

COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE**Compte rendu de la réunion du mardi 26 janvier 2010****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)
M. MALLARET (Président de la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes)
Mme AUTRET-LECA
Mme BARBAUD
Mme BAVOUX (suppléante de M. ANDREJAK)
M. BERNARD
Mme BOURRET
M. CARLIER
M. CARON
Mme DE LARRE DE LA DORIE-LEROY
M. ESCHALIER
M. FARINOTTI
M. GALEZOWSKI
M. JACQUES
M. LARRUMBE
M. LIEVRE
Mme LILLO LE LOUET
Mme LOBATO DE FARIA
M. MEILLER (suppléant de Mme PAULMIER-BIGOT)
Mme MIREMONT-SALAME (suppléante de Mme FOURRIER-REGLAT)
M. MUNERA (suppléant de M. SMADJA)
M. RATINEY
M. SAINT-PIERRE (suppléant de M. SANTINI)
M. SAVIUC
Mme SGRO
M. VIAL
M. WESTPHAL (suppléant de M. PELLETIER)

Membres suppléants présents :

Mme PLACE
M. VAN AMERONGEN

Etaient présentes :

Mme DE LA GASTINE
Mme POLARD

DOSSIERS TRAITES PAR LABORATOIRES

PIERRE FABRE MEDICAMENT : Enquête officielle relative à BUFEXAMAC et les effets indésirables cutanés

WYETH PHARMACEUTICALS : Enquête officielle relative à BUFEXAMAC et les effets indésirables cutanés

HAC PHARMA / PHARMACOSMOS : Point sur FERRISAT® 50 MG/ML, solution injectable ou pour perfusion

ARROW GENERIQUES : Suivi national de pharmacovigilance de la BUPRENORPHINE HAUT DOSAGE

MYLAN SAS / QUALIMED : Suivi national de pharmacovigilance de la BUPRENORPHINE HAUT DOSAGE

SCHERING PLOUGH : Suivi national de pharmacovigilance de la BUPRENORPHINE HAUT DOSAGE

GESTION DES CONFLITS D'INTERETS

Des situations de conflits d'intérêts importants concernant les points à l'ordre du jour, FERRISAT® et SUBUTEX® et génériques ont été déclarées et évaluées préalablement à la séance de la Commission nationale de pharmacovigilance. Monsieur FARINOTTI (Pharmacien des Hôpitaux, Chef de Service, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière) ayant été invité en qualité d'intervenant par le laboratoire VIFOR et Monsieur BERNARD (Représentant des associations de personnes malades et d'usagers du système de santé) ayant déclaré un conflit d'intérêt avec le laboratoire SCHERING-POUGH, ont quitté la séance lors du traitement du dossier concerné.

TABLE DES MATIERES

I - ADOPTION DU COMPTE-RENDU DU 24/11/2009	6
II - BUFEXAMAC ET EFFETS INDESIRABLES CUTANES.....	7
III - POINT SUR LE RISQUE DE REACTIONS ALLERGIQUES GRAVES AVEC LE FER DEXTRAN (FERRISAT) COMPARE AU COMPLEXE HYDROXYDE FERRIQUE – SACCHAROSE (VENOFER).....	11
IV - SUIVI NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE DE LA BUPRENORPHINE HAUT DOSAGE (BHD) :	15
V - QUESTION DIVERSE	19

I - ADOPTION DU COMPTE-RENDU DU 24/11/2009

Le compte rendu de la CNPV du 24 novembre 2009 a été adopté sans modification.

Par ailleurs, la commission a observé une minute de silence en hommage à Monsieur Claude Santini, membre titulaire, décédé.

II - BUFEXAMAC ET EFFETS INDESIRABLES CUTANES

1 - Introduction

Nom commercial	Parfenac 5 pour cent	Bufexamac Novalis 5 pour cent	Calmaderm	Pardenoïde	Bufal 5 pour cent	Bufexamac Cooper 5 pour cent
DCI	Bufexamac	Bufexamac	Bufexamac	Bufexamac	Bufexamac	Bufexamac
Forme pharmaceutique	crème	crème	crème	crème	crème	crème
Classe pharmacologique	AINS	AINS	AINS	AINS	AINS	AINS
Procédure d'enregistrement	nationale	nationale	nationale	nationale	nationale	nationale
Titulaire de l'AMM	Wyeth	Wyeth	Wyeth	Wyeth	Pierre Fabre	Cooper

Nom du rapporteur : CRPV de Rennes

Date de passage en Comité technique de pharmacovigilance : 05 janvier 2010

Parfenac[®] est indiqué en France dans le traitement symptomatique du prurit des manifestations inflammatoires cutanées.

La première enquête officielle s'est déroulée de Janvier 1989 à Mars 1990 afin d'évaluer la fréquence des effets indésirables cutanés ainsi que leur gravité. Cette enquête avait conduit à des modifications des mentions légales des spécialités : suppression des indications « eczéma, brûlure, érythème fessier » et limitation de l'indication au « traitement symptomatique du prurit ».

La 2^{ème} enquête officielle a été menée sur la période d'Avril 1990 à Mai 1995 en raison de la survenue de nouveaux cas graves et sous l'impulsion des membres du Groupe d'Etudes et de Recherches en Dermato-Allergologie (GERDA). Il a alors été proposé d'inscrire le bufexamac sur liste II des substances vénéneuses et de le contre-indiquer en cas d'eczéma ou de peau lésée ou d'antécédents allergiques.

La 3^{ème} enquête officielle a été menée sur la période de Juin 1995 à Novembre 1996 à la demande du Comité Technique avec la collaboration du GERDA afin de déterminer une incidence plus précise et d'évaluer la possibilité d'une sensibilité croisée. Elle a conduit à la modification du RCP du bufexamac:

- *rubrique contre-indications* : rajout de brûlure, eczéma de contact, dermatite atopique
- *rubrique effets indésirables* : suppression de « les effets observés jusqu'à présent sont locaux » et rajout de « des manifestations cutanées allergiques parfois étendues ou généralisées ont été rapportées en cas d'application locale, notamment sur peau lésée ».

La 4^{ème} enquête officielle a porté sur la période du 1^{er} Décembre 1996 au 31 Décembre 2001.

Il avait été conclu que :

- Le profil de tolérance des topiques contenant du bufexamac était inchangé au cours du temps.
- Il subsistait une utilisation des produits hors AMM (eczéma, peau lésée).
- Il existait une tendance à la diminution du nombre de cas comportant un critère de gravité (hospitalisations), mais ce pourcentage demeurait non négligeable (coût de l'effet indésirable élevé).
- Malgré les mesures prises après les différentes enquêtes, le taux de notification des effets indésirables cutanés sous bufexamac restait stable.

A la suite de la réévaluation du rapport bénéfice/risque par le groupe de travail de Dermatologie du bufexamac dans l'indication accordée, le bufexamac a été inscrit sur la liste II des substances vénéneuses (JO du 05/01/2002).

Un nouveau cas grave d'éruption après application de bufexamac, associant arthralgies et hyperéosinophilie, présenté lors du Comité Technique de Pharmacovigilance du 06 Janvier 2009, a conduit à réactualiser l'enquête officielle de pharmacovigilance relative aux effets indésirables cutanés du bufexamac. Cette 5^{ème} enquête porte sur les notifications d'effets indésirables cutanés déclarés pour le bufexamac sur la période du 01/01/2002 au 30/06/2009.

Sur la période analysée, une seule spécialité est commercialisée sur liste II: Parfenac[®] Laboratoire Wyeth Santé Familiale.

2 - Méthode

Une requête dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) a été faite sur la période 01/01/2002-30/06/2009 avec le bufexamac en médicament suspect pour identifier les effets cutanés.

Le laboratoire Wyeth Santé Familiale a fourni les cas français (graves et non graves) et internationaux (graves) sur la période considérée, ainsi que les chiffres de vente, un rapport d'expert et une revue de la littérature.

3 – Résultats et Discussion

Sur la période 01/01/2002-30/06/2009, 85 notifications ont été retenues et analysées dont :

- 69 observations issues de la BNPV après élimination des doublons et des observations déjà analysées dans les enquêtes précédentes.
- 16 observations du laboratoire après élimination des doublons et des observations déjà analysées dans les enquêtes précédentes.

La spécialité est précisée dans 84 cas. Il s'agit du Parfenac®.

L'indication est renseignée dans 66 observations (77,6 %) : piqûre (insecte, tiques, méduses...) dans 23 cas, eczéma dans 8 cas, prurit dans 6 cas, peau lésée dans 6 cas, érythème solaire dans 4 cas, éruptions cutanées diverses dans 4 cas et autres dans 34 cas.

Dans 18 cas (21,2%), l'utilisation est hors AMM.

Le mode de délivrance est connu dans 36 observations (soit 42,4 %) :

- Utilisation sans avis médical : 22 cas dont 8 hors AMM (6 cas en 2002 et 16 cas entre 2003 et 2009, c'est-à-dire après le listage du Parfenac® sur liste II).
- Prescription : 14 cas dont 3 hors AMM

La répartition par sexe est la suivante : 57 femmes et 28 hommes, soit un sexe ratio de 2. L'âge moyen est de 45,1 ans [14 mois ; 92 ans]. Neuf patients sont âgés de moins de 15 ans.

Un terrain atopique et/ou des antécédents d'allergie, médicamenteuse ou non, sont présents dans 27 cas (31,8 %), absents dans 15 cas (17,6 %), non renseignés dans 43 cas (50,6%).

Gravité

Les cas analysés se répartissent en : 49 observations non graves (57,6 %) et 36 observations graves d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation (42,4%).

Parmi les patients avec antécédents atopiques ou allergiques (27 cas), 14 observations présentent un caractère de gravité (51,8 %) contre 13 observations non graves (48,2 %).

Effets indésirables

L'eczéma reste l'effet indésirable le plus rapporté (55,3%) : eczéma (39 cas), aggravation de l'eczéma (5 cas), eczéma bulleux (3 cas)

Les autres effets indésirables cutanés sont des toxidermies: éruption (13 cas dont 4 bulleuses et 1 syndrome de Lyell et 1 syndrome de Stevens-Johnson avec un médicament associé pour les 2 derniers cas), érythème (9 cas dont 4 polymorphes), œdème (6 cas), pustulose exanthématique aiguë généralisée (4 cas) et autres (6 cas).

Des effets indésirables associés sont retrouvés dans 30 observations (35,3 %) : les manifestations sont variées mais les plus fréquemment retrouvées sont les œdèmes, locaux ou non (6 fois) et une hyperéosinophilie (7 fois).

Délai de survenue de l'effet indésirable

Il est renseigné dans 65,9 % des observations. Le délai moyen de survenue de l'EI après application est de 4,6 jours ; médiane : 3 jours ; extrêmes [5 min ; 32 jours].

Evolution

Elle est favorable dans 72,9 % des cas. Elle est codée « guérison avec séquelles » dans 7,1 % des cas (observations dans lesquelles des médicaments d'imputabilité identique au bufexamac sont associés).

Dans les 20% restants, l'évolution est inconnue.

Tests cutanés

Des tests cutanés ont été réalisés pour le Parfenac®/bufexamac dans 25 observations (29,4 %). Le test était positif dans 17 cas, négatif dans 5 cas et douteux dans 3 cas.

Imputabilité

L'imputabilité des dossiers se répartit en I₁ (douteux) pour 33 dossiers (38,8 %) et ≥ I₂ (plausible, vraisemblable) pour 52 dossiers (61,2 %).

Médicaments associés

Parfenac[®] est utilisé seul dans 40 observations (47,1%). Dans 21 observations, un traitement associé est également suspect comme le bufexamac : il s'agit alors d'antiseptiques, AINS, antibiotiques, antihistaminiques, per os ou topiques.

Chiffres de vente et taux de notification

Les chiffres de ventes du Parfenac[®] ont baissé de manière drastique depuis 2002 (diminution de 75% entre 2002 et 2008).

Le taux de notification a été calculé à partir des observations rapportant un effet indésirable cutané survenu sur la période d'enquête, à savoir 77 observations (68 dossiers des CRPVs et 9 dossiers du laboratoire).

L'évolution annuelle du taux de notification des EI cutanés est remarquablement stable. Le taux oscille entre 10 et 12,6 cas/million de tubes.

Comparaison aux résultats des enquêtes précédentes

Les données recueillies dans cette enquête rejoignent les résultats des quatre enquêtes précédentes :

- La répartition des indications est identique à celle retrouvée lors de l'enquête auprès des pharmaciens menée par le CRPV de Saint-Etienne en 1996 et confirmée par les données de la 4^{ème} enquête.

Une utilisation hors AMM persiste. Cette utilisation hors AMM correspond à une application sur des lésions qui constituent une contre-indication depuis 1997 : eczéma, peau lésée, érythème solaire. L'utilisation hors AMM existe quand le produit est appliqué sans avis médical mais également quand le produit est prescrit. Malgré l'inscription du bufexamac sur liste II en 2002, l'autoadministration perdure.

- Une large prédominance féminine est toujours présente (sexe ratio de 2). L'âge moyen est constant, en moyenne de 45 ans. On note une légère augmentation du nombre d'observations chez des enfants (10,6% contre 3,9% lors de la 4^{ème} enquête).

- Bien que les antécédents soient moins renseignés que dans l'enquête précédente, les données confirment qu'un terrain atopique et/ou une allergie médicamenteuse n'apparaissent pas comme un facteur de risque ni de survenue ni de gravité d'EI cutanés au bufexamac. En effet, 31,8 % des patients présentent des antécédents d'atopie et/ou d'allergie, et ces antécédents ne préjugent pas de la gravité de la réaction (51,8% d'observations comportant un critère de gravité contre 48,2 % de non graves).

- Le nombre d'observations graves est très stable par rapport à la dernière enquête : 42,4 % versus 42,6 %, également similaire au pourcentage de la 1^{ère} enquête (42 %).

- L'eczéma reste l'effet indésirable le plus rapporté (55,3%), bien qu'en diminution par rapport à la 4^{ème} enquête (75,2%). Ceci pourrait être expliqué par l'absence de relecture systématique des observations par un expert dermatologue. Aucun nouvel effet indésirable cutané n'a été mis en évidence dans cette enquête, mais il faut noter dans les signes associés la présence d'une hyperéosinophilie, effet indésirable non identifié lors des enquêtes précédentes. Il convient également de rappeler que l'application locale de Parfenac[®], quelle que soit l'indication, est associée à la survenue de réactions cutanées généralisées, pouvant parfois se manifester sous la forme d'une éruption bulleuse, d'un érythème polymorphe ou d'une pustulose exanthématique aiguë généralisée.

- Les délais de survenue des EI sont conformes à ce qui a déjà été décrit, avec un délai de survenue médian de 3 jours après le début d'application.

- L'évolution est favorable dans la grande majorité des cas.

- Comparativement à la 4^{ème} enquête, l'existence de tests cutanés est moins souvent indiquée dans les dossiers. Cependant, quand ils sont réalisés, ils sont généralement positifs à la spécialité et/ou au principe actif.

- L'analyse des observations ne donne toujours aucun argument pour discuter le risque de réactions croisées entre le bufexamac et d'autres molécules, en particulier les AINS.

- Malgré une baisse importante des chiffres de ventes du Parfenac[®] depuis 2002 (diminution de 75% entre 2002 et 2008), le taux de notification annuel est resté remarquablement stable (taux oscillant entre 10 et 12,6 cas/million de tubes entre 2002 et 2008).

Au niveau européen

Les allergies de contact font également l'objet d'une évaluation en Allemagne depuis septembre 2002. Après analyse des données issues des notifications spontanées et de la littérature (identifiant des cas graves d'eczéma allergique de contact pouvant être induits par le bufexamac), le BfArM (Agence allemande des produits de santé) a estimé que le rapport bénéfice/risque des produits contenant du bufexamac était devenu défavorable quelle que soit l'indication (pour l'Allemagne, indications dont l'eczéma en dermatologie et en proctologie). L'Allemagne envisage de suspendre prochainement l'AMM de toutes les spécialités contenant du bufexamac. Aussi la procédure sous l'article 107 de la Directive 2001/83/CE a été déclenché par le BfArM le 12 janvier 2010. Il s'agit d'une procédure communautaire initiée lorsqu'un Etat Membre envisage d'entreprendre une suspension, un retrait ou une modification de l'AMM. Il en informe l'Emea et les autres Etats Membres. L'Emea saisi alors le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) afin qu'il fournisse un avis sur les mesures à prendre. L'avis du CHMP est ensuite transmis à la Commission pour décision. Les mesures finales sont adoptées selon l'article 121(3) de la Directive 2001/83/CE.

Il est à noter qu'en Allemagne, le bufexamac est indiqué dans le traitement de l'eczéma et de la dermatite atopique, qui sont des contre-indications en France depuis 1997. Le bufexamac est également utilisé en proctologie.

Revue de la littérature

Comme dans les précédentes enquêtes, la littérature confirme les données déjà connues pour le bufexamac. Par ailleurs, selon les auteurs, il ne semble pas y avoir de réaction croisée entre diclofénac et bufexamac.

4 – Conclusions et propositions du rapporteur

Le profil de sécurité des topiques contenant du bufexamac est inchangé au cours du temps. Il subsiste une utilisation des produits hors AMM (eczéma, peau lésée) et sans avis médical. Le pourcentage d'hospitalisations induites par ces effets indésirables cutanés est constant (42,4% de cas graves). Malgré la modification de l'information dans le RCP et les modifications des conditions de prescription et de délivrance, ainsi qu'une forte diminution des chiffres de vente sur la période d'enquête, les taux de notifications annuels restent très stables, tout à fait comparables à ceux de la 3^{ème} et de la 4^{ème} enquêtes.

La sensibilisation au bufexamac ne semble pas entraîner un risque de réactions croisées avec d'autres AINS. Le bufexamac est inscrit sur liste II depuis 2002.

Le rapporteur propose une réévaluation du bénéfice du bufexamac en topique par le groupe de travail Dermatologie au regard de son profil de risque inchangé au cours du temps, et ce malgré la prise de mesures réglementaires adaptées après chacune des enquêtes.

5 – Discussion et conclusion de la Commission Nationale de pharmacovigilance

Les membres de la Commission Nationale de Pharmacovigilance ont fait part de leur inquiétude sur ce produit. Après discussion, les membres Commission Nationale de Pharmacovigilance ont répondu par vote à main levée à la proposition suivante:

- Réévaluation du rapport bénéfice-risque par le groupe de travail Dermatologie

Résultats du vote :

- favorable : 27
- défavorable : 0
- abstention : 1

Au vu des résultats de l'évaluation européenne dans le cadre de l'article 107, et des données disponibles très limitées sur l'efficacité du bufexamac, le comité des médicaments à usage humain de l'EMA (CHMP), qui s'est réuni le 19 avril 2010, a conclu que le rapport bénéfice/risque du bufexamac est devenu défavorable et recommande à la Commission Européenne le retrait de toutes les AMM des médicaments contenant du bufexamac en Europe.

III - POINT SUR LE RISQUE DE REACTIONS ALLERGIQUES GRAVES AVEC LE FER DEXTRAN (FERRISAT) COMPARE AU COMPLEXE HYDROXYDE FERRIQUE – SACCHAROSE (VENOFER)

Nom commercial	FERRISAT®	VENOFER®
DCI	Complexe hydroxyde ferrique-dextran	Complexe hydroxyde ferrique saccharose
Forme pharmaceutique	Voie IV (ampoules de 2ml et 10ml (50mg/ml) respectivement depuis mars 08 et avril 09.	Voie IV Ampoule de 100mg/5ml depuis juin 1999
Classe pharmacologique	Préparations antianémiques B03AC06 complexe oxyde ferrique dextran	Préparations antianémiques B03AC02 oxyde de fer sucré
Procédure d'enregistrement	reconnaissance mutuelle (Danemark= Etat Membre de Référence)	nationale
Titulaire de l'AMM Exploitant de l'AMM	Pharmacosmos HAC pharma	Vifor

Dates de passage en Comité Technique de pharmacovigilance : 13/10/2009 et 04/01/2010

1 - Introduction

Le Fer IV a pour indication les situations de carence martiale lorsque la voie orale est insuffisante ou mal tolérée (notamment chez l'insuffisant rénal chronique, mais aussi en situation pré ou post-opératoire, ou en cas de troubles de l'absorption intestinale).

Ce point concernant le risque d'accidents allergiques graves notifiés avec le Ferrisat® comparé au Vénofer® a été demandé au CRPV de Caen lors du Comité Technique de février 2009.

2 – Méthode

Le CRPV de Caen a interrogé la BNPV jusqu'au 30 septembre 2009 concernant les observations graves pour lesquelles un lien avec Ferrisat® et Venofer® était suspecté.

De plus, les données des laboratoires ont été analysées:

- Les PSURs sur la période du 01/03/2007 au 28/02/2009 pour Venofer®, soit 2 années. Les données françaises des PSURs concernant les 2 premières années de vente (1999 et 2000) et les notifications françaises de début 2001 à fin 2006 ont été transmises secondairement.
- Les PSURs sur la période du 01/05/2006 au 31/08/2008 pour Ferrisat® et sur la période du 01/02/2009 au 06/05/2009 (line listings transmis pour ces périodes), soit au total sur 2 ans et 7 mois. Les PSURs de Cosmofer/Ferrisat® pour la période du 01/09/2009 au 31/01/2009 ont été transmis dans un second temps.

Le CRPV de Caen a retenu les observations évoquant une réaction d'hypersensibilité immédiate avec ces deux médicaments (réaction anaphylactoïde, anaphylactique, ou symptômes évocateurs d'une réaction allergique), avec un classement selon le grade de sévérité de I à IV selon Ring et Messmer.

Le calcul des taux de notification a été fait dans tous les pays commercialisant ces produits et pour la France grâce aux données de ventes transmises par les laboratoires à l'Afssaps.

3 – Résultats et Discussion

Données de la BNPV (jusqu'au 15/07/2009):

Les différences principales entre Ferrisat® et Vénofer® sont:

- Un nombre plus élevé de cas avec Ferrisat® quand on les rapporte aux nombre d'années de commercialisation

- Un délai d'apparition des symptômes beaucoup plus court avec le Ferrisat® (66% des cas dans les 10 minutes, environ 75% des cas dans l'heure suivant le début de la perfusion versus respectivement 9% et 18% pour le Venofer®). Cela se traduit par une imputabilité plus forte pour le Ferrisat® avec 93% de C3S1.
- Une plus grande sévérité des tableaux allergiques avec 33% de grade III pour le Ferrisat®, correspondant à une mise en jeu du pronostic vital, versus 6% pour le Venofer®.

Concernant Ferrisat®, les notifications d'effets indésirables de nature allergique avec mise en jeu du pronostic vital représentent 22% des cas (données jusqu'au 30 septembre 2009, pour 19 mois de commercialisation en France), contre 6% pour le Venofer® (pour une durée de commercialisation de plus de 10 ans).

Il est à noter qu'une évolution favorable a été observée pour tous les patients.

Données des PSURs :

- Le nombre de notifications par an est supérieur avec le Venofer® mais ceci est à rapporter au nombre de patients traités, bien supérieur pour le Venofer®.
- 20% des observations anaphylactoïdes avec le Venofer® sont rattachées à une erreur de débit ou de posologie.
- Il n'y a pas de différence identifiable en termes de délai de survenue des symptômes car les délais sont en général très peu renseignés.
- Il y a toujours une différence importante en termes de gravité avec 20.5% des observations en rapport avec une mise en jeu du pronostic vital sous fer-dextran versus 6,6% pour le fer-saccharose.

D'après les estimations du nombre de patients traités sur les périodes étudiées, le taux de notification des réactions potentiellement allergiques pour 100 000 patients traités est de 14.1 pour le Ferrisat® et 3.9 pour le Venofer® (soit un rapport de 3,6).

Le taux de notification des réactions allergiques avec mise en jeu du pronostic vital est de 2.9 pour 100 000 patients traités pour le Ferrisat® versus 0,26 pour le Venofer® (soit un rapport de 11,2) d'après les données internationales.

L'estimation du taux de notification des effets indésirables de nature allergique en France est nettement en faveur d'un risque plus élevé avec le Ferrisat® versus le Venofer®, aussi bien en termes de nombre de cas qu'en termes de gravité des cas.

	Ferrisat de mars 2008 à juin 2009	Venofer de janvier 1999 à décembre 2000	Venofer en 2008	Venofer en 2007+2008	Venofer depuis 1999 jusqu'en février 2009
Taux de notification des événements de type allergiques	125/100 000	40.8 à 61 / 100 000	5.2/100 000	6.9/100 000	9.1/100 000
Taux de notification des événements de type allergique avec mise en jeu du pronostic vital	44.3/100 000	10 à 15.3/100 000	-	0.46/100 000	1/100 000

Données bibliographiques :

Qu'il s'agisse des articles rapportant les résultats de l'interrogation de bases de données de pharmacovigilance (FDA), des essais cliniques prospectifs ou des guidelines européennes (*Locatelli F et al., Nephrol Dial Transplant, 2004*), la revue de la littérature va dans le sens d'un plus grand risque allergique avec le fer-dextran, même de faible poids moléculaire (PM).

4 – Conclusions et propositions du rapporteur

Les accidents allergiques apparaissent plus fréquents et plus graves avec le Ferrisat® qu'avec le Venofer®.

Propositions du rapporteur :

- Informer clairement les prescripteurs de ce risque avec le Ferrisat® qui s'approche de celui des solutés de remplissage de type dextran (pour lesquels le taux de notification des effets indésirables mettant en jeu le pronostic vital est de 22/ 100 000).
- Limiter l'utilisation du Ferrisat® dans les indications où il est susceptible d'apporter un bénéfice par rapport au Venofer®, à savoir chez les insuffisants rénaux chroniques, ou d'autres patients ayant recours à du fer IV de façon chronique.
- Suivre le taux de notification des réactions allergiques avec Ferrisat ® de juillet 2009 à fin 2010 afin d'évaluer son évolution et l'impact potentiel du début de commercialisation sur les notifications.

- Evaluer le risque foetal potentiel de la prescription de fer-dextran chez les femmes enceintes car les dextrans solutés de remplissage avaient été contre-indiqués en France après l'enquête de pharmacovigilance en 1989 (risque de mort foetale en cas de réaction anaphylactique ou anaphylactoïde maternelle liée à l'hypertonie utérine médiée par la libération de prostaglandines : CRPV de Paris saint-Vincent de Paul).

5 – Conclusions du Comité technique de pharmacovigilance du 13 Octobre 2009 et 04 janvier 2010

D'après les données fournies, le risque de réactions allergiques graves est plus élevé avec Ferrisat® comparé au Vénofer®.

6 – Données présentées par le laboratoire HAC Pharma

Le laboratoire HAC Pharma avait détecté ce signal au cours de l'été 2009 lors du suivi de pharmacovigilance réalisé en interne. HAC Pharma a comparé la situation observée en France avec les données internationales publiées, et a analysé les causes de cette situation particulière. Un signal similaire avait été détecté en Angleterre en début de commercialisation de la spécialité. Néanmoins, la firme considère que ces effets indésirables sont rares et que Ferrisat® présente une moindre toxicité rénale et une tolérance veineuse supérieure à celle du fer de saccharose. Le laboratoire considère également que Ferrisat® permet de restaurer plus rapidement les réserves en fer (possibilité d'administrer une dose plus importante de fer en une seule perfusion).

La firme propose donc de continuer à encourager les professionnels de santé à pratiquer une dose test en insistant sur les nouvelles modalités recommandées depuis septembre 2009 par le laboratoire aux équipes soignantes (c'est-à-dire une vitesse d'administration plus lente : dose test de 25 mg en 1 heure au lieu de 5 minutes). Il propose également d'insister sur la maîtrise de la vitesse d'administration et sur le respect des contre-indications. Il propose de continuer à suivre avec attention les données de pharmacovigilance et de faire un nouveau point dans un an.

7 – Discussion et conclusions de la Commission Nationale de Pharmacovigilance

Mécanisme des effets indésirables observés :

Parmi les observations analysées dans ce point, il existe vraisemblablement, d'un point de vue théorique, au moins deux types de mécanismes se traduisant par des différences de délai d'apparition et de sévérité clinique :

- des réactions au fer injectable, non immuno-médiées, ne mettant pas en jeu le pronostic vital (grade de sévérité II au maximum), et pas forcément reproductibles lors de la réadministration. Ce type de réaction concerne a priori les deux produits étudiés, et peut être évité en ralentissant le débit de perfusion du fer injectable.

- des réactions liées à la présence de dextran dont on suspecte un mécanisme immunologique de type III : présence chez le patient d'IgG anti-dextran de façon préalable à l'injection, formation rapide de CIC (complexe immuns circulants) lors de l'administration IV à l'origine des manifestations cliniques. Dans ce cas, le délai d'apparition des symptômes est faible et la gravité peut mettre en jeu le pronostic vital.

Dans les cas analysés, aucune investigation biologique n'a été réalisée.

Il n'y a actuellement pas de tests de laboratoire de routine pour déterminer la présence d'anticorps anti dextrans, mais il serait intéressant d'envisager leur recherche lors des réactions anaphylactiques sévères. Cela permettrait en effet de mettre en évidence la part réelle d'hypersensibilité aux dextrans.

Avantage du fer dextran par rapport au fer saccharose :

Selon le laboratoire, la moindre toxicité rénale potentielle du fer dextran par rapport au fer saccharose repose sur des données obtenues à la fois in vitro et chez l'animal mais aussi chez des patients insuffisants rénaux chroniques (Agarwal L *et al* Kidney Int 2004 et 2006).

Selon le laboratoire, la meilleure tolérance veineuse serait liée au pH légèrement acide (environ 6.5) versus un pH très alcalin pour le fer-saccharose. Cette différence de pH explique également que l'on puisse injecter le fer dextran dans un soluté glucosé, alors que le fer-saccharose ne peut être injecté que dans du sérum salé. Cela peut être intéressant lors de l'administration d'une dose totale pour laquelle un mélange avec 500 ml de glucosé ou de sérum salé est recommandé.

Les membres de la Commission nationale ont reconnu que la possibilité d'administrer une dose de fer plus importante, avec Ferrisat®, pouvait présenter un avantage, notamment en pré-dialyse. Toutefois, les données apportées par le laboratoire quant à la supériorité de Ferrisat® en termes de tolérances veineuse et rénale sur le fer saccharose, ont été considérées insuffisantes à ce stade.

Conclusions de la commission nationale :

La Commission Nationale s'est prononcée en faveur des propositions du rapporteur concernant :

- La nécessité de rappeler aux prescripteurs français le risque de réactions d'hypersensibilité lié à l'administration de fer dextran. Cette lettre devra aborder le problème lié à la présence de dextran dans le Ferrisat® chez les femmes enceintes, puisque les dextrans solutés de remplissage avaient été contre-indiqués chez les femmes enceintes suite à une enquête de pharmacovigilance française en 1989 en raison du risque de mort fœtale.
- Maintien de l'enquête relative aux données de pharmacovigilance du Ferrisat®. Un point concernant cette enquête ainsi qu'une comparaison des données françaises de pharmacovigilance des fers-saccharose est prévu dans un an.

La Commission Nationale de pharmacovigilance a souhaité que :

- la question d'une contre-indication du fer dextran chez la femme enceinte, ainsi que les indications de ce médicament, soient examinées au plan européen, lors d'un prochain groupe européen de pharmacovigilance.
- une étude d'utilisation française soit demandée au laboratoire afin de faire le point sur les indications dans lesquelles ce médicament est réellement employé ;

L'Afssaps informera l'état membre de référence (Danemark) ainsi que les autres membres du groupe de travail européen de pharmacovigilance (PhVWP) des conclusions de la Commission Nationale lors du prochain PhVWP qui se tiendra en février 2010.

IV - SUIVI NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE DE LA BUPRENORPHINE HAUT DOSAGE (BHD) :

1. Introduction :

Nom commercial	Subutex® et génériques
DCI	Chlorhydrate de buprénorphine
Forme pharmaceutique	Comprimés sublingual de 0,4, 1, 2, 4, 6 et 8 mg.
Classe pharmacologique	Médicament utilisé dans la dépendance aux opiacés, Code ATC : N07BC01
Procédure d'enregistrement	Procédure reconnaissance mutuelle pour le princeps et nationale pour les génériques.
Titulaire AMM	Laboratoires Schering-Plough (princeps), Arrow et Mylan (génériques).

Le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) et Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Grenoble, en charge du suivi national de pharmacodépendance et de pharmacovigilance des spécialités Subutex® et des génériques de Subutex® (Buprénorphine Arrow® et Buprénorphine Mylan®) a présenté l'analyse des cas d'abus, de dépendance, de mésusage et de détournement ainsi que les effets indésirables notifiés aux laboratoires et aux CEIP/CRPV depuis le 1er janvier 2007.

La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs opioïdes μ et un antagoniste des récepteurs opioïdes κ : les différentes spécialités dans lesquelles se trouve la « buprénorphine haut dosage » sont indiquées dans le traitement de la dépendance majeure aux opiacés.

Objectif du suivi national :

La spécialité Subutex® est commercialisée en France depuis 1996.

Des génériques sont également disponibles en France : Buprénorphine Arrow®, disponible depuis mars 2006 et Buprénorphine Mylan® depuis avril 2007.

L'objectif principal du suivi national est d'apprécier l'impact de la commercialisation des génériques sur l'utilisation et le profil de sécurité de la buprénorphine (effets indésirables rapportés, mésusage, détournement, pharmacodépendance).

Pour savoir si les génériques ont un « profil » différent sur les indicateurs signalés ci-dessus, il est important d'apprécier le degré de sous-déclaration et de savoir si les patients sous Subutex® (y compris ceux qui ont refusé un générique) ont le même profil de co-morbidité, de sévérité de la dépendance, de risque de détournement de la voie d'administration, de mésusage et/ou de trafic. Il est important de noter que le nombre de patients traités par buprénorphine haut dosage (BHD) est difficile à déterminer car les posologies utilisées varient beaucoup d'un patient à l'autre et que certains patients revendent leur traitement. Par ailleurs, environ 30 % des patients prendraient de la buprénorphine haut dosage de façon intermittente.

En théorie, plusieurs éléments pouvaient faire supposer un abus préférentiel du princeps :

- la préférence des patients pour une spécialité précise,
- la taille des comprimés (comprimés plus gros, donc plus faciles à écraser pour le princeps),
- des comprimés qui seraient plus facilement solubles,
- l'absence de talc dans la formulation du princeps, alors que les génériques contiennent du talc et de la silice colloïdale anhydre,
- le logo en forme d'épée, pris (à tort) pour un trait de sécabilité par les patients et parfois les médecins, qui n'existait au départ que pour le princeps et a ensuite été ajouté à la surface des comprimés des génériques.

D'un autre côté, les formes génériques dosées à 8 mg renferment quant à elles une plus faible quantité d'excipients, ce qui peut également être attractif pour les patients injecteurs.

A ce jour, les génériques de la BHD ne représentent que 30 % du marché, malgré la mesure « tiers-payant contre générique » mise en place par la Caisse nationale d'Assurance maladie (CNAM) sur l'ensemble du territoire français en novembre 2007.

2. Matériel et méthodes :

Le suivi national a été réalisé du 1^{er} janvier 2007 au 30 septembre 2009 (soit 33 mois) à partir de l'analyse des rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) et des fiches CIOMS des cas transmis par les laboratoires

Schering-Plough (SP) pour Subutex®, Merck-Mylan (MM) et Arrow pour les formes génériques de buprénorphine, ainsi qu'à partir des données de la base nationale de pharmacovigilance. Les notifications aux centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) et les données des outils utilisés par les CEIP ont également été colligées.

3. Résultats / Discussion :

Données du suivi :

Concernant les données de pharmacovigilance et de pharmacodépendance, 519 notifications spontanées portant sur la buprénorphine haut dosage ont été recueillies durant 33 mois, de janvier 2007 à septembre 2009. Parmi ces cas, on distingue :

- 259 cas de mésusage : Deux tiers des mésusages signalés avec Subutex sont liés à l'injection (par voie intraveineuse, intra-artérielle ou intramusculaire). Ces cas sont le plus souvent graves (70%) et compliqués (72,5%) autant par des complications infectieuses que non infectieuses. Pour les génériques, 70% des cas de mésusages déclarés correspondent à des fractionnements de doses, sans conséquence symptomatique dans la plupart des cas.
- 47 cas de décès dont 9 cas notifiés aux CRPV et aux CEIP : Parmi ces derniers, 8 sont survenus avec Subutex® et le dernier est un cas de suicide au dioxyde de carbone chez un patient traité par générique. L'étude DRAMES (décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances) a rapporté en 2007, 12 décès associés à la prise de buprénorphine sur les 192 décès rapportés en France chez les dépendants. Parmi ces 12 cas, la buprénorphine était la seule substance retrouvée dans 4 décès. En 2008, 27 décès étaient associés à la prise de buprénorphine parmi les 217 cas de décès rapportés. La buprénorphine était la seule substance psychoactive retrouvée dans 3 des 27 cas. La fréquence approximative des décès associés à la buprénorphine rapportés au nombre estimé de patients traités (100.000 environ) semble proche de 1/3.700 patients traités, ce qui est inférieur à l'estimation des décès associés à la méthadone (1/500 environ), agoniste μ complet. La différence de survenue des décès semble liée à la propriété agoniste partielle μ de la buprénorphine.
- 6 cas d'atteintes hépatiques rapportés pendant la période du suivi.
- Des syndromes de sevrage rapportés dans près d'un tiers des cas avec les spécialités génériques (et dans les mêmes proportions pour les spécialités d'Arrow et celles de Mylan). Dans 88% des cas de sevrage notifiés avec une spécialité générique, le sevrage est apparu lors de la substitution de Subutex® par un générique, essentiellement au début de la commercialisation des spécialités génériques, avec un cluster de cas dans les prisons. Il peut s'agir d'un effet nocebo lors des premières prises de générique. La notification des sevrages lors de la substitution princeps-générique a actuellement beaucoup diminué. Les syndromes de sevrage au Subutex® représentent un faible pourcentage (<10%), parmi les cas survenus avec la molécule princeps. La majorité des cas décrits sont des sevrages néonataux. Douze cas sont survenus dans un contexte d'interaction médicamenteuse du Subutex® avec d'autres médicaments se fixant sur les récepteurs opioïdes (association avec la naltrexone (Révia®) ou à la méthadone) ; 23,3 % des cas de sevrages avec Subutex® étaient associés à un mésusage par voie intra-veineuse.

Profil des patients traités par la buprénorphine haut dosage :

Selon les données d'OPPIDUM (système de recueil anonyme des cas de dépendance dans les structures de soins de patients pharmacodépendants), les patients traités par buprénorphine générique sont un peu moins âgés que les patients traités par Subutex® (moyenne d'âge de 31,1 ans pour Buprénorphine Mylan®, 33,9 pour Buprénorphine Arrow® et 34,1 pour Subutex®).

Par ailleurs, la posologie moyenne utilisée est inférieure pour les spécialités génériques (respectivement 7,1 mg et 7,8 mg pour Buprénorphine Mylan® et Buprénorphine Arrow® et 8,6 mg pour Subutex®).

Voie d'administration et mésusage par voie intraveineuse : selon les données d'OPPIDUM, la fréquence d'injection est moindre chez les patients traités par les spécialités génériques par rapport au Subutex® (1% pour Buprénorphine Arrow®, 7% pour Buprénorphine Mylan® et 9 % pour Subutex®).

Préférence pour le dosage à 8 mg : la comparaison des données de vente des différents dosages (0,4 mg, 2 mg et 8 mg) montre des disparités entre les différentes spécialités, avec une « préférence » pour le Subutex® 8 mg, qui représente 40,6 % des ventes de Subutex®, alors que ce dosage ne représente que 19,5 % des ventes de Buprénorphine Arrow® et 21,1 % des ventes de Buprénorphine Mylan®. Par ailleurs, les données locales de vente en officine dans certains quartiers de Paris montrent que 77 % de la Buprénorphine Mylan® vendue correspond au dosage 8 mg contre 63,6 % pour le Subutex® 8 mg.

Mode d'obtention: OPPIDUM montre que 11% des patients sous Buprénorphine Arrow® l'obtiennent de façon illégale, contre 8 % pour Subutex® et 8% pour la Buprénorphine Mylan®.

Ordonnances falsifiées : selon les données d'OSIAP (Ordonnances Suspectes indicatrices d'Abus Possible – système de recueil permettant d'identifier les médicaments détournés à partir d'ordonnances falsifiées présentées en pharmacie d'officine), en 2008, 24 ordonnances sur un total de 270 collectées, ont été falsifiées afin d'obtenir du Subutex®, alors qu'aucune ordonnance falsifiée n'a été rapportée pour les génériques de Subutex®.

Polyconsommation : les données d'OPPIDUM montrent que 28% des patients sous Buprénorphine Arrow® l'associent aux benzodiazépines contre 15% pour la Buprénorphine Mylan® et 24% pour Subutex®. Par ailleurs, les patients traités par Subutex® ont une dépendance alcoolique plus prononcée que les patients traités par un générique.

Prise d'héroïne au cours de la même semaine : Selon les données d'OPPIDUM, 6% des patients sous Buprénorphine Arrow® ont consommé de l'héroïne au cours de la même semaine contre 12% pour Buprénorphine Mylan® et 15% pour Subutex®.

5. Conclusions et propositions du rapporteur :

519 notifications spontanées portant sur la buprénorphine haut dosage ont été recueillies de janvier 2007 à septembre 2009. On constate dans ce suivi que les génériques sont peu utilisés par voie injectable, et que la plupart des mésusages par injection sont liés à l'utilisation du Subutex®. Cependant, les données d'utilisation (OPPIDUM, OPEMA) montrent que l'injection intraveineuse de générique existe également. Malgré certaines similitudes, les populations traitées par le princeps ou par les génériques semblent présenter des différences de comportement (héroïnomanie associée, etc.) qui font suspecter une différence de gravité dans la pharmacodépendance et ses conséquences. Les décès (47 au cours du suivi) ne sont pas augmentés par rapport aux données recensées (moyenne de 20 par an) depuis 1996. Le suivi fait apparaître, d'autre part, un taux relativement important de sevrages sous génériques en début d'étude, diminuant nettement avec le temps, mais aussi des interactions déconseillées et des sevrages néonataux. La préférence pour la forme 8 mg (de Subutex® notamment) devrait être explorée lors des prochains suivis. La prescription et la délivrance de buprénorphine haut dosage, le premier mois de traitement, devraient être hebdomadaires pour réduire les complications initiales et pour favoriser une meilleure prise en charge du patient. Le médecin prescripteur pourrait demander l'avis d'un spécialiste en addictologie pour des posologies journalières supérieures à 16 mg.

Le CRPV rapporteur propose :

- une nouvelle communication vers les professionnels de santé et des patients afin de les informer sur les risques liés aux interactions encore méconnues des médecins, sur les effets indésirables et sur le bon usage du médicament.
- de réactiver le Plan de l'Assurance Maladie et de le «centrer» sur le dosage à 8 mg, notamment dans les régions à forte déviation, et de poursuivre le volet concernant le nomadisme médical.
- le recours à l'avis d'un spécialiste en addictologie pour des posologies journalières supérieures à 16 mg ;
- d'effectuer une analyse de la préférence des usagers.
- de modifier les conditions de prescription et de délivrance de la BHD avec une prescription et une délivrance hebdomadaires lors du premier mois de traitement.
- de poursuivre le suivi national de la BHD.

6. Présentation de la CNAMTS :

Un médecin conseil de la CNAMTS, conviée à cette réunion, a présenté le plan d'action relatif à la BHD mis en place par l'Assurance Maladie.

Le suivi des données de remboursements du régime général de l'assurance maladie est effectué semestriellement depuis 2004, depuis la mise en œuvre d'un plan d'action national.

Données globales :

Ce suivi montre une évolution du nombre d'assurés ayant eu au moins une prescription de BHD de + 26,7% entre 2004 et 2009, soit un effectif de 100 900 personnes au cours du 1^{er} semestre 2009.

La répartition du nombre de personnes ayant des remboursements de BHD est inégale selon les régions : Si l'île de France, le Nord Pas de Calais et la région Rhône-Alpes représentent entre 8% et 12% des effectifs totaux, les régions Lorraine, Languedoc-Roussillon et Alsace se caractérisent par un nombre important de personnes ayant des remboursements de BHD au regard de la population de la région.

Les posologies quotidiennes moyennes (PJM) de BHD calculées sur le premier semestre 2009 et rapportées à la période de prescription se répartissent ainsi sur l'ensemble des effectifs :

- 70,4% : PJM inférieures à 16mg/j
- 9,9% : PJM comprises entre 16 et 32 mg/J

-1,6% : PJM supérieures à 32mg/j

-exclusions des personnes ayant moins de 3 prescriptions durant la période pour ce calcul : 18,2%.

Plan d'action de l'Assurance Maladie :

Un plan d'action a été mis en œuvre en 2004 selon les modalités suivantes :

-Sélection des personnes ayant des remboursements de BHD laissant supposer un mésusage, (posologies élevées, nomadisme médical, coprescriptions,....)

-Convocation des assurés par le médecin conseil et établissement d'un protocole de soins avec le médecin traitant désigné.

-Suivi des consommations et actions contentieuses à l'issue, en cas de non observance du traitement préconisé.

Ce plan a été renforcé en 2007, intégrant des actions de contrôle contentieux coordonnées à l'encontre de professionnels de santé.

L'article L162-4-2 du code de la sécurité sociale et l'arrêté du 1^{er} avril 2008 ont été appliqués à compter du 2^{ème} semestre 2008.

Le principal indicateur de suivi des actions de l'Assurance Maladie est le taux de personnes ayant des remboursements de BHD à une PJM supérieure à 32 mg/j

Cet indicateur signant le mésusage montre un effet certain des actions de contrôle puisqu'il est passé de 2,4% à 1,6% en France.

Cet indicateur a évolué à la baisse mais varie selon les régions : il reste élevé en Ile de France (8,6% en 2006-6,5% en 2009), en Alsace (4,7% en 2006-1,9% en 2009) et en PACA (3,7% en 2006-2,5% en 2009). Il reste inférieur à 1% dans la plupart des régions.

7. Discussion et conclusions de la Commission Nationale de pharmacovigilance :

La commission a souligné la qualité des données présentées par le rapporteur. Les membres ont rappelé l'importance des traitements de substitution dans la diminution des cas de surdosage et de séropositivités HIV et hépatite B.

Les membres de la commission nationale ont voté à l'unanimité en faveur des propositions du rapporteur.

V - QUESTIONS DIVERSES :

Point d'information sur les gels de kétoprofène :

La question de la suspension de l'AMM des gels de kétoprofène en France a été abordée. Cette mesure a été prise par l'Afssaps à la suite des résultats de la réévaluation du rapport bénéfice/risque du kétoprofène gel, jugé défavorable, en raison du risque de survenue de réactions rares, mais graves, de photoallergie et d'une efficacité considérée comme faible à modérée. De nombreuses mesures avaient été prises depuis la commercialisation du médicament afin de limiter le risque de photoallergie (modifications du Résumé des Caractéristiques du Produit et de la notice à deux reprises, ajout d'un pictogramme sur les conditionnements, envoi d'une lettre aux professionnels de santé en 2003). Mais ces mesures n'avaient pas permis de diminuer le taux de notification de ces effets indésirables.

Cette suspension a été annoncée en décembre 2009 par l'Afssaps et a pris effet le 12 janvier 2010. Cette décision a été suspendue par ordonnance du juge des référés le 26 janvier 2010.

(<http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Points-d-information-Points-d-etape/Gel-Ketum-R-contenant-du-ketoprofene-suspension-de-la-decision-de-l-Afssaps-portant-sur-l-autorisation-de-mise-sur-le-marche-Point-d-information>)

Parallèlement, une procédure européenne de réévaluation des données de sécurité a été engagée sous l'article 107 de la Directive 2001/83/CE. Les premiers résultats de l'évaluation sont attendus pour le mois d'avril 2010.