

CT01201703  
31/03/2017  
Direction de la Surveillance  
Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance  
Dr. Patrick Maison

## Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT01201703

Séance du mardi 28 Mars de 09h30 à 17h30 en salles 1 & 2

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Kamel MASMOUDI	Membre		X
Julien MORAGNY	Suppléant	X	
Pascale LAINE-CESSAC	Membre	X	
Siamak DAVANI	Membre	X	
Antoine PARIENTE	Membre		X
Françoise HARAMBURU	Suppléante	X	
Dominique KOWALSKI	Membre	X	
Antoine COQUEREL	Membre		X
Basile CHRETIEN	Suppléant	X	
Marie ZENUT	Membre	X	
Anne DAUTRICHE	Membre		X
Aurélie GRANDVUILLEMIN	Membre/Suppléante de la présidente	X	
Michel MALLARET	Membre		X
Charles KHOURI	Suppléant	X	
Régis BORDET	Membre		X
Sophie GAUTIER	Suppléante	X	
Marie-Laure LAROCHE	Membre	X	
Thierry VIAL	Membre		X
Marina ATZENHOFFER	Suppléante	X	
Joëlle MICALLEF	Membre		X
Anne DEFAUT	Suppléante	X	
Dominique HILLAIRES-BUYS	Membre		X
Jean-Luc FAILLIE	Suppléant	X	
Pierre GILLET	Membre		X
Lucie JAVOT	Suppléante	X	
Pascale JOLLIET	Membre		X
Gwenaëlle VEYRAC	Suppléante	X	
Milou-Daniel DRICI	Membre		X
Anne SPREUX	Suppléante	X	
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre/Présidente du CTPV	X	
Thierry TRENQUE	Membre		X
Brahim AZZOUC	Suppléant	X	
Éric BELLISSANT	Membre		X
Marie-Noëlle OSMONT-NICOLET	Suppléante	X	
Nathalie GUILLEMANT-MASSY	Membre	X	
Marie Noëlle BEYENS	Membre		X

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Florelle BELLET	Suppléante	X	
Martine TEBACHER-ALT	Membre	X	
Jean-Louis MONTASTRUC	Membre	X(conf tel)	
Emmanuelle BONDON	Suppléante	X	
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	X	
Hervé LE LOUET	Membre		X
Laure THOMAS	Suppléante	X (le matin)	
Agnès LILLO LE LOUET	Membre		X
Christine LE BELLER	Suppléante	X	
Pirayeh DUFOUR-LAMARTINIE	Membre		X
Sixtine GINISTY	Suppléante	X	
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Membre	X	
Michel BIOUR	Membre	X(apm)	
Joëlle MICHOT	Suppléante	X(matin)	
Jean-Marc TRELUYER	Membre		X
Laurent CHOUCHANA	Suppléant	X	
<b>EXPERTS – ENQUETE DE PHARMACOVIGILANCE DOCETAXEL</b>			
<b>Institut de Cancérologie Daniel Hollard</b>			
Nicolas ALBIN	Expert	X	
<b>Institut Curie</b>			
Paul COTTU	Expert	X	
<b>UNICANCER</b>			
Patrice VIENS	Expert	X	
<b>INCA</b>			
Elisabeth BERMUDEZ	Expert	X	
Christian CAILLIOT	Expert	X	
Christophe JAMAIN	Expert	X	
Pierre-Henri BERTOYE	Expert	X	
Nourredine AIT RAHMOUNE	Expert	X	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
<b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>			
Patrick MAISON	Directeur	X	
<b>Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance</b>			
Christelle DESITTER	Coordonnateur des réseaux de vigilance	X	
Emilie VITTAZ	Coordonnateur des réseaux de vigilance	X	
Christine LAGUIDE	Attaché Réseaux	X	
Nathalie GRENE-LEROUGE	Evaluateur	X	
Béatrice POROKHOV	Evaluateur	X	
Laure DAVAL	Stagiaire	X	
Anne TAILLANDIER	Stagiaire	X	
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, TRANSPLANTATION, NEPHROLOGIE, Des PRODUITS DE THERAPIE CELLULAIRE, TISSUS ET PRODUITS SANGUINS LABILES</b>			
Alexandre MOREAU	Directeur	X	
Lotfi BOUDALI	Directeur adjoint	X	
<b>Produits en Oncologie Solide</b>			
Vincent GAZIN	Chef d'équipe Produits	X	
Emilie BRETON	Evaluateur	X	
Matthew BURBANK	Evaluateur	X	
Florence TURCRY	Evaluateur	X	
Anne FRAGNE	Evaluateur	X	
Claire HAMEL	Interne	X	
Florian LE CAIGNEC	Interne	X	
Nadia ACHAB	Stagiaire	X	
Axel BOURSICOT	Stagiaire	X	
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE</b>			
<b>Produits Cardiovasculaire, Thrombose, Métabolisme, Rhumatologie, Stomatologie</b>			
Françoise GOEBEL	Evaluateur	X	
Alice ARIBAUD	Evaluateur	X	
<b>Produits en Endocrinologie, Gynécologie, Urologie, CRL, Pneumologie, Allergologie</b>			
Pauline DAYANI	Evaluateur	X	
Aude LE MONNIER	Evaluateur	X	
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS</b>			
Philippe VELLA	Directeur	X	
<b>Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie</b>			
Laura ANDREOLI	Evaluateur	X	
Carine CONDY	Evaluateur	X	
Mélanie LEPLAY	Evaluateur	X	
Marie PAREL	Evaluateur	X	
<b>Produits Antalgie, Anti -Inflammatoire non stéroïdiens, Ophtalmologie et médicaments de l'addiction au tabac</b>			
Marie-Caroline PESQUIDOUS	Evaluateur	X	
Souad FAIDI	Evaluateur	X	
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES</b>			

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
<b>Produits en Dermatologie, hépato-gastroentérologie et Maladies métaboliques rares</b>			
Nathalie DUMARCET	Chef d'équipe Produits	X	
Dina SANCTUSSY	Evaluateur	X	
Alexandre STOEHR	Evaluateur	X	
Violaine VERMILLARD	Evaluateur	X	
Thérèse BARJON	Interne	X	
<b>Produits Vaccins, Antifongiques et Antiparasitaire</b>			
Isabelle PARENT	Chef d'équipe Produits	X	
Alexis JACQUET	Evaluateur	X	
Ophélie BROCA	Evaluateur	X	
Sabine BENOLIEL	Evaluateur	X	
Camille PIZZOFERRATO	Evaluateur	X	
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS GENERIQUES, HOMEOPATHIQUES, A BASE DE PLANTES ET DES PREPARATIONS</b>			
<b>Pôle GENER</b>			
Anne CHARDON	Evaluateur	X	
Roxane FORNACCIARI	Evaluateur	X	
Laurence GIROD	Evaluateur	X	
<b>DIRECTION DE L'EVALUATION</b>			
<b>Pôle Qualité Pharma, Sécurité Virale et Non Clinique</b>			
Leticia MARTINEZ PEYRAT	Référent scientifique qualité pharma galénique	X	
<b>DIRCOM</b>			
<b>Pôle communication / Equipe Presse</b>			
Séverine VOISIN	Attachée de presse	X	

Aucune situation de conflit d'intérêt n'a été déclarée ou retenue au cours de la séance du comité technique de pharmacovigilance du 28 mars 2017.

Sujets abordés	Avis EU nécessaire avant publication
<p><b><u>1. Introduction</u></b></p> <p>Adoption du CR du CTPV du 21 février 2017</p>	<p>Pour adoption</p>
<p><b><u>2. Dossiers Produits – Substances (National)</u></b></p> <p>2.1 Enquête de pharmacovigilance Docétaxel</p> <p>2.2 Suivi national de pharmacovigilance des spécialités contenant de la vitamine D indiquées dans la population pédiatrique jusqu'à 24 mois</p>	<p>Pour avis</p> <p>Pour avis</p> <p>Non</p>
<p><b><u>3. Tour de Table &amp; questions diverses</u></b></p>	

## Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier</b>	<b>Enquête de pharmacovigilance Docétaxel</b>
Direction en charge du dossier	Direction ONCOH
CRPV en charge du dossier	CRPV de Toulouse

### **Enquête de pharmacovigilance Docétaxel**

Rapport du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV de Toulouse)

**Préalablement à la présentation par le CRPV de Toulouse des résultats de l'enquête portant sur les colites et chocs septiques chez les patients traités par docétaxel, les éléments suivants ont été portés à la connaissance des membres du comité technique de pharmacovigilance :**

#### **1. Utilisation du docétaxel dans le traitement adjuvant du cancer du sein (N. ALBIN, Oncologue)**

Le docétaxel est autorisé dans des indications de cancer du sein (adjuvant dans le cancer du sein opérable ; cancer du sein localement avancé ou métastatique), cancer du poumon non à petites cellules, cancer de la prostate, cancer gastrique, cancer des voies aéro-digestives supérieures.

Il est rappelé que l'utilisation du docétaxel en traitement adjuvant du cancer du sein permet de diminuer le risque de rechute et la mortalité par cancer du sein. Il s'agit d'un traitement après (adjuvant) chirurgie mammaire à dimension curative. Il a été montré, après un recul de 19.4 ans, dans l'étude historique utilisant le CMF (cyclophosphamide, méthotrexate, 5-fluorouracile), une amélioration de la survie sans rechute (HR, 0.71; 95 % CI, 0.56 - 0.90; P = 0.004) et une amélioration de la survie globale (HR, 0.78; 95 % CI, 0.62 to 0.99; P = 0.04)<sup>1</sup>. Une méta analyse comparant une chimiothérapie adjuvante avec ou sans taxanes (docétaxel ou paclitaxel) a mis en évidence une amélioration de la survie sans rechute (HR, 0.83 ;95% CI, 0.79 - 0.87; P < 0.00001) et de la survie globale (HR, 0.85 ;95% CI, 0.79 - 0.91; P < 0.00001) avec l'utilisation d'un protocole incluant un taxane<sup>2</sup>.

La décision médicale de traitement par chimiothérapie adjuvante dépend des critères incluant la taille de la tumeur, le grade, l'expression de récepteurs hormonaux (estrogène, progestérone), l'expression d'HER2 et de l'envahissement ganglionnaire. Plusieurs protocoles de chimiothérapies adjuvantes sont couramment mis en œuvre, notamment le FEC 100 consistant en 3 cycles associant 5-fluorouracile, épiburicine et cyclophosphamide suivi de 3 cycles de docétaxel (dose de 100 mg/m<sup>2</sup>) ou encore le protocole cyclophosphamide docétaxel (dose de 75 mg/m<sup>2</sup>). Le docétaxel est utilisé à la posologie de 75 mg/m<sup>2</sup> lorsqu'il est associé à d'autres produits de chimiothérapie et à la posologie de 100 mg/m<sup>2</sup> quand il est utilisé en monothérapie.

#### **2. Données issues d'UNICANCER R&D : Programme Epidémiologie Stratégie Médico-Economique (ESME): base de données de vie réelle dans le cancer du sein métastatique (18 100 patientes au 23 février 2017)**

Entre les années 2008 et 2016, 3 999 patientes ont reçu du docétaxel dans le cadre d'un traitement du cancer du sein au stade métastatique en France. 182 patientes sont décédées (toutes causes confondues) dans les 45 jours suivant l'arrêt du docétaxel dont 3 avaient arrêté le docétaxel pour toxicité digestive. La proportion de nombre de patientes décédées, de l'ordre de 3,0 à 5,9%, semble homogène au cours du temps entre 2008 et 2015 (chiffres 2016 encore incomplets). Sur la période 2014-2015, 27 patientes ont arrêté le docétaxel pour toxicité digestive.

<sup>1</sup> Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med.* 1995 Apr 6;332(14):901-6

<sup>2</sup> De Laurentiis M, Cancello G, D'Agostino D, Giuliano M, Giordano A, Montagna E, Lauria R, Forestieri V, Esposito A, Silvestro L, Pennacchio R, Criscitiello C, Montanino A, Limite G, Bianco AR, De Placido S. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol.* 2008 Jan 1;26(1):44-53.

S'agissant du recueil à partir d'une base de données en vie réelle dont l'objectif premier est l'évaluation des stratégies thérapeutiques et de leur efficacité en pratique courante, les chiffres relatifs au report des toxicités dans ESME sont donc à prendre avec précautions au regard des objectifs du projet ESME Sein métastatique.

### **3. Qualité pharmaceutique des spécialités à base de docétaxel (Présentations ANSM) :**

#### **- Qualité décrite dans l'AMM**

La qualité pharmaceutique des spécialités suivantes (solution à diluer pour perfusion) TAXOTERE® 40 mg/mL, TAXOTERE® 20 mg/mL, DOCETAXEL ACCORD® 20mg/mL, DOCETAXEL KABI® 20 mg/mL et DOCETAXEL HOSPIRA® 10mg/mL a été comparée.

Ces spécialités se présentent sous forme de solutions à diluer.

Après dilution dans les poches de perfusion selon les conditions requises dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), les produits sont des solutions micellaires.

Les micelles à base de polysorbate 80 ont pour but de solubiliser le principe actif (docétaxel) et de stabiliser la formulation avant administration. Elles ont vocation à disparaître rapidement après leur perfusion, libérant ainsi le docétaxel dans la circulation.

Dans son Autorisation de mise sur le Marché (AMM) initiale, TAXOTERE® se présentait sous forme de deux flacons, nécessitant une opération de dilution intermédiaire avant dilution dans la poche de perfusion.

Depuis 2010, les spécialités se présentent sous forme d'un flacon.

#### **• Qualité comparée des matières premières**

##### 1/ Docétaxel

La substance active contenue dans TAXOTERE® est le docétaxel trihydraté. Les spécifications proposées sont conformes aux limites décrites dans la monographie de la Pharmacopée Européenne pour le docétaxel trihydraté (n° 2449).

La substance active utilisée dans les produits DOCETAXEL ACCORD®, DOCETAXEL HOSPIRA® et DOCETAXEL KABI® est du docétaxel anhydre. Les spécifications appliquées pour chacun des titulaires sont conformes aux limites décrites dans la monographie de la Pharmacopée Européenne pour le docétaxel anhydre (n° 2593).

Les profils en substances apparentées des deux monographies sont similaires.

Aucune différence notable n'est constatée entre les différentes sources de substance active.

##### 2/ Polysorbate 80 (surfactant)

Le surfactant utilisé pour obtenir la solution micellaire est le polysorbate 80.

Il est formulé avec de l'acide citrique pour TAXOTERE® et répond à une monographie interne basée sur la monographie de la Pharmacopée Européenne (n° 0428).

Pour les produits DOCETAXEL ACCORD®, DOCETAXEL HOSPIRA® et DOCETAXEL KABI®, le polysorbate 80 utilisé n'est pas formulé avec de l'acide citrique. L'acide citrique est ajouté lors de la fabrication du produit fini. Les spécifications appliquées pour le polysorbate 80 sont basées sur la monographie de la Pharmacopée Européenne (n° 0428).

Pour ce type de surfactant, il convient de noter que le facteur ayant le plus d'influence sur la qualité des micelles obtenues est la longueur de la chaîne alkyle formant la région lipophile de la micelle. Quel que soit le fournisseur de polysorbate 80, la composition en acides gras constitutifs (très spécifique) répond à la monographie de la Pharmacopée Européenne.

#### **• Qualité comparée des produits finis**

##### 1/ Docétaxel



Après dilution, la concentration en substance active est identique dans toutes les formulations et entre la formulation 2 flacons et 1 flacon. Le ratio polysorbate 80/docétaxel est similaire pour toutes les formulations.

### 2/ Polysorbate 80 (surfactant)

La concentration en polysorbate 80 dans les solutions diluées est comparable (19 à 20 mg/mL) et est largement supérieure à la Concentration Micellaire Critique (CMC) du polysorbate 80 dans les solvants de dilution (la CMC est la concentration à partir de laquelle les micelles se forment).

### 3/ Autres excipients

Les différences qualitatives et quantitatives portant sur les autres excipients restent mineures.

Des différences minimales au niveau de l'excipient servant à ajuster le pH (i.e. acide citrique) ne sont pas susceptibles d'avoir un impact significatif sur la stabilité des micelles ou sur la biodisponibilité du principe actif une fois injecté dans le plasma en raison de l'effet de dilution important. Cela est d'autant plus vrai dans le cas des surfactants non ioniques, tels que le polysorbate 80, qui sont moins sensibles aux changements de force ionique.

Des différences minimales au niveau du co-solvant (i.e. éthanol, PolyéthylèneGlycol) ne sont pas susceptibles d'avoir un impact significatif sur la stabilité des micelles ou sur la biodisponibilité du principe actif, toujours du fait de la dilution importante de la formulation une fois injectée dans le plasma.

La caractérisation physico-chimique des solutions diluées a été réalisée avec au moins l'un des deux solvants préconisés dans le RCP (dans la plupart des cas elle a été faite avec les deux) et à la concentration maximale recommandée, à température ambiante et en conditions réfrigérées. Cette caractérisation portait essentiellement sur la mesure de la taille des micelles et sur le dosage du docétaxel libre ou complexé dans les micelles. Elle a montré des résultats comparables TAXOTERE® 1 flacon *versus* TAXOTERE® 2 flacons, et spécialités essentiellement similaires *versus* TAXOTERE®.

Enfin, la stabilité physico-chimique des solutions diluées sur les durées de conservation préconisées dans les RCP (4 à 6 h incluant l'heure de perfusion <25°C ; verre et poche non PVC) a été établie pour toutes les spécialités concernées.

#### - **Contrôles des produits finis**

Un lot de DOCETAXEL ACCORD® PT00345 (lot déclaré dans un cas de pharmacovigilance avec décès) a été contrôlé en septembre 2016 à l'ANSM. Tous les résultats (stérilité, endotoxines bactériennes, volume extractible, dosage du docétaxel, recherche et dosage des impuretés) étaient conformes aux spécifications.

En complément de ces analyses, un plan de contrôle a été mis en place. Ce plan concerne TAXOTERE® (1 lot) et ses génériques : Accord (4 lots reportés dans des cas de décès et 1 lot actuellement sur le marché), Kabi (1 lot), Hospira (1 lot), Arrow (1 lot). Les contrôles porteront sur l'identification et le dosage du docétaxel, la recherche et le dosage des impuretés et le dosage de l'éthanol. Les résultats seront disponibles d'ici fin avril 2017.

#### - **Conformité des fabricants de matières premières et de produits finis.**

Tous les fabricants de matières premières et de produits finis ont été inspectés par des autorités européennes (US FDA pour API Polymed Therapeutics) et ont été jugés conformes aux bonnes pratiques de fabrication.

#### - **Comparaison des RCP**

Les RCP sont similaires, la préparation de la solution diluée se fait dans une poche ou flacon de 250 ml (ou plus si requis par la dose) de G5% ou NaCl 0,9% telle que [docétaxel]  $\leq$  0,74 mg/ml, le PVC n'est pas recommandé.

#### **4. Données de sécurité (Présentation ANSM)**

##### Excipients :

- **Ethanol** : Excipient à effet notoire nécessitant une information sur la notice, au maximum: 3160 mg d'éthanol anhydre par flacon. Engendre après administration une alcoolémie estimée de 0.6 g.L<sup>-1</sup>;
- **Polysorbate 80** : Engendre des réactions d'hypersensibilité. Retrouvé dans plus de 500 spécialités injectées par voie IV.

##### **1.1.1.1.1.1 Etudes comparatives entre les 2 formulations du princeps (différence de teneur en éthanol) :**

L'étude de toxicologie dose répétée réalisée chez la souris, de tolérance locale effectuée chez le lapin, de compatibilité sanguine *ex vivo* n'ont pas mis en évidence de différence entre les formulations.

##### Etudes comparatives entre la formulation 2-flacons princeps et générique Hospira :

Les études de pharmacologie sur plasma humain et canin ainsi que l'étude de pharmacocinétique mise en œuvre chez le chien n'ont pas mis en évidence de différence.

### **Enquête de pharmacovigilance portant sur les colites et chocs septiques chez les patients traités par docétaxel.**

Le docétaxel est un agent antinéoplasique de la classe pharmacologique des taxanes (paclitaxel, cabazitaxel, etc.) qui agit en favorisant l'assemblage de la tubuline en microtubules stables et en inhibant leur dépolymérisation conduisant à une diminution marquée de la tubuline libre.

Lors du Comité technique de pharmacovigilance du 13 septembre 2016, quatre cas « graves » dont 3 cas de décès par choc septique sur entérocolite et un cas d'entérocolite « grave » avec DOCETAXEL ACCORD® ont été discutés. Il a alors été décidé de mettre en place une enquête de pharmacovigilance concernant le profil de sécurité des spécialités à base de docétaxel.

L'objectif principal de cette enquête était de décrire le profil de sécurité, en termes de colites ou de chocs septiques, des spécialités à base de docétaxel.

#### **Méthode**

Les cas de colites et de chocs septiques rapportés avec le docétaxel dans le cadre de la notification spontanée et survenus en France ont été analysés sur une période allant du début de la commercialisation du docétaxel en 1995 :

- jusqu'au 7 février 2017 pour les cas issus de la BNPV.
- jusqu'au 31 octobre 2016 pour les cas issus des titulaires de spécialités contenant du docétaxel disponibles en France.

Les données de vente et l'estimation de l'exposition sur le territoire national ont été demandées aux titulaires de spécialités contenant du docétaxel disponibles en France.

#### **Résultats**

##### **D'après les données issues des Centres Régionaux de Pharmacovigilance :**

- 82 cas de colites « graves » dont 17 d'évolution fatale (20%). Il s'agissait de 12 femmes et 5 hommes, âgés de 41 à 85 ans. 10 patients étaient traités dans le cadre d'un cancer du sein, 6 pour

un cancer des voies aéro-digestives supérieures. Le délai de survenue de la colite était de 3 à 11 jours.

- 60 cas de chocs septiques dont 27 (45%) d'évolution fatale. Il s'agissait de 18 femmes et 9 hommes, âgés de 47 à 76 ans. Le délai de survenue du choc septique était de 2 à 21 jours. 16 patients étaient traités dans le cadre d'un cancer du sein et 7 pour un cancer des voies aéro-digestives supérieures.

**D'après les données fournies par les laboratoires (après élimination des cas issus des essais cliniques, des cas provenant de la littérature et des doublons BNPV) :**

- 28 cas « graves » de colites dont 4 d'évolution fatale (14%)
- 36 cas « graves » de chocs septiques dont 14 avec une évolution fatale (39%) ont été identifiés.

**Au total, en considérant les cas rapportant à la fois des effets indésirables à type de colite et de choc septique, ont été analysés par le CRPV :**

187 cas rapportant des effets indésirables de colite et/ou choc septique, dont 48 d'issue fatale (25,6%)

Les cas fatals sont survenus principalement chez des patients traités pour un cancer du sein ou un cancer des voies aéro-digestives supérieures. La plupart ont présenté une neutropénie dans les 4 à 12 jours suivants l'administration de docétaxel. Pour environ la moitié de ces cas d'autres anticancéreux étaient considérés comme « suspects ». La population cible du docétaxel pour les cancers du sein est la plus large.

**Chiffres de vente et estimation de l'exposition**

D'après les données de ventes en France, le nombre de patients traités par docétaxel (princeps ou génériques) a progressé jusqu'en 2007 (environ 30 000 patients / an) pour diminuer à partir de 2011 (environ 12 000 en 2016). DOCETAXEL ACCORD® est le principal générique utilisé en France.

**Taux de notification**

Le nombre de cas de colites ou chocs septiques rapporté au nombre estimé de patients exposés est stable jusqu'en 2009, de l'ordre de 25 pour 100 000. Il est multiplié par 2,8 entre 2009 (24,6 pour 100 000) et 2010 (69,1 pour 100 000).

Une nouvelle augmentation, plus importante, est notée à partir de 2015, toutes spécialités confondues. Les cas restent peu fréquents (moins de 1 cas pour 162 patients exposés par an).

Le nombre de cas de colites ou chocs septiques d'issue fatale rapporté au nombre estimé de patients exposés était variable et inférieur à 21 pour 100 000 entre 1997 et 2014. Toutes spécialités confondues, il a augmenté à partir de 2015, avec jusqu'à 3 fois plus de cas en 2016 par rapport à 2015.

**Conclusion**

Les colites et les complications infectieuses inhérentes aux neutropénies sont des effets indésirables « attendu » du docétaxel, mentionnées dans le RCP. Il s'agit de complications rares mais « graves ».

Le nombre de cas « graves » déclarés de colites ou de chocs septiques avec docétaxel (toutes spécialités confondues, princeps et génériques) rapporté au nombre estimé de patients exposés a augmenté une première fois en 2010 puis à partir de 2015, associée à une augmentation des cas d'issue fatale.

Aucun signal spécifique à une spécialité (princeps et génériques) ou à une indication n'a pu être mis en évidence.

L'exploration des causes de cette augmentation des déclarations à partir de 2015 doit être poursuivie, notamment celles liées à l'évolution des conditions de prescription et d'utilisation.

Une modification du RCP et de la notice devrait être effectuée pour mieux préciser à quel moment doit se faire la surveillance des polynucléaires neutrophiles.

Une enquête de pharmacovigilance devrait être réalisée sur le paclitaxel, un autre taxane qui partage le même mécanisme d'action avec le docétaxel et des indications communes, afin d'évaluer son profil de sécurité.

### **Discussions**

. Ce travail ne recense que les cas déclarés au système national de pharmacovigilance et aux laboratoires. Il ne s'agit nullement d'une évaluation exhaustive, évaluation qui mériterait le recours à des méthodologies autres, de type pharmaco-épidémiologiques, qui ne concernent évidemment pas ce présent travail.

. Nécessité de vérifier l'attribution des cas au TAXOTERE® : plusieurs cas seraient en fait associés aux génériques, notamment HOSPIRA (vérification dans les documents sources du codage de spécialité : *dans le cas de médicaments génériques, le déclarant, qui méconnaîtrait la spécialité délivrée par la pharmacie à usage intérieur, pourrait déclarer le nom la spécialité princeps*).

. Par ailleurs, concernant l'estimation du taux de notification, les éléments suivants ont été discutés :

- Surestimation potentielle du taux de notification :

Les oncologues présents ont indiqué que le TAC (protocole de chimiothérapie indiqué dans le RCP pour le traitement adjuvant du cancer du sein associant docétaxel, cyclophosphamide et doxorubicine), utilisé pour l'estimation de la dose moyenne reçue par une patiente (docétaxel 75 mg/m<sup>2</sup> pendant 6 cures), n'est en pratique plus utilisé. Actuellement les protocoles les plus communément employés dans cette indication sont le protocole associant 3 cures de FEC 100 puis 3 cures de docétaxel, dans lequel le docétaxel est prescrit à la posologie de 100 mg/m<sup>2</sup> pendant 3 cycles, ou le TC (docétaxel, cyclophosphamide) dans lequel le docétaxel est prescrit à la posologie de 75 mg/m<sup>2</sup> pendant 4 cycles. Les données de vente sont incomplètes pour l'année 2016 (arrêt au 31 octobre 2016), et le titulaire du DOCETAXEL HOSPIRA® n'a fourni des données de vente que jusqu'au 30 juin 2015. Les taux de notification doivent être revus avec des chiffres de vente complets. Il conviendra par ailleurs de s'assurer que la période de recueil des cas de pharmacovigilance correspond bien à la période pour laquelle des données de ventes sont disponibles.

. Il a été rappelé par les oncologues présents, que dans le cadre du traitement du cancer du sein, les objectifs étaient différents selon les stades de la pathologie tumorale :

- pour le traitement adjuvant du cancer du sein, l'objectif est la diminution du risque de rechute, la diminution de la mortalité, la curabilité ;

- pour le traitement du cancer du sein à un stade avancé / métastatique, l'objectif était de prolonger la survie. Il ne s'agit pas d'un traitement curatif mais palliatif.

Aussi, il conviendrait de discuter les risques de colite / choc septique avec le docétaxel au regard des bénéfices attendus pour chaque indication : docétaxel prescrit en curatif ou docétaxel prescrit en palliatif.

. Les protocoles de chimiothérapie utilisés dans le traitement adjuvant du cancer du sein pour les cas récents de pharmacovigilance (FEC 100 et Docétaxel, Cyclophosphamide) sont différents de celui mentionné dans les RCP du docétaxel (TAC). Selon l'avis de la Haute Autorité de Santé (HAS) de février 2015, le service médical rendu (SMR) de TAXOTERE®, lorsqu'il est utilisé dans le protocole TAC, est insuffisant dans l'indication du cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire. Toutefois la Commission souligne l'intérêt de la place de TAXOTERE® en France dans le schéma séquentiel

comprenant 3 cures de FEC 100 suivis de 3 cures de TAXOTERE®. De plus, les protocoles FEC 100 et Docétaxel/Cyclophosphamide sont cités par des recommandations nationales et internationales dans cette indication. Enfin, l'Institut National du Cancer (INCA) avait été saisi pour rédiger des recommandations pour le traitement adjuvant du cancer du sein.

. Les oncologues présents ont indiqué :

- pas de surveillance systématique de l'hémogramme dans l'inter-cure ;
- pas de prophylaxie par facteur de croissance type G-CSF systématique. A l'Institut Curie : systématique après 65 ans et/ou selon présence de comorbidités ; Depuis juin 2016 en systématique, mais cela n'a pas empêché le décès d'une patiente.
- Colites : effet indésirable attendu avec le docétaxel, c'est le cluster de 4 cas dont 3 d'issue fatale qui les a poussés à alerter l'ANSM ;
- être surpris par le nombre de cas de colite / choc septique rapporté avec le docétaxel dans le cadre du traitement des cancers ORL (protocole TPF associant docétaxel, cisplatine et 5-fluorouracile) ;
- selon eux pas d'effet dose avec cet effet indésirable puisque des cas ont été rapportés avec le docétaxel à la posologie de 70 - 75 mg/m<sup>2</sup> ;
- pas de modification des pratiques dans le cadre du traitement adjuvant du cancer du sein ces deux dernières années ;
- avoir constaté une modification du profil de sécurité avec le docétaxel en vie réelle en 2010 : effets indésirables plus fréquents, plus graves et plus précoces. Interrogation sur la disponibilité de données de pharmacocinétique chez l'homme lors du changement de formulation 2 flacons / 1 flacon de TAXOTERE® ;
- Ce constat a pu être à l'origine de la diminution de l'exposition au docétaxel depuis 2010 (alternative thérapeutique dans l'indication du traitement adjuvant du cancer du sein : le paclitaxel).

### **Hypothèses :**

Plusieurs hypothèses sont soulevées pour tenter d'expliquer le signal d'entérocolite/choc septique :

#### Bioéquivalence entre les deux formulations de TAXOTERE® (2 flacons / 1 flacon) :

- Le pic de notification pourrait être attribué aux conséquences d'une augmentation d'effets indésirables déjà détectée au niveau européen en 2010-2012, après 5 années de recul supplémentaires, selon l'hypothèse d'une modification des propriétés pharmacocinétiques engendrée par le changement de formulation. Aucun essai de bioéquivalence ou autre preuve clinique d'équivalence n'ont été considérés nécessaires, conformément aux recommandations européennes et au vu des caractéristiques pharmaceutiques de la nouvelle formulation : solution aqueuse administrée par voie intra-veineuse ; micelles formulées comme agents de solubilisation du principe actif et non comme agents de libération modifiée ou de vectorisation ; nature et quantité de tensioactif identiques dans les solutions micellaires après dilution ; différences au niveau des autres excipients non susceptibles de modifier les propriétés pharmacocinétiques du produit ; caractéristiques physico-chimiques des solutions micellaires après dilution similaires ; concentration des solutions diluées pour perfusion et mode d'administration identiques.

Toutefois, compte-tenu du signal de pharmacovigilance, il est nécessaire de disposer de preuve clinique d'équivalence.

#### Modification des pratiques:

- La survenue de cas d'entérocolite pourrait être liée à des co-traitements ou co-morbidités.
- L'effet-dose devrait être étudié.
- Impact de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) ?

- Modification de pratiques médicales (doses, produits associés, critères d'avancement de la pathologie, modalités de prévention) au cours de la période ?
- Modification de pratiques pharmaceutiques (tubulures, clampages, durée d'utilisation) au cours de la période ?

Au-delà de l'analyse du risque, se pose la question d'une réévaluation de la balance bénéfico-risque, au travers de l'AMM ou de recommandations. Il est noté en effet que les AMM actuelles des spécialités à base de docétaxel décrivent plusieurs protocoles qui ont été substitués aujourd'hui par de nouveaux schémas, en accord avec les recommandations nationales et internationales des sociétés savantes. Il convient de distinguer les usages dans une pathologie de l'AMM selon des protocoles différents et une indication non autorisée telle que la situation néo-adjuvante. Il peut être recommandé d'éviter d'utiliser le docétaxel dans les conditions avec un SMR insuffisant (dans l'indication du cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide, selon le protocole TAC<sup>3</sup> ).

### Votes

Existe-t-il un signal avec docétaxel (tous produits confondus – toutes périodes confondues) ? oui à la majorité.

Existe-t-il en l'état actuel des connaissances une différence entre les spécialités (génériques, princeps) ? majorité d'abstention. Raison principale : informations manquantes.

### Propositions

- Court terme
  - o Les causes de l'augmentation des cas de colite / choc septique observée à partir de 2015 doivent être recherchées (défaut de qualité des produits, évolution des pratiques, biais de notification, lien avec IMC, interactions médicamenteuses, effet de l'éthanol sur le CYP3A4, effet-dose, co-facteurs entraînant des atteintes intestinales) ;
  - o Confirmation des recommandations ANSM-INCA ;
  - o Renforcer la prévention et surveillance :
    - Utilisation systématique des facteurs de croissance ;
    - Numération-Formule Sanguine à réaliser proche du nadir (vers le 5<sup>ème</sup> – 7<sup>ème</sup> jour après l'administration) ;
    - Informer les patients sur le fait que les douleurs, sensibilités abdominales précoces, diarrhées représentent des signes d'alerte à prendre en compte rapidement ;
  - o Le CRPV de Toulouse devra mettre à jour son rapport, avec vérification dans les documents sources du codage de la spécialité de docétaxel, avec analyse complète des données de vente des spécialités contenant du docétaxel. Il conviendra de s'assurer pour l'évaluation du taux de notification, que les chiffres de vente et la notification des cas s'intéressent à la même période.
- Moyen terme
  - o Une enquête de pharmacovigilance devrait être réalisée sur le paclitaxel, alternative possible au docétaxel.
  - o L'enquête de pharmacovigilance sur le docétaxel devra être étendue à tous les effets indésirables. Dans la mesure du possible, les indications thérapeutiques devront être discutées dans ce rapport.
- Long terme

<sup>3</sup> Avis de la Commission de la Transparence : [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2018047/fr/taxotere-docetaxel-antineoplasique?xtmc=&xtr=4](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2018047/fr/taxotere-docetaxel-antineoplasique?xtmc=&xtr=4)

- Au vu des données d'enquête, envisager une révision du rapport bénéfices/risques du docétaxel (AMM ou recommandation INCA ?)

<b>Nom du dossier</b>	<b>Suivi national de pharmacovigilance des spécialités contenant de la vitamine D indiquées dans la population pédiatrique jusqu'à 24 mois</b>
-----------------------	--

Dossier Produit – Substance (National)

Direction en charge du dossier Direction INFHEP

CRPV en charge du dossier CRPV de Bordeaux

**Suivi national de pharmacovigilance des spécialités contenant de la vitamine D indiquées dans la population pédiatrique jusqu'au 24 mois**

Rapport du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV de Bordeaux)

**1. Introduction**

Nom commercial	DCI	Forme pharmaceutique	Classe pharmacologique	Procédure d'enregistrement	Titulaire de l'AMM
<b>DEDROGYL® 15 mg/100 ml</b>	Calcifédiol monohydraté	Solution buvable en gouttes (avec flacon compte-gouttes)	Médicaments actifs sur le bilan de Ca <sup>++</sup> , vitamines	Nationale	DESMA PHARMA (Exploitant, DB PHARMA)
<b>ADRIGYL® 10 000 UI/ml</b>	Cholécalciférol	Solution buvable en gouttes (avec flacon compte-gouttes)	Vitamines	Nationale	Laboratoires CRINEX
<b>UVEDOSE® 100 000 UI</b>	Cholécalciférol	Solution buvable en ampoule	Vitamines	Nationale	Laboratoires CRINEX
<b>CHOLECALCIFEROL ARROW® 100 000 UI</b>	Cholécalciférol	Solution buvable en ampoule	Vitamines	Nationale	ARROW GENERIQUES
<b>CHOLECALCIFEROL BIOGARAN® 100 000 UI</b>	Cholécalciférol	Solution buvable en ampoule	Vitamines	Nationale	BIOGARAN
<b>CHOLECALCIFEROL MYLAN® 100 000 UI</b>	Cholécalciférol	Solution buvable en ampoule	Vitamines	Nationale	MYLAN SAS
<b>CHOLECALCIFEROL NEITUM® 100 000 UI (non commercialisé)</b>	Cholécalciférol	Solution buvable en ampoule	Vitamines	Nationale	SOCIETE ALEPT (Exploitant, Laboratoire Neitum-Lyon)
<b>CHOLECALCIFEROL SANDOZ® 100 000 UI</b>	Cholécalciférol	Solution buvable en ampoule	Vitamines	Nationale	SANDOZ
<b>ZYMAD® 10 000UI/ml</b>	Cholécalciférol	Solution buvable en gouttes (avec flacon compte-gouttes)	Vitamines	Nationale	ROTTAPHARM (Exploitant, MEDA PHARMA)
<b>ZYMAD® 80 000 UI</b>	Cholécalciférol	Solution buvable en ampoule	Vitamines	Nationale	ROTTAPHARM (Exploitant, MEDA PHARMA)
<b>ZYMADUO® 150 UI</b>	Cholécalciférol, fluorure de sodium	Solution buvable en gouttes (avec flacon compte-gouttes)	Protecteurs dentaires, vitamines	Nationale	ROTTAPHARM (Exploitant, MEDA PHARMA)
<b>ZYMADUO® 300 UI</b>	Cholécalciférol, fluorure de sodium	Solution buvable en gouttes (avec flacon compte-gouttes)	Protecteurs dentaires, vitamines	Nationale	ROTTAPHARM (Exploitant, MEDA PHARMA)
<b>STEROGYL® 2 000 000 UI/100 ml</b>	Ergocalciférol	Solution buvable en gouttes (avec flacon compte-gouttes)	Médicaments actifs sur l'os, sur le bilan de Ca <sup>++</sup> , sur le bilan de PO <sub>4</sub> <sup>---</sup> , vitamines	Nationale	DESMA PHARMA (Exploitant, DB PHARMA)
<b>UVESTEROL® D 1500 UI puis UVESTEROL® 5000 UI (depuis décembre 2014)</b>	Ergocalciférol	Solution buvable (avec pipette doseuse)	Médicaments actifs sur l'os, sur le bilan de Ca <sup>++</sup> , sur le bilan de PO <sub>4</sub> <sup>---</sup> , vitamines	Nationale	Laboratoires CRINEX
<b>UVESTEROL® VITAMINE ADEC</b>	Concentrat de vitamine A synthétique (forme huileuse), ergocalciférol, acétate d'alpha-tocophérol, acide ascorbique	Solution buvable (avec pipette doseuse)	Médicaments actifs sur l'os, sur le bilan de Ca <sup>++</sup> , sur le bilan de PO <sub>4</sub> <sup>---</sup> , vitamines	Nationale	Laboratoires CRINEX
<b>FLUOSTEROL® 0,25 mg/800 U.I./dose</b>	Cholécalciférol, fluorure de sodium	Solution buvable (avec pipette doseuse)	Protecteurs dentaires, vitamines	Nationale	Laboratoires CRINEX

*Note : HYDROSOL POLYVITAMINE PHARMADEVELOPPEMENT®, solution buvable (flacon compte-gouttes) n'est pas inclus dans le suivi national : spécialité non adaptée au nourrisson de moins de 1 an; la posologie recommandée chez l'enfant de 1 à 3 ans (XV gouttes/24 h) correspond à 300 UI/jour, inférieure aux posologies habituellement recommandées avec les autres spécialités.*



Un suivi national de pharmacovigilance des spécialités contenant de la vitamine D destinées au nouveau-né et au nourrisson jusqu'à 24 mois (solution buvable en flacon compte-gouttes ou avec pipette doseuse, ou en ampoule) a été ouvert en novembre 2016, afin d'avoir une vue d'ensemble des effets indésirables notifiés, parallèlement au suivi national et au plan de gestion des risques portant sur les spécialités UVESTEROL® VITAMINE A.D.E.C. et UVESTEROL® D, solutions buvables.

Les résultats d'une première enquête officielle relative à la sécurité d'emploi des spécialités indiquées dans la supplémentation en vitamine D du nouveau-né/nourrisson avaient été présentés et discutés lors du Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) du 04 mai 2010 et de la Commission Nationale de pharmacovigilance du 23 novembre 2010. Cette enquête avait été ouverte en décembre 2009, après la mise en enquête de pharmacovigilance en 2006 des spécialités UVESTEROL® D 1500 UI et UVESTEROL® VITAMINE A.D.E.C, solutions buvables.

L'objectif principal du suivi de pharmacovigilance actuel est de réaliser un bilan des cas notifiés en France pour ces spécialités ; l'objectif secondaire est d'effectuer un état des lieux des recommandations dans la prévention du déficit en vitamine D chez le nouveau-né/nourrisson, en France et dans d'autres pays.

## **2. Méthode**

Les données suivantes ont été analysées sur une période de 7 ans, du 01/01/2010 au 31/12/2016 :

- Cas enregistrés par les laboratoires concernés (y compris les notifications dans le cadre de l'étude d'utilisation UVESTEROL®), cas de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) ;
- Chiffres de ventes fournis par l'ANSM, issus de la déclaration obligatoire des ventes annuelles à l'ANSM par les laboratoires pour les années 2010 à 2015, et données GERS pour l'année 2016.

Les données de la Cellule Erreurs médicamenteuses de l'ANSM ont été analysées sur la période du 01/01/2011 au 31/12/2016 (sélection sur dénomination commune internationale [DCI] \*calcif\*, population pédiatrique ≤ 2 ans, suppression des doublons, suppression des spécialités réservées à l'adulte). Les cas issus de l'étude d'utilisation UVESTEROL® (Etude CEN 1174 et CEN 1410) n'ont pas été saisis dans la base des erreurs médicamenteuses et ne rentrent pas dans l'analyse.

Une recherche bibliographique a par ailleurs été faite dans Medline® avec les termes MeSH « Vitamin D AND Infant OR Neonate OR Malaise OR Airway obstruction », « Vitamin D AND Guidelines as topic » et en recherche libre.

## **3. Résultats et discussion**

### **3.1. Résultats**

Au total, 992 cas ont été transmis par les laboratoires, comprenant des effets indésirables, des erreurs médicamenteuses sans effet indésirable, des défauts de qualité et des questions diverses. Seuls les cas chez l'enfant jusqu'à 2 ans ou les cas avec âge inconnu ont été retenus. Dans la BNPV, parmi 129 notifications chez des enfants jusqu'à l'âge de 2 ans, 105 correspondaient à des cas d'effets indésirables.

#### **3.1.1. Effets indésirables**

Cent quatre-vingt-dix-sept (197) cas d'effets indésirables ont été retenus, dont 84 graves. Parmi ces cas, 186 cas (dont 81 graves) ont été rapportés avec des solutions buvables en flacon et 11 cas (dont 3 graves) avec des solutions buvables en ampoule.

#### *Malaise*

Parmi 94 cas de malaise, 91 ont été rapportés avec UVESTEROL® (UVESTEROL® VITAMINE A.D.E.C. : 41, UVESTEROL® D : 50), 1 avec DEDROGYL®, 1 avec ZYMAD® et 1 avec ZYMADUO®. Un cas de

malaise avec UVESTEROL® D, d'évolution fatale a été signalé chez un nouveau-né en décembre 2016 ; les autres cas ont eu une évolution favorable. Les cas UVESTEROL® ont déjà été décrits dans les rapports précédents (CTPV du 04 mai 2010, du 21 mai 2013 et du 05 juillet 2016). Plus de la moitié des cas de malaise (56,4 %) est survenue chez des nouveau-nés et plus de 80 % des cas chez des nourrissons de moins de 3 mois. Tous les cas sont survenus avec les solutions buvables en flacon.

#### *Autres effets indésirables*

Parmi les 103 autres effets indésirables, 12 cas graves (9 cas avec la vitamine D en flacon, 3 cas avec la vitamine D en ampoule), dont 5 d'hypercalcémie (2 avec UVESTEROL® D, 1 avec ADRIGYL® avec erreur, 1 avec ZYMAD® 10 000 UI/ml, 1 avec ZYMADUO®) et 2 d'hypervitaminose D (1 avec UVEDOSE® avec erreur, 1 avec ZYMAD® 80 000 UI avec erreur), ont été rapportés. Les 5 autres cas graves concernaient un décès non lié sous UVESTEROL® D (mort subite inexplicée du nourrisson avec de très nombreux médicaments pris par la mère pendant la grossesse et l'allaitement) ; un cas de sang dans les selles, stridor, troubles du sommeil sous ZYMAD® 10 000 UI/ml ; 2 erreurs de produits avec ZYMAD® 10 000 UI/ml (dans un cas administration d'huile essentielle de lavande, dans l'autre administration d'un e-liquide à la nicotine avec hospitalisation en soins intensifs) ; un cas de boiterie avec ZYMAD® 200 000 UI.

### **3.1.2. Erreurs médicamenteuses**

De nombreux cas d'erreurs médicamenteuses avec surdosage sans effet indésirable au moment de la notification ont été déclarés, mais sans suivi à distance.

- Etude observationnelle d'utilisation : « Évaluation des conditions d'utilisation en vie réelle des produits UVESTEROL ADEC et D en maternités et en Protection Maternelle et Infantile : modalités de prescription et d'usage par les personnels soignants et les parents »

Lors des deux phases de l'étude d'utilisation UVESTEROL® (CEN 1174 et CEN 1410), les parents étaient interrogés via un questionnaire de suivi sur les modalités d'administration. Dans 97 cas (21 %) parmi les 466 enregistrés dans la base de pharmacovigilance du laboratoire, une administration de vitamine D en position couchée était rapportée, position à risque, non naturelle pour avaler un liquide.

- Base erreurs médicamenteuses (EM) de l'ANSM

Au total, 90 cas d'erreurs et de risques d'erreur (88 erreurs avérées et 2 risques d'erreur) avec les spécialités contenant de la vitamine D dans la population pédiatrique jusqu'à 2 ans inclus, ont été rapportés. Ces erreurs concernent majoritairement les nourrissons (65 %), puis les nouveau-nés (17 %), les enfants de 2 ans (4 %) (âge non renseigné dans les autres cas). Les signalements les plus fréquemment rapportés (> 10%) concernent UVESTEROL® D 5000 UI/ml (22 %), UVESTEROL® VITAMINE A.D.E.C. (19 %), ZYMAD® (ampoules + flacons) (24 %) et ZYMADUO® (14 %).

Parmi les 88 erreurs avérées, 54 n'ont pas eu de conséquences déclarées et 32 ont entraîné un effet indésirable (*cf. supra* Effets indésirables) (2 sans précision).

L'étape de survenue de l'erreur est dans 70 cas lors de l'administration, 8 cas lors de la délivrance, 8 cas lors de la prescription et 2 cas lors de la préparation.

Trente-cinq (35) cas sont des erreurs de médicament, 20 des erreurs de posologie, 7 des erreurs de technique d'administration, 8 des erreurs de dosage, 4 des erreurs de moment d'administration, 6 des utilisations de médicament périmé ou détérioré ou mal conservé, 4 des erreurs de voie d'administration, 2 des erreurs de durée de traitement, 1 erreur de suivi clinique, 1 non renseigné.

Les cas de surdosage (38 % des cas EM) sont en lien avec des erreurs de prescription/de délivrance (délivrance de la forme ampoule avec une prescription d'une forme flacon), d'administration (erreur dans la durée du traitement, erreur d'utilisation de l'ancienne pipette avec la nouvelle formulation d'UVESTEROL®, erreur de dose par mauvaise compréhension de l'ordonnance) ; 26 % des surdosages sont survenus avec la forme ampoule et 74 % avec la forme flacon.

### **3.2 Discussion**

- Les malaises sont le point essentiel de ce bilan, très majoritairement survenus avec UVESTEROL® VITAMINE A.D.E.C. ou UVESTEROL® D, avec un cas d'évolution mortelle survenu en décembre 2016.
- Les autres points importants sont les erreurs, avec ou sans surdosage et, pour ce dernier, le risque bien connu d'hypercalcémie et/ou d'hypervitaminose D. Des cas de prise excessive avec différentes spécialités n'ont pas fait l'objet de suivi.
- Depuis la précédente enquête de mai 2010 sur les spécialités contenant de la vitamine D, les solutions buvables en flacon (sauf ZYMADUO®) ont maintenant des bouchons sécurité-enfant. Cela a probablement limité les cas d'ingestion accidentelle, observés dans le bilan de 2010 et quasiment absents ici.
- Un nom de marque peut prêter à confusion quand plusieurs présentations et dosages sont disponibles : c'est le cas de « ZYMAD » avec des erreurs de délivrance notamment. Il serait préférable d'avoir des noms différents pour les formes en flacon compte-gouttes et celles en ampoule.
- Il existe une hétérogénéité importante des posologies recommandées en France chez le nouveau-né et le nourrisson en fonction des spécialités de vitamine D, dans tous les cas supérieures à ce qui est habituellement recommandé dans d'autres pays (actualisations plus récentes qu'en France), y compris ceux ayant un ensoleillement faible.
- La prévention du rachitisme chez l'enfant en France est toujours soumise à deux circulaires de la Direction Générale de la Santé (Ministère de la santé), respectivement du 21 février 1963 et du 6 janvier 1971, précisant les recommandations de la supplémentation en vitamine D. La réglementation est à actualiser. Des recommandations ont été publiées en 2012 par le Comité de Nutrition de la Société Française de Pédiatrie, mais ne couvrent pas toute la population.

## **4. Conclusion et propositions du Rapporteur**

### **4.1. Conclusion du Rapporteur**

Les cas de malaise sont le principal effet grave posant un problème de santé publique. Depuis l'ouverture de ce suivi national, plusieurs décisions ont été prises par l'ANSM début 2017 : suspension de l'AMM d'UVESTEROL® D le 6 janvier 2017 ; inscription sur liste I, réserve hospitalière, Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU, effective depuis le 03 février 2017) pour UVESTEROL® VITAMINE A.D.E.C. ; modification de l'AMM des spécialités contenant du fluor destinées à l'enfant le 13 février 2017 (désormais indiquées de 6 à 18 mois, au lieu de 0 à 18 mois précédemment). La surveillance est poursuivie pour UVESTEROL® VITAMINE A.D.E.C. dans le cadre de la réserve hospitalière et de la RTU.

Ce bilan confirme que les cas de malaise sont survenus majoritairement chez des nourrissons avec UVESTEROL® (près de 97 % des cas).

Pour les erreurs et les surdosages, les conclusions ne sont pas différentes de celles du précédent bilan réalisé en mai 2010 : ils peuvent survenir avec toutes les spécialités contenant de la vitamine D.

### **4.2. Propositions du Rapporteur**

- Une harmonisation des posologies recommandées des différentes spécialités de vitamine D concernées par ce bilan ;
- L'élaboration de recommandations nationales officielles par la Haute Autorité de Santé (HAS) concernant la supplémentation en vitamine D de la population pédiatrique mais également des autres populations ;
- La diffusion de documents d'information destinés aux parents, mentionnant l'ensemble des spécialités commercialisées indiquées dans la population pédiatrique, en mettant en exergue les modalités de prise, les risques de surdosage et d'erreurs ;
- Un rappel aux professionnels de santé des risques d'erreurs lors d'une supplémentation en vitamine D en particulier chez le nourrisson.

La poursuite de ce suivi national pour les spécialités contenant de la vitamine D indiquées dans la population pédiatrique ne paraît pas nécessaire ; la vigilance est cependant indispensable pour éviter erreurs et surdosages et doit mobiliser tous les acteurs impliqués.

## 5. Discussion du Comité Technique de Pharmacovigilance

- Les quantités de vitamine D contenues dans les solutions buvables de vitamine D en flacon ne sont pas très éloignées de la quantité contenue dans une ampoule. Or, toutes les ampoules sont sur Liste II contrairement aux spécialités en gouttes qui ne sont pas inscrites sur une Liste de prescription et sont donc en vente en pharmacie sans ordonnance. Des clarifications sont demandées à l'ANSM\*.
- Les posologies actuelles de spécialités indiquées dans la supplémentation en vitamine D du nourrisson ne prennent pas en compte les recommandations du Comité de Nutrition de la Société Française de Pédiatrie. Une saisine officielle de la HAS pour l'élaboration de recommandations dans la population pédiatrique, mais aussi dans la population générale (adulte, femme enceinte, femme ménopausée..), sera engagée par l'ANSM. A la suite de ces travaux, les RCP/Notices des spécialités concernées seront actualisés par l'ANSM.
- Les documents à diffuser par l'agence Santé publique France devront concerner les mesures générales d'administration de médicaments disposant d'une pipette (ex. vitamine D, antibiotiques, antipyrétiques, antalgiques...). Cette mesure sera suivie par la Direction de la Surveillance de l'ANSM.
- La Société Française de Pédiatrie recommande l'utilisation des ampoules de vitamine D (80 000-100 000 UI) à partir de 18 mois, mais le CTPV n'a pas d'argument pour demander une modification de l'AMM en réservant les ampoules aux enfants de plus de 18 mois.
- Une lettre aux professionnels de santé sur les risques d'erreurs lors de la supplémentation en vitamine D sera élaborée.

## 6. Conclusion du Comité Technique de Pharmacovigilance

Le Comité Technique de Pharmacovigilance s'est prononcé à l'unanimité en faveur des propositions du rapporteur.

\* Note post-CTPV :

Extrait de l'arrêté du 13 octobre 2013 (doses d'exonération) :

NOMS DES SUBSTANCES VÉNÉNEUSES classées sur liste II	FORMES PHARMACEUTIQUES ou voies d'administration	NON DIVISÉS en prises Concentration maximale % (en poids)	DIVISÉS en prises Doses limites par unité de prise (en grammes)	QUANTITÉ maximale de substance remise au public (en grammes)
Vitamines D	Toutes formes	0,05 Soit 20 000 UI par cm <sup>3</sup> ou par gramme	0,0005 Soit 20 000 UI	0,01 Soit 400 000 UI

Ainsi, l'arrêté qui fixe les doses d'exonération tient compte de plusieurs limites :

- la concentration en substance active par ml (maximum = 20 000 UI/ml)
- la quantité maximale de substance active par prise (maximum = 20 000 UI)
- la quantité maximale de substance active délivrée au public (maximum = 400 000 UI).

Nom du dossier	Tour de table des cas marquants et de la littérature
Direction en charge du dossier	Direction de la surveillance
<b>Synthèse des avis émis par le comité technique de pharmacovigilance</b>	
<p>A l'issue du tour de table, les principaux avis rendus par le comité technique de pharmacovigilance sont les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b><u>Cas de surdosage sous fluorouracile</u></b> : Le CTPV se positionne pour un dépistage systématique du déficit en DPD avant tout traitement par 5FU. Un retour des premiers résultats du PHRC 2014 sur la sécurisation de prescription du 5FU est attendu pour début avril 2017. La DP souhaite une mise à disposition plus rapide de l'antidote afin d'améliorer la prise en charge des patients en cas de surdosage (mention en 4.4 du RCP).</li> <li>- <b><u>Cas de choc anaphylactique et urticaire généralisée sous Maxilase®</u></b> : Le CTPV approuve à l'unanimité la révision du bénéfice/risque de Maxilase®.</li> <li>- <b><u>Cas d'acidose lactique sous metformine</u></b> : A la suite de l'arbitrage européen, les indications de l'AMM ont été étendues aux insuffisants rénaux modérés, ainsi que le RCP. Le CTPV souhaite qu'un point d'information soit diffusé par l'Ansm sur le risque d'acidose lactique sous metformine.</li> <li>- <b><u>Cas de purpura vasculaire nécrotique sous Baume Aroma®</u></b> : Le CTPV approuve la proposition du CRPV, à savoir la révision du bénéfice/risque de BAUME AROMA®.</li> <li>- <b><u>Cas sous Cosentyx®</u></b> : Le CTPV, en accord avec la DP, demande l'ouverture du suivi de pharmacovigilance du Cosentyx avec une présentation pour octobre 2017.</li> </ul>	