN (suppléant de M. BERNARD)  
M. VIAL  
M. WESTPHAL (suppléant de M. PELLETIER)

**Etaient également présents :**

Mme DE LA ROCQUE : (ACTIV)  
Mme DOMMERGUES : (ACTIV)  
Mme HILLAIRE-BUYS : (CRPV de MONTPELLIER)  
Mme LECUYER : (ACTIV)  
Mme ROCHER : (CRPV de NICE)  
M. SMADJA : (AP-HP HEGP)

## **LABORATOIRES :**

SANOFI PASTEUR MSD : Bilan actualisé des données nationales de pharmacovigilance du vaccin BCG SSI® et présentation des résultats de l'étude observationnelle sur le vaccin BCG (ACTIV).

BIOGEN IDEC FRANCE : Suivi national de Tysabri® (Natalizumab)

GLAXOSMITHKLINE : Suivi national d'Avandia® (Rosiglitazone)

GLAXOSMITHKLINE : Suivi national d'Arixtra® (fondaparinux)

## **GESTION DES CONFLITS D'INTERETS**

Les membres de la commission nationale de pharmacovigilance ont été informés d'une situation de conflit d'intérêt : Madame Lillo- Le Louët, responsable du suivi national de pharmacovigilance d'Arixtra®, a été invitée à participer, en qualité d'intervenant, à un colloque international sur la prévention des accidents thrombotiques en avril 2008 par un laboratoire commercialisant un médicament concurrent d'Arixtra®. Toutefois, cette intervention portant sur l'ensemble d'une gamme thérapeutique et non sur un ou des produits particuliers, correspond à un risque de conflit d'intérêts faible qui ne fait pas obstacle à l'évaluation du dossier concerné. Ce conflit d'intérêt est qualifié de mineur. Les membres de la commission n'ont pas émis d'objection à cette qualification.

## TABLE DES MATIERES

|                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------|----|
| I - ADOPTION DU COMPTE RENDU DU 30/09/2008 .....                           | 5  |
| II - ENQUETE OFFICIELLE SUR LA VACCINATION BCG (BCG SSI®) .....            | 6  |
| III - SUIVI NATIONAL DE TYSABRI® (NATALIZUMAB) .....                       | 12 |
| IV - SUIVI NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE D'AVANDIA (ROSIGLITAZONE) : ..... | 16 |
| V – SUIVI NATIONAL ARIXTRA® (FONDAPARINUX) - DONNEES ACTUALISEES .....     | 18 |

#### **I - ADOPTION DU COMPTE RENDU DU 30/09/2008**

Le compte rendu de la séance du 30 septembre 2008 a été adopté sans modifications.

Les membres de la commission ont souligné la qualité rédactionnelle des comptes-rendus de la commission nationale de pharmacovigilance.

## **II - ENQUETE OFFICIELLE SUR LA VACCINATION BCG (BCG SSI®)**

### **1- Introduction**

|                                   |                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nom commercial</b>             | VACCIN BCG SSI®                                                                                                                                                                                           |
| <b>DCI</b>                        | Vaccin BCG cryodesséché                                                                                                                                                                                   |
| <b>Forme pharmaceutique</b>       | Poudre pour suspension injectable par voie intradermique, présentée en boîte de 1 flacon avec nécessaire d'injection unidose pour la vente au public, ou boîte de 5 ou 10 flacons pour les collectivités. |
| <b>Classe pharmacologique</b>     | Vaccin                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Procédure d'enregistrement</b> | Reconnaissance mutuelle (Danemark comme Etat Membre de référence)                                                                                                                                         |
| <b>Titulaire de l'AMM</b>         | Laboratoires Sanofi Pasteur MSD (SPMSD)                                                                                                                                                                   |

Dates de passage en Comité technique de pharmacovigilance : 20 avril 2006, 4 juillet 2006, 5 septembre 2006, 15 mai 2007, 9 octobre 2007 et le 4 novembre 2008.

Dates de passage en Commission nationale de pharmacovigilance : 26 septembre 2006, 28 novembre 2006, 27 novembre 2007 et le 25 novembre 2008.

Nom du rapporteur : CRPV de Saint-Etienne.

Dans le cadre de l'enquête officielle sur le vaccin BCG SSI®, la Commission Nationale de pharmacovigilance a pris connaissance, en date du 25 novembre 2008 :

- du bilan actualisé des données nationales de pharmacovigilance cumulées depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2005 jusqu'au 30 juin 2008 dans le cadre de l'enquête officielle initiée depuis février 2006 (CRPV de Saint-Etienne) ;
- des résultats préliminaires de l'enquête prospective observationnelle sur le BCG menée par le réseau INFOVAC-France et coordonné par ACTIV [Association Clinique et Thérapeutique Infantile du Val de Marne]

**Bilan actualisé des notifications spontanées de cas d'effets indésirables et/ou de mésusages observés au décours de l'administration du BCG SSI® depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2005 jusqu'au 30 juin 2008**

### **1- Données d'exposition :**

Après 42 mois de commercialisation du vaccin BCG SSI®, un total de 1529 notifications a été recensé pour plus de 1 million de flacons vendus durant cette période. Depuis sa mise sur le marché (septembre 2004) jusqu'au 30 juin 2008, le nombre total estimé de personnes vaccinées est compris entre 1 million et 1,7 millions selon l'estimation du nombre de vaccinations effectuées avec un flacon multidose. De janvier 2006 à fin juillet 2007, le nombre de flacons vendus a été en moyenne de 37044 flacons par mois, puis a diminué, après la suppression de l'obligation vaccinale, pour atteindre une moyenne de 21 785 flacons/mois d'août 2007 à juillet 2008.

## **2-Evolution des notifications :**

Le tableau comparatif ci-dessous met en évidence l'évolution des notifications spontanées colligées par le réseau national des CRPV et le laboratoire exploitant Sanofi Pasteur MSD (SPMSD) durant cinq périodes d'enquête :

|                                                  | 01/01/05<br>au<br>31/07/06 | 01/08/06<br>au<br>31/12/06 | 01/01/07<br>au<br>30/06/07 | 01/07/07<br>au<br>31/12/07 | 01/01/08<br>au<br>30/06/08 | Total     |
|--------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------|
| Nombre de notifications                          | 494                        | 501                        | 297                        | 141                        | 96                         | 1529      |
| <b>ABCES</b>                                     | 277<br>(56 %)              | 257<br>(51.3 %)            | 141<br>(47.5%)             | 64<br>(45.4 %)             | 25<br>(26 %)               | 764       |
| ADP supprimée                                    | 5                          | 4                          | 5                          | 2                          | 4                          | 20        |
| BCGite généralisée                               | 0                          | 1 ? (ostéite)              | 1                          | 0                          | 0                          | 1+1 ?     |
| Réaction locale ou ADP > 1cm<br>(hors abcès)     | 58                         | 99                         | 68                         | 23                         | 18                         | 266       |
| Réaction vaccinale attendue                      | 39                         | 37                         | 29                         | 9                          | 9                          | 123       |
| Réaction locale sans précision                   | 44                         | 50                         | 26                         | 18                         | 8                          | 146       |
| EI généraux                                      | 7                          | 6                          | 2                          | 5                          | 3                          | 23        |
| Mésusage sans EI                                 | 40                         | 26                         | 17                         | 16                         | 20                         | 119       |
| Projection dans l'œil ou sur la<br>peau          | 25                         | 26                         | 12                         | 6                          | 9                          | 78        |
| Total des effets indésirables et/ou<br>mésusages | 495                        | 506                        | 301                        | 143                        | 96                         | 1541      |
| Nombre de flacons vendus                         | 297 734                    | 217 606                    | 225 956                    | 131 356                    | 134215                     | 1 006 867 |

ADP : adénopathie

### ***Abcès locaux (n=764)***

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté durant chacune des cinq périodes considérées concerne les abcès au site d'injection, essentiellement observés chez des enfants âgés de 0 à 6 ans. Néanmoins, le taux de notifications rapporté au nombre de flacons multidoses vendus a nettement diminué durant la dernière période d'analyse (1/5368) comparé à ceux observés durant les trois semestres précédents (1/847, 1/1602 et 1/2052, respectivement).

Globalement, le taux d'abcès notifié est de l'ordre de 1/1318 à 1/2256 patients vaccinés, ce qui est conforme au taux mentionné dans le RCP (inférieur à 1/1000).

Le taux de mésusage retrouvé durant la période d'analyse est de l'ordre de 35,3% du total des cas d'abcès locaux recensés avec majoritairement : i) un site d'administration non recommandée (22,2%), ii) une voie d'administration non recommandée (7,8%) iii) et/ou un sous-dosage/surdosage (7,3%).

131 cas d'abcès locaux ont entraîné une hospitalisation (16,3% des abcès) et 202 cas d'abcès ont nécessité une intervention chirurgicale (incision, drainage, voire exérèse,...) soit 26,4% des abcès en moyenne.

Dans plus de 16,5% du total des cas d'abcès locaux rapportés, un traitement antibiotique et/ou antituberculeux (par voie locale ou générale) a été instauré.

### **3- Conclusions :**

Une comparaison des quatre derniers bilans de pharmacovigilance du CRPV de Saint-Etienne montre une nette diminution du taux de notifications d'EI et d'abcès locaux. Les mesures prises dans le cadre du PGR mis en place par l'Afssaps depuis avril 2006 afin d'informer les médecins-vaccinateurs sur le « bon usage du BCG SSI® » pourraient, en partie, expliquer cette baisse.

Néanmoins, le CRPV de Saint-Etienne considère que d'autres actions de communication devraient également être effectuées pour faire appliquer les recommandations de la circulaire de la DGS du 13/08/2008 sur la formation des vaccinateurs à l'injection intradermique et les conditions de réalisation de cette vaccination BCG.

Enfin, il existe probablement une importante sous notification des cas d'abcès dont l'incidence réelle pourrait être vérifiée par les résultats de l'enquête INFOVAC.

## **Etude prospective observationnelle sur le BCG réalisée chez l'enfant de moins de 6 ans**

### **1- Méthode :**

Il s'agit d'une étude nationale prospective, observationnelle co-financée par le réseau INFOVAC-France et l'Afssaps, coordonnée par ACTIV et réalisée dans les conditions habituelles de l'exercice de la médecine. Chaque médecin participant devait, dans le cadre de ses consultations, réaliser un suivi durant une année des dix premiers enfants consécutifs de moins de 6 ans à vacciner avec BCG SSI®.

Les objectifs de cet observatoire étaient de décrire :

- les conditions de réalisation du vaccin BCG SSI® ;
- l'incidence et le type d'effets secondaires loco-régionaux rapportés, qu'ils soient considérés comme attendus ou effet indésirables (EI) ;
- le pourcentage de cicatrices rapporté.

L'ensemble des pédiatres et médecins généralistes (MG) du réseau INFOVAC-France, soit 3420 abonnés, ont été sollicités pour participer à cet observatoire. 324 médecins ont accepté.

Les consultations de suivi n'étaient pas programmées pour l'étude. Elles correspondaient soit à des visites systématiques, soit à des consultations pour des effets indésirables (EI) survenant après le BCG SSI®, soit à des consultations pour problème médical autre. Les données ont été saisies de façon anonyme par les médecins participants au moyen d'un questionnaire spécifique sur internet.

Pour les consultations à partir de 6 mois après la vaccination, l'existence ou non d'une cicatrice a été demandée. Les EI graves devaient être déclarés au moyen de la fiche usuelle de déclaration d'effet indésirable disponible sur le site de l'Afssaps au réseau national des CRPV par les médecins participants.

L'évaluation des EI de cette étude a été effectuée en collaboration avec le CRPV de Saint-Etienne chargé de l'enquête nationale du BCG SSI®. La notion d'effet indésirable était codée secondairement lors de l'analyse des données : toute réaction locale au site d'injection d'une taille supérieure à 1 cm était considérée comme un effet indésirable (érythème, induration, ulcération, abcès, adénopathie, adénite).

### **2- Résultats :**

Au total, 227 médecins ont inclus 2599 enfants. Le pourcentage de perdus de vue est de 6,3%. 2435 enfants ont eu au moins une consultation de suivi.

Le nombre moyen mensuel de BCG réalisés est significativement plus élevé chez les généralistes ( $p=0,037$ ) : ainsi 34,3% des MG font plus de 10 BCG/mois versus 16,7% chez les pédiatres. Néanmoins, le taux de MG participants est moins important que celui des pédiatres (15,4% versus 84,6%) et la majorité des MG exercent en PMI (77,1%).

Plus de 87% des enfants inclus sont âgés de moins de 12 mois. Le pic d'acte vaccinal se situe à l'âge d'un mois. L'âge moyen des vaccinés est de 6,4 mois avec une médiane à 4,7 mois. Le sex ratio est proche de l'unité.

La dose à injecter en fonction de l'âge est respectée chez 78,2% des moins de 1 an et 40,4% chez des enfants de 1 an ou plus. Elle est sous-dosée chez 17,9% des enfants de moins d'un an et chez 59% des enfants de plus de 1 an. Elle est surdosée chez 3,9% des enfants de moins de 1 an et chez 0,6% des enfants de plus de 1 an.

En termes de difficultés techniques rencontrées, ont été notés : l'apparition d'une goutte de sang au début ou au milieu de la vaccination dans 8,3% des cas, une agitation de l'enfant dans 29,4% des cas, et la nécessité de piquer plusieurs fois pour injecter la dose dans 13,3% des cas. La papule n'a pas été signalée comme visualisée dans 14% des cas.

Par ailleurs, une partie du produit est ressortie dans 28,6% des cas et l'apparition de sang a été notée après retrait de l'aiguille dans 62,2% des cas.

Parmi les 2435 enfants ayant eu au moins une consultation de suivi, 17,8% ( $n=433$ ) ont présenté un effet indésirable. Au total, plus de 8000 visites de suivi ont été recensées dans le cadre de cette étude, et 1% ( $n=84$ ) a été motivé par la survenue d'un EI loco-régional.

Sept cas d'hospitalisation ont été rapportés comme effet indésirable grave. Quatre ont été jugés possiblement imputables au vaccin par les CRPV (imputabilité plausible I2) : abcès locaux d'évolution favorable (2 cas) et ténosynovite consécutive à une piqûre accidentelle au doigt du médecin vaccinateur avec la présence de BCG à la culture de la biopsie (1 cas). La mort subite d'un nourrisson a été retenue comme ayant une imputabilité douteuse (I1).

Les EI loco-régionaux les plus fréquemment rapportés durant cette étude concernent des érythèmes et des indurations : respectivement 12,4% et 12,2% des enfants. Un abcès local  $\geq 10$  mm a été rapporté chez 2,5% des enfants ayant eu un suivi (60/2435). Une taille comprise entre 1,1 et 2 cm prédomine (95% des 60 abcès). Le délai moyen de survenue est de l'ordre de 2,7 mois avec une médiane à 2,4 mois. Un geste chirurgical a été effectué chez 2 de ces enfants en milieu hospitalier (1 incision, 1 exérèse), et un abcès a été ponctionné dans un cabinet médical.

Le taux de mésusage associé au signalement de ces 60 observations est de 71,7% contre 59,8% pour les enfants sans EI ( $p = 0,057$ ). Enfin, seuls trois cas d'adénopathies de taille  $\geq 1$ cm ont été rapportés dont 2 d'évolution favorable. Aucun cas d'adénite n'a été rapporté.

Deux analyses multivariées concernant d'une part la survenue d'abcès de taille  $\geq 1$ cm et d'autre part la survenue d'EI ont été réalisées. Les résultats de ces analyses montrent :

- une diminution significative du risque d'abcès en cas de présence d'une papule au site d'injection ( $OR = 0,19$  [95%IC 0,11-0,32]) et dans le cadre d'injections répétées ( $OR = 0,36$  [95%IC 0,13-1,00]) ;
- une diminution significative du risque d'EI chez des enfants vaccinés d'âge  $<1$  an ( $<28j$  vs  $>1$ an  $OR = 0,35$  [0,2-0,6] /  $29j$  à 2 mois vs  $>1$ an  $OR = 0,29$  [0,2-0,42] / 3 à 11 mois  $>1$ an ( $OR = 0,53$  [0,37-0,74]). Une diminution également significative en cas de papule ( $OR = 0,48$  [0,36-0,63]), d'utilisation d'aiguilles autres que celles proposées dans le questionnaire ( $OR = 0,32$  [0,18-0,56] et de sous-dosage vs le bon dosage ( $OR = 0,42$ [0,31-0,58]).
- Une augmentation significative du nombre d'EI chez les pédiatres ( $OR = 1,83$  [1,22-2,73]).

Le taux de cicatrice évalué à 6 mois après la vaccination est en cours d'analyse.

### **3- Discussion du rapporteur :**

La nette diminution du nombre de notifications d'abcès locaux observée depuis le dernier semestre 2006 jusqu'au 30 juin 2008 peut, en partie, s'expliquer par l'association :

- des mesures appliquées depuis avril 2006 dans le cadre du PGR ;
- de la levée, en juillet 2007, de l'obligation vaccinale contre la tuberculose pour l'entrée en collectivités des enfants de moins de 6 ans.

En raison du taux de notifications d'abcès locaux observé dans l'étude INFOVAC-France plus élevé que celui actuellement mentionné dans le RCP, le CRPV suggère une modification de l'information médicale.

### **4- Conclusion de la commission nationale de pharmacovigilance :**

Au vu de ces données, la Commission Nationale propose à l'unanimité :

- l'arrêt de l'enquête officielle de pharmacovigilance sur le vaccin BCG SSI® ;
- que la France suggère aux Etats Membres de l'Union Européenne concernés une modification de l'information médicale en raison du taux de notifications d'abcès locaux observé dans l'étude INFOVAC-France plus élevé que celui actuellement mentionné dans le RCP.

### **III - SUIVI NATIONAL DE TYSABRI® (NATALIZUMAB)**

#### **1- Introduction :**

Le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Nice, en charge du suivi national de la spécialité TYSABRI® (natalizumab) a présenté, en présence des laboratoires BIOGEN IDEC, un bilan des données de pharmacovigilance concernant ce médicament, depuis le début de sa commercialisation.

Le natalizumab est un anticorps monoclonal qui agit en supprimant l'activité inflammatoire au site de la maladie et en inhibant le recrutement ultérieur de cellules immunitaires dans les tissus inflammatoires.

TYSABRI® (natalizumab) est commercialisé en France depuis le 12 avril 2007. Ce médicament a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne selon une procédure centralisée le 27 juin 2006, dans l'indication suivante : « *Tysabri® est indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente récurrente pour les groupes de patients suivants :*

- *Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement par interféron bêta ou*
- *Patients présentant une sclérose en plaques rémittente récurrente sévère d'évolution rapide ».*

Le natalizumab doit être administré à la dose de 300 mg une fois toutes les 4 semaines, en perfusion intraveineuse lente sur une heure. Le patient doit être surveillé pendant toute la perfusion et pendant l'heure suivant la fin de cette dernière.

Le 14 janvier 2008, TYSABRI® a obtenu aux Etats-Unis, une extension d'indication dans le traitement des formes modérées à sévères de la maladie de Crohn. Cette extension d'indication a été refusée en Europe en juillet 2007.

#### **2- Rappel sur les plans de gestion des risques (PGR) européen et national :**

En raison notamment de la survenue de 3 cas de leuco-encéphalopathie-multifocale progressive (LEMP) dont 2 d'évolution fatale ayant conduit à la suspension de TYSABRI® du marché américain de février 2005 à juin 2006, l'AMM européenne de ce médicament a été accompagnée des plans de gestion des risques européen et national. Le PGR européen comprend notamment la réalisation de plusieurs études de sécurité d'emploi ainsi qu'un plan de minimisation des risques.

En complément du PGR européen, l'Afssaps a :

- mis en place une pharmacovigilance renforcée avec un suivi national de pharmacovigilance, sous la responsabilité du CRPV de Nice,
- validé le programme d'éducation et d'information diffusé par le laboratoire, comprenant un guide de prescription destiné aux neurologues et un document d'information sur le traitement destiné aux patients incluant une carte d'alerte,
- rédigé et diffusé une mise au point,
- mis en place un groupe national référent composé d'experts,
- lancé une étude épidémiologique nationale, TYSEDMUS, avec la collaboration des neurologues français et à partir des bases de données utilisant le logiciel EDMUS (European database for Multiple Sclerosis). Son objectif est de déterminer la sécurité d'emploi de TYSABRI® à court, moyen et long terme, en situation réelle de prescription.

#### **3- Bilan des données d'exposition :**

Au 23 octobre 2008, le nombre de patients exposés en France à TYSABRI® est estimé à 2300. 921 patients ont alors été inclus dans l'étude TYGRIS. Au 27 juin 2008, 410 avaient été inclus dans l'étude TYSEDMUS.

Sur le plan international, le nombre de patient ayant bénéficié d'un traitement par TYSABRI® jusqu'à la fin du mois de septembre 2008 est estimé à environ 48 000.

#### **4- Bilan des données de pharmacovigilance :**

Au total 202 notifications, 74 graves et 128 non graves, ont été rapportées en France avec TYSABRI® depuis le début de la commercialisation jusqu'au 22 octobre 2008 (données de la base nationale de pharmacovigilance, données transmises via l'étude TYSEDMUS et données des laboratoires BIOGEN).

On distingue, notamment, parmi ces notifications :

➤ **Quatre cas de décès :**

Ces quatre cas se répartissent en :

- un cas de suicide chez un patient aux antécédents de dépression et de tentatives de suicide
- un cas de fausse route
- 2 cas de mort subite : le premier chez une patiente de 47 ans, sans antécédent notoire, décédée subitement la veille de la troisième perfusion de TYSABRI®. Une dyspnée croissante aurait été constatée les jours précédents le décès.  
Le deuxième chez un patient de 37 ans, sans antécédent notoire, décédé 3 jours après la septième perfusion de TYSABRI®. Aucune étiologie n'a pour l'instant été retrouvée. Une autopsie a été demandée et le dossier a été saisi par la justice.

Au niveau mondial, 47 décès ont été rapportés cumulativement, dont 8 décès sans étiologie identifiée. Des informations complémentaires sur ces décès ont été demandées au laboratoire. Les principales causes de décès rapportées pour les autres cas sont : SEP, suicide, accident cardiaque et infection.

➤ **51 cas non graves de réactions d'intolérance liées à la perfusion**, survenant en moyenne lors de la 2<sup>ème</sup> perfusion, dans les premières minutes jusqu'à la fin de la perfusion. Ces réactions ont toutes été d'évolution favorable et correspondent aux informations contenues dans le RCP.

➤ **31 cas de réactions allergiques**, dont 28 cas graves, décrivant pour la plupart des réactions cutanées (érythème, urticaire) et des troubles cardiovasculaires et généraux (7 cas d'hypotension et 5 cas de choc cardiovasculaires ont été rapportés). Tous les cas rapportés correspondent à une réaction survenant au cours des 3 premières perfusions, majoritairement au cours de la seconde perfusion, dans les 30 premières minutes. Dans tous les cas, la perfusion a été arrêtée et une intervention médicale a été nécessaire. L'évolution a été favorable dans tous les cas, avec un arrêt définitif du traitement par TYSABRI®.

Depuis l'autorisation de mise sur le marché européenne, des données issues de 2 extensions d'essais cliniques portant sur le risque de réaction d'hypersensibilité et le risque d'immunogénicité ont été évaluées. Cette évaluation a permis de déceler un risque majoré de réaction allergique chez les patients pré-exposés sur une courte durée au natalizumab (2 ou 3 perfusions) suivie d'une période sans traitement. Cette information a été ajoutée dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) européen de TYSABRI®.

Le dernier rapport européen actualisé de tolérance fait état de plusieurs cas de réactions cutanées parfois généralisées, des hypertensions / hypotensions, des dyspnées et des douleurs thoraciques pouvant survenir dans le cadre d'une hypersensibilité ; même si ces symptômes peuvent être attendus, il a été proposé que soit précisé, dans le RCP, le risque de survenue d'une éruption cutanée, d'une dyspnée, d'une oppression thoracique et d'un choc cardiovasculaire.

➤ **Des réactions cutanées :**

Dix-huit cas de réactions cutanées non graves survenues à distance des perfusions ont été rapportés en France. Le délai de survenue varie de 1 à 15 jours après la dernière perfusion. Toutes ces notifications sont sans critère de gravité et l'évolution, quand elle est connue, est spontanément favorable. Ces réactions ne sont pas réapparues après réintroduction de TYSABRI®.

Parmi les données mondiales, 10 cas de mélanomes ont été rapportés dans les essais cliniques et après commercialisation. Deux de ces cas ont fait l'objet d'une publication dans le New England Journal of Medicine (Mullen JT, Vartanian TK, Atkins MB. *Melanoma complicating treatment with natalizumab for multiple sclerosis. N Engl J Med. 2008 Feb 7;358(6):647-8*). Les auteurs de cette publication proposent un mécanisme hypothétique de progression et de développement de mélanome par TYSABRI®, par l'expression de l'intégrine  $\alpha\beta 1$  dans les cellules du mélanome.

A ce jour, aucun cas de mélanome n'a été déclaré dans le cadre du suivi national. Un cas de cancer basocellulaire a été rapporté, mais dont l'imputabilité est douteuse (C1) car la lésion était existante avant l'introduction de TYSABRI®.

➤ **Des cas d'infections :**

Au total, 29 cas d'infections, dont 13 cas graves, ont été notifiés en France. Parmi ces cas, on distingue un cas d'infection opportuniste survenue chez une patiente de 37 ans ayant bénéficié de 7 perfusions de TYSABRI® et qui a présenté un zona puis une méningoradiculonévrite avec syndrome confusionnel. La présence de VZV (virus zona varicelle) a été détectée dans le liquide céphalorachidien. L'évolution a été favorable.

De nombreux cas d'infections ont été rapportés dans le dernier PSUR. Il s'agit essentiellement d'infections urinaires et respiratoires, fréquentes et attendues dans la population de patients traités par TYSABRI®. 5 cas de méningites ou encéphalites sont également rapportés: 2 à herpes virus, 1 à pneumocoque et 2 sans germe identifié.

Une modification du RCP a été validée au niveau européen afin de préciser que, lors des essais cliniques, les infections herpétiques étaient plus fréquentes chez les patients traités par natalizumab que par placebo et que des cas graves, dont un cas fatal d'encéphalite herpétique, sont survenus après le mise sur le marché de TYSABRI®. En août 2008, 2 cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été rapportés en Europe, chez des patients ayant reçu respectivement 14 et 17 perfusions de TYSABRI®. Ces cas sont les premiers cas rapportés chez des patients traités en monothérapie. A la suite de la notification de ces 2 nouveaux cas, une lettre d'information a été envoyée aux prescripteurs.

Un troisième cas de LEMP a été rapporté en octobre 2008 aux Etats-Unis. Ce cas porte à 6 le nombre de LEMP notifiés sous TYSABRI® (3 cas sont en effet également survenus lors des essais cliniques dont 2 cas chez des patients atteints de SEP et également traités par interféron-Bêta, et 1 chez un patient traité pour une maladie de Crohn).

➤ **Toxicité hépatique :**

Huit cas de toxicité hépatique ont été rapportés en France dont 2 cas de cytolyse hépatique avec une élévation des transaminases à 10N. Dans un cas, le patient présentait un bilan perturbé au début du traitement par TYSABRI® et dans le second cas, le délai de survenue était de 6 mois après le début du traitement.

Au niveau mondial, environ 60 cas de troubles hépatiques ont été rapportés dont un tiers de cas graves. Il s'agit de cas d'élévation du taux sérique des enzymes hépatique et/ou de la bilirubine. Aucun cas d'évolution fatale ni de transplantation hépatique n'est rapporté. La plupart des cas sont insuffisamment documentés mais 2 cas de réintroduction positive sont survenus.

Une modification du RCP européen de TYSABRI® a été validée afin d'ajouter ce risque rare de réaction hépatique. Une lettre d'information a été diffusée en mai 2008 afin d'informer les prescripteurs.

➤ **Sept cas de troubles psychiatriques :**

Sept cas de troubles psychiatriques dont 4 cas graves ont été rapportés en France. Il s'agit de 3 cas de dépressions, 3 cas de tentative de suicide et 1 cas de suicide.

Dans 6 cas, les patients présentaient un antécédent dépressif et/ou étaient traités par des antidépresseurs.

➤ **Inefficacité / poussées de SEP :**

Vingt-cinq cas d'inefficacité/poussées de SEP ont été rapportés en France (13 cas non graves dont 5 survenant au cours du 1<sup>er</sup> mois de traitement et 12 cas graves). Le délai de survenue varie entre 1 et 7 mois. La présence d'anticorps anti-natalizumab est connue dans 1 cas. Certaines de ces poussées seraient plus sévères et plus difficilement contrôlables par les corticoïdes que les poussées observées avant le traitement par TYSABRI®.

➤ **Autres cas rapportés :**

Le suivi national de TYSABRI® ne met pas en évidence un signal hématologique majeur. Quatre cas de syndromes évocateurs d'une maladie sérique survenue à distance des perfusions ont été récemment publiés. Trois cas rapportés en France dans le cadre du suivi national concernent des symptômes multisystémiques entre 2 perfusions évoquant une maladie sérique mais dont le diagnostic n'est pas formel.

➤ **Grossesses :**

Le dernier PSUR fait état de 164 grossesses exposées en cumulé. L'issue est favorable dans 63 cas. 4 enfants sont nés prématurément, 28 avortements et 29 fausses couches sont rapportés. 38 grossesses sont en cours.

## **5 -Conclusion du rapporteur :**

Après un an et demi de commercialisation en France, les données du suivi national sont conformes au profil de tolérance attendu pour ce médicament. Les nouvelles données décrites sont notamment :

- Le risque majoré d'infections herpétiques chez les patients traités,
- Le risque de réaction d'hypersensibilité lors de la reprise du traitement chez les patients précédemment exposés à TYSABRI®,
- Le risque de réactions hépatiques

Les points à surveiller concernent essentiellement :

- Les troubles dépressifs, et en particulier le risque suicidaire ;
- Les morts subites ;
- L'issue des grossesses exposées ;
- Les cas d'inefficacité ou de poussées sévères de SEP au décours du traitement ;
- Les cas de maladie sérique.

## **6- Discussion et Conclusion de la commission nationale de pharmacovigilance :**

La survenue de cas de réactions allergiques dès la première perfusion a été évoquée. Il a été rapporté le cas d'un patient ayant présenté des anticorps anti-natalizumab positifs après une seule perfusion de TYSABRI®. Quelques cas similaires sont décrits avec d'autres anticorps monoclonaux.

Les cas de LEMP rapportés ont été discutés par les membres de la Commission nationale avec le laboratoire. Les membres du laboratoire présents ont signalé que les neurologues étaient avertis du risque de LEMP et que le diagnostic avait été posé de façon rapide pour les cas rapportés au niveau européen. En dehors de l'immunodépression, aucun facteur de risque de LEMP n'est connu.

Au niveau international, environ 18 000 patients avaient été exposés pendant au moins 12 mois à TYSABRI®. En France, 1400 patients auraient été exposés à TYSABRI® pendant au moins 6 mois et 700 pendant au moins 12 mois.

L'Afssaps a présenté un bilan des inclusions de patients dans l'étude française TYSEDMUS. Sept-cent-cinquante dossiers ont été enregistrés dans les bases de données EDMUS, dans le cadre de l'étude TYSEDMUS qui concerne plus de 40 % des services de neurologie.

Par ailleurs, il a été signalé qu'une cinquantaine de questions concernant TYSABRI® avaient déjà été posées aux experts du groupe référent TYSABRI®.

Les membres de la Commission nationale de pharmacovigilance recommandent la poursuite du suivi national de TYSABRI®.

#### IV - SUIVI NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE D'AVANDIA (ROSIGLITAZONE) :

##### 1- Introduction

|                                              |                     |
|----------------------------------------------|---------------------|
| <b>Nom Commercial</b>                        | Avandia®            |
| <b>DCI</b>                                   | Rosiglitazone       |
| <b>Forme pharmaceutique</b>                  | Comprimé pelliculé  |
| <b>Classe Pharmacologique</b>                | Antidiabétique Oral |
| <b>Procédure d'enregistrement</b>            | Centralisée         |
| <b>Titulaire d'AMM</b>                       | GSK                 |
| <b>Comité technique de pharmacovigilance</b> | 3 juin 2008         |

Avandia® (rosiglitazone RSG) est un agoniste PPAR-gamma et l'une des 2 glitazones commercialisées en Europe. L'AMM a été obtenu en juillet 2000. Depuis sa commercialisation en mai 2002, un suivi de pharmacovigilance a été mis en place et confié au CRPV de Montpellier.

La RSG est un antidiabétique oral indiqué en Europe :

- en monothérapie chez les patients, en particulier en surcharge pondérale, qui sont insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique et pour lesquels la metformine n'est pas adaptée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication,
- en bithérapie : i) soit en association avec la metformine chez les patients, en particulier en surpoids, insuffisamment contrôlés par la metformine à dose maximale tolérée, ii) soit en association avec un sulfamide hypoglycémiant uniquement chez les patients intolérants à la metformine ou pour lesquels la metformine est contre-indiquée et qui sont insuffisamment contrôlés
- en trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant, chez les patients, en particulier en surpoids, insuffisamment contrôlés par une bithérapie metformine + sulfamide.

La présentation en commission nationale de pharmacovigilance concerne le bilan à 5 ans (20 mai 2002 au 30 juin 2007) des cas rapportés au laboratoire GSK ainsi que des cas saisis dans la base nationale de pharmacovigilance.

Durant la période de suivi de 5 ans, 378 cas ont été rapportés (310 à GSK et 68 aux CRPVs) dont 149 graves (9 décès) et 229 cas non graves.

##### 2- Effets indésirables :

| Type d'effet indésirable (EI)<br>nombre de cas d'effet principal<br>+ secondaire | EI (nombre de cas)                                                                                                         |                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Cardiovasculaires : 24 + 8 cas                                                   | Défaillance cardiaque (23), atteinte ischémique (3), œdèmes (12), dyspnée (16)                                             | Informations conformes au RCP                         |
| Hématologiques : 38 + 11 cas (29 graves)                                         | Anémie (38), macrocytose (3), leuco-neutropénie (4) thrombopénie (2)                                                       | Informations conformes au RCP                         |
| Œdèmes : 35+28 cas (25 graves)                                                   | œdèmes                                                                                                                     | Informations conformes au RCP                         |
| Prise de poids : 37+27 cas (25 graves)                                           | Prise de poids                                                                                                             | Supérieures à celles du RCP, surtout en monothérapie. |
| Hépatiques : 17+7 cas                                                            | Cirrhose (3), stéatose hépatique (2), ictère (2), insuffisance hépatocellulaire (2), élévation des enzymes hépatiques (15) | Informations conformes au RCP                         |

|                                       |                                                                                                                           |                      |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Respiratoires : 12+27 cas (32 graves) | Dyspnée (28), dyspnée + embolie pulmo (3), dyspnée + atteinte pleurale (3), dyspnée + Cardiomyopathie non obstructive (1) |                      |
| Cutanés : 40+10 cas                   | Alopécie/chute des cheveux (17), éruption + prurit (15), prurit (7).                                                      | Alopécie non listée. |

Dans la majorité des cas, les effets indésirables (EI) sont précoces (surtout œdèmes et augmentation de poids) survenant durant les 3 à 4 premiers mois de traitement. La survenue de ces EIs est dose-dépendante tel qu'il est indiqué dans le RCP. Dans certains cas, les traitements associés à la RSG ne sont pas conformes à l'AMM, parfois même contre-indiqués. Les problématiques concernant les prises de poids, les œdèmes, l'insuffisance cardiaque, la dyspnée et les troubles hépatiques, sont mentionnées dans le RCP. Toutefois, les prises de poids déclarées semblent supérieures à celles décrites dans le RCP notamment en monothérapie.

Concernant les effets cutanés, dix sept cas d'alopécie ont été rapportés. Toutefois, l'alopécie n'est plus listée dans le RCP.

Les données du suivi national de mai 2002 à juin 2007 sont à rapprocher des résultats de l'étude Avantage publiée à l'ALFEDIAM à Paris en 2006. Avantage est une étude observationnelle dont l'objectif principal est «l'évaluation de la tolérance de 3845 patients». Cette étude observationnelle a confirmé les données des études cliniques, en particulier un profil de sécurité conforme au profil connu et un effet favorable sur les paramètres métaboliques.

### **3- Discussion de la commission nationale de pharmacovigilance :**

Les informations sur la sécurité d'emploi de la RSG contenues dans le RCP sont conformes aux données notifiées ou observées dans l'étude Avantage. La rubrique « Interactions » sera revue par le groupe de travail « Interactions » du fait de la suspicion d'un certain nombre de cas d'interactions médicamenteuses (nifedipine, diclofenac, diltiazem).

L'alopécie/chute de cheveux, un effet initialement mentionné a été retiré du RCP (en 2006) puisque seuls les effets dont la fréquence est supérieure à 0,2% ont été maintenus.

L'évolution des ventes d'Avandia® et d'Avandamet® entre septembre 2007 et septembre 2008 montre une tendance à la diminution. Cette diminution pourrait être liée aux nouvelles recommandations relatives au traitement du diabète de type 2 émises par l'ADA (American Diabetes Association) et l'EASD (European Association for the Study of Diabetes). Des données de prescription/utilisation en France de ces deux spécialités seront demandées à la firme.

Enfin, une actualisation des recommandations françaises sur la prise en charge thérapeutique du diabète de type 2 devrait être discutée.

### **4- Conclusion de la commission nationale de pharmacovigilance :**

L'information sur la sécurité d'emploi contenue dans le RCP est conforme aux données notifiées et à celles observées dans l'étude Avantage. La rubrique des interactions sera revue par le groupe de travail « Interactions ».

La commission nationale de pharmacovigilance a voté à main levée pour :

- la poursuite d'un suivi national classique : oui 10 voix
- la poursuite d'un suivi national de pharmacovigilance centré sur les effets indésirables graves (fracture, risque cardiovasculaire, œdèmes, prise de poids, anémie) avec une veille scientifique: oui 14 voix
- une abstention pour ces deux propositions.

## **1. Introduction**

|                                   |                                                          |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------|
| <b>Nom commercial</b>             | ARIXTRA®                                                 |
| <b>DCI</b>                        | Fondaparinux                                             |
| <b>Forme pharmaceutique</b>       | Solution injectable                                      |
| <b>Classe pharmacologique</b>     | Anticoagulant                                            |
| <b>Procédure d'enregistrement</b> | Centralisée (Rapporteur : Suède, Co-rapporteur : France) |
| <b>Titulaire de l'AMM</b>         | GlaxoSmithKline                                          |

Nom du CRPV rapporteur : CRPV de Paris HEGP

Le centre régional de pharmacovigilance de Paris HEGP a présenté lors de la Commission Nationale de Pharmacovigilance le suivi national de pharmacovigilance d'Arixtra® (fondaparinux).

Le fondaparinux est un anticoagulant injectable inhibiteur indirect du facteur Xa. Ce produit est enregistré selon une AMM européenne (procédure centralisée) depuis 2002.

Il est indiqué :

- en prévention des événements thrombo-emboliques veineux en chirurgie et en médecine (Arixtra® 2,5 mg ou 1,5 mg en cas d'insuffisance rénale sévère) ;
- dans le traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires (Arixtra® 5 ; 7,5 et 10 mg selon le poids du patient).

En 2007, Arixtra® a obtenu une extension d'indication dans le traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde (posologie de 2,5 mg).

## **2. Résultats**

En France, le suivi national de Pharmacovigilance a été mis en place en janvier 2007 à la suite de la notification d'accidents hémorragiques survenant lors de traitements par Arixtra®. Le premier point de ce suivi qui avait porté sur tous les effets rapportés depuis la commercialisation du produit jusqu'au 31 janvier 2007 avait été présenté à la commission nationale du 27 Mars 2007 ; il avait conclu que "les hématomes et hémorragies représentaient la grande majorité des effets indésirables rapportés avec Arixtra®, et qu'il s'agissait de cas graves touchant des patients âgés". Le rôle éventuel du message concernant la facilité d'emploi du fondaparinux (pas de suivi biologique, pas de suivi des plaquettes, une administration quotidienne) pouvait éventuellement expliquer le mésusage observé. Un courrier aux professionnels de santé avait donc été adressé en juin 2007 rappelant les règles de bon usage du médicament.

Un an après l'envoi de cette lettre, l'Afssaps a souhaité faire le point sur les données de sécurité du fondaparinux. Ce rapport présente les données françaises de pharmacovigilance rapportées aux centres régionaux de pharmacovigilance et au laboratoire GSK entre le 1<sup>er</sup> février 2007 et le 30 septembre 2008. Pendant cette période 444 effets ont été rapportés incluant 319 effets hémorragiques (72% du total) et 125 effets autres: inefficacité (22), atteintes hématologiques (40 dossiers dont 25 thrombocytopénies), effets cutanés et réactions allergiques respiratoires (33), des atteintes de l'état général (10), atteintes neurologiques (8), atteintes hépatiques et digestives (7) et 5 cas divers. Les effets indésirables non hémorragiques sont attendus dans leur très grande majorité ; il s'agit d'effets déjà listés dans le RCP du fondaparinux.

Les accidents hémorragiques concernent des patients âgés (73 ans vs 58,5 ans pour les autres effets) et sont graves dans 92% des cas. Il y a 26 décès directement liés à l'effet (8%).

Ces effets hémorragiques se répartissent ainsi :

- 138 hématomes dont 20 du site opératoire, ou du lieu d'injection ; 54 sont localisés au membre inférieur, 15 au niveau de l'abdomen, 11 au niveau du torse et 5 au niveau du membre supérieur ; 7 concernent le muscle grand droit et 4 le psoas ; 11 concernent le système nerveux avec 9 hématome cérébraux et 2 hématomes médullaires ; 9 sont des hématomes cutanés et 13 n'ont pas de localisation précisée.
- 82 hémorragies dont 30 hémorragies digestives ; 15 du site opératoire ; 11 hémorragies musculaires ; 8 épistaxis, 5 hémoptysies, 7 hémarthroses ; 6 de localisation diverse, pulmonaire (2), vaginale (2) dentaire (1), rénale (1) ; 17 hémorragies de localisation non précisée
- 22 accidents touchant le système nerveux : 10 hémorragies cérébrales, 9 hématomes (sous-dural ou cérébral), 2 hématomes médullaires avec paraplégie ; 1 cas associant hémorragie cérébrale et hématome extra-dural.

- 18 dossiers associant hématome et hémorragie.
- 8 chocs dus à une hémorragie et/ou un hématome ; dix cas d'atteintes intra-abdominales de type hématome rétro-péritonéal (6) ; hémopéritoine (3) ou hématome péritonéal (1).

Lorsque le type de traitement est connu, (274 dossiers/295 soit 92% des cas), il s'agit plutôt d'un traitement curatif (146 dossiers/274 soit 53%)

Nous avons analysé au cas par cas les indications du traitement par Arixtra®. L'indication peut être évaluée à partir des documents fournis dans 230 dossiers/295 (78%).

Lorsque l'indication est conforme au RCP (127 dossiers/230 connus) :

- il s'agit d'une posologie curative pour 54 dossiers avec traitement de TVP (37 cas) ou d'embolie pulmonaire (19 cas)
- il s'agit d'une posologie préventive dans 73 cas en chirurgie orthopédique (44 cas) abdominale (11 cas) en pathologie médicale (10 cas) ou non précisé dans 7 cas.

Un mésusage est retenu dans 103 cas /230 informatifs (mauvaise indication, durée non conforme ou erreur de posologie).

Un autre médicament est suspect avec la même imputabilité que le fondaparinux dans 51 dossiers (16% au total).

**Taux de notification des accidents hémorragiques en fonction des chiffres de vente fournis par le laboratoire :** entre le 01/02/2007 et le 30/09/2008, le taux de notification des accidents hémorragiques est de 38/100 000 patients traités (en 2006, lors de la première présentation du suivi, il était de 55/100 000 patients traités)

### **3. Conclusions du rapporteur**

Ce second point confirme l'absence de signal pour les effets indésirables non hémorragiques. Les caractéristiques des atteintes hémorragiques sur la période 2007-2008 sont superposables à ce que nous avons observé lors du point précédent à savoir qu'elles représentent la grande majorité des effets indésirables rapportés (72%) ; qu'elles sont graves avec 8% de décès liés directement aux accidents hémorragiques. L'âge est un facteur de risque d'accidents hémorragiques. L'analyse des chiffres de vente fait ressortir la plus forte utilisation du traitement curatif en ville par rapport à l'hôpital ; Ainsi, le message concernant le bon usage du fondaparinux doit surtout être diffusé auprès des médecins et des pharmaciens de ville.

Il faut noter une diminution du taux de notification par rapport au premier point réalisé en 2007. Cette diminution peut être liée à une baisse des accidents hémorragiques mais on ne peut exclure un effet temps c'est-à-dire une baisse du taux de notification car il s'est écoulé 5 ans depuis le début de la commercialisation de ce produit. Toutefois ce taux reste supérieur à ce qui avait été observé pour les HBPM (héparine de bas poids moléculaire) lors de l'enquête de 1999 sur les accidents hémorragiques, si l'on considère la même définition des accidents hémorragiques et de leur gravité.

### **4. Propositions**

- a) Classification du fondaparinux en héparine de très bas poids moléculaire de synthèse (HTBPM) afin d'apporter une clarification auprès des prescripteurs et communication destinée en particulier aux prescripteurs de ville.
- b) En cas de suspicion de syndrome hémorragique et/ou de thrombopénie : envoi dans un laboratoire d'hémostase de prélèvements pour une caractérisation biologique approfondie.
- c) Urgence de la commercialisation de la forme 1,5 mg pour les patients insuffisants rénaux.
- d) Publication des données de l'enquête comme demandé par le comité technique du 4 novembre.

### **5. Discussion et conclusions de la Commission Nationale de Pharmacovigilance**

#### ***Discussion :***

a) Concernant la comparaison des taux de notification avec ceux de l'enquête HBPM, le laboratoire souligne que cette comparaison doit tenir compte des limites suivantes : périodes de comparaison non superposables, effet de notoriété de la lettre sur le bon usage sur le taux de notification, augmentation du taux de notification en France depuis 1996.

b) Concernant la reclassification en HTBPM :

- Le laboratoire n'y est pas favorable car le fondaparinux est une entité chimique et non pas une mixture (longueur de chaîne variable et fixation variable) comme les héparines. Ils pensent qu'une analogie avec

les HBPM risque d'augmenter les mésusages. De plus, il souligne que tous les anti-thrombotiques ont pour cible le facteur II ou X.

- Cependant il est indiqué par les rapporteurs que la reclassification en HTBPM est justifiée par le mécanisme d'action commun avec les héparines. Cette reclassification permettrait de clarifier le mode d'action du fondaparinux auprès des prescripteurs et d'éviter ainsi de présenter Arixtra® comme alternative sûre aux héparines. Ceci d'autant plus que GSK se positionne sur le marché hospitalier en concurrence aux héparines. Pour rappel, le fondaparinux est un pentasaccharide obtenu par synthèse chimique dont la structure reprend le pentasaccharide de liaison des héparines à l'AT. Il constitue ainsi la plus petite molécule d'héparine du marché (1728 daltons). Ce mécanisme d'action étant spécifique des dérivés hépariniques, le fondaparinux pourrait donc être considéré comme un dérivé héparinique à part entière

c) Concernant le suivi des paramètres biologiques :

- en cas de thrombopénie, la recherche d'une TIH est justifiée.
- si un dosage systématique de l'activité du fondaparinux ne semble pas justifié, il est proposé de réaliser un suivi dans les situations à risques (traitement prolongé, suspicion d'hémorragie, patients de faible poids et patients âgés).
- la question de la nécessité du dosage en cas d'hémorragie a été largement débattue, étant donné que le diagnostic se fait sur la clinique. Cependant le bilan biologique permettrait d'éviter l'aggravation d'un saignement mineur et permettrait de savoir quand réintroduire un médicament anticoagulant.

d) Un représentant de la HAS a été invité afin de prendre connaissance de la problématique liée aux saignements et le besoin de la forme 1,5mg pour les patients à risque. Il a indiqué que la forme à 1,5 mg n'avait pas été acceptée en commission de transparence car les données disponibles chez l'insuffisant rénal ne reposent que sur des données de pharmacocinétiques de population (modélisations). Ainsi le service médical rendu (SMR) d'Arixtra® 1,5 mg a été jugé insuffisant puisqu'il existe d'autres alternatives thérapeutiques notamment les HBPM. Bien que la forme 1,5 mg soit commercialisée dans d'autres pays européens, il a été conclu par l'HAS que les données cliniques sont insuffisantes pour placer Arixtra® 1,5 mg dans la stratégie thérapeutique et permettre son remboursement. Une étude prospective chez l'insuffisant rénal a été réalisée par le laboratoire en collaboration avec le CHU de St Etienne, les résultats devraient être présentés en commission de transparence en janvier 2009 afin de compléter l'évaluation du dosage 1,5mg par la HAS. Le rapporteur a proposé de venir présenter à l'HAS les données de l'enquête de pharmacovigilance.

### **Conclusions :**

Le représentant de la HAS a pris connaissance de l'avis de la commission nationale de pharmacovigilance quant à la nécessité de mettre à disposition la forme 1,5 mg (AMM du 21 mars 2002) notamment pour les patients à risque (patients âgés et/ou insuffisants rénaux).

Le rapport du suivi national de pharmacovigilance sera transmis à l'état membre rapporteur (Suède) ainsi qu'au groupe européen de pharmacovigilance (PhVWP) afin de les tenir informés des données de tolérance d'Arixtra® au niveau national.

Le rapporteur propose de mener une réflexion sur une éventuelle reclassification de l'Arixtra® en HTBPM ainsi que sur l'élaboration de recommandations sur la prévention et la prise en charge du risque hémorragique chez les patients à risque.

Par ailleurs, il propose que les résultats de cette enquête fassent l'objet d'une publication.

Le quorum n'étant pas réuni, le vote a donc été reporté à la prochaine CNPV du 27 janvier 2009.

***Lors de la réunion du 27 janvier 2009, les membres de la commission nationale se sont prononcés favorablement aux propositions du rapporteur (19 voix pour, 2 abstentions et 0 contre).***