

Direction de la surveillance
Pôle pilotage
Personne en charge : B. Jacquot

Comité scientifique permanent surveillance et pharmacovigilance

Formation restreinte EXPERTISE du 22 octobre 2019

Points	Sujets abordés	Action	Liens DPI Mentionner Oui non
1.	Introduction		
1.1	Ordre du jour	Pour adoption	Non
1.2	Gestion des liens d'intérêts	Pour information	Non
2.	Dossiers Produits – Substances		
2.1	Suivi national de PV de la spécialité SELEXID® (Pivmecillinam)	Pour discussion	Non
2.2	Suivi national de PV de la spécialité VFEND® (Voriconazole)	Pour discussion	Non
2.3	Suivi national de PV de la spécialité UPTRAVI® (Selexipag)	Pour discussion	Non
3.	Points divers		

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Michel GERSON	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Michèle PIERSON-CANNAKE	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patrick BAUDRU	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Didier LAMBERT	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gérard PELE	Membre suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Milou-Daniel DRICI	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christine PEYTAVIN-LE BELLER	Membre suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thierry TRENQUE	Membre suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Laurence LAGARCE	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sophie FEDRIZZI	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pirayeh DUFOUR-LAMARTINE-EHTEKHARI	Membre suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Kamel MASMOUDI	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Samy BABAI	Membre suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Ghada MIREMONT-SALAME	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Hélène GENIAUX	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Lucie JAVOT	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
Pôle pilotage			
Baptiste JACQUOT	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle sécurisation			
Claire FERARD	Cheffe de pôle / Modérateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Annabelle PAGE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mouna ABANE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, RHUMATOLOGIE, STOMATOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, UROLOGIE, GYNECOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, ALLERGOLOGIE			
Pôle endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie			
Benjamin BURRUS	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION DES VACCINS, DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROENTEROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, DE THERAPIE GENIQUE ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES			
Pôle vaccins, antibiotiques, antifongiques et antiparasitaires			
Isabelle PARENT	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cécile CHOQUET	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cécilia LE PAGE	Apprentie évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Déroulement de la séance

Suivi national de PV de la spécialité SELEXID® (Pivmecillinam)

Direction produit concernée	Direction des vaccins, des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares
CRPV ou expert en charge	CRPV de Tours
Traitement des DPI	Pas de lien d'intérêt

Présentation du dossier

Introduction

Présentations antérieures en Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV)	Non applicable
Nom commercial	Selexid®
DCI	Pivmecillinam
Forme pharmaceutique et dosage	Comprimé pelliculé, 200 mg
Classe pharmacologique	Antibiotique apparenté à la famille des bêta-lactamines
Indications	Traitement de la femme adulte des : - cystites aiguës non compliquées - cystites à risque de complication, incluant les cystites gravidiques - bactériuries asymptomatiques gravidiques
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste I
Procédure d'enregistrement	Nationale
Titulaire d'AMM / Exploitant	KARO PHARMA AB
Date d'obtention de l'AMM Européenne	Non applicable
Date de commercialisation en France	1981

Contexte

Cette enquête a été mise en place le 3 octobre 2018 afin de vérifier le profil de sécurité de Selexid® en raison d'un cas d'hépatite grave notifié au CRPV de Tours. L'objectif de ce rapport est d'évaluer le profil des effets indésirables notifiés avec le Selexid®, en particulier le risque d'atteinte hépatique.

Matériels et méthode

Tous les cas déclarés aux CRPV entre la commercialisation et le 30/06/2019 pour lesquels Selexid® était imputé « suspect » ou « interaction » ont été analysés. La firme a transmis tous les cas (graves et non graves) qui lui ont été déclarés jusqu'au 31/12/2018.

Résultats

La firme a transmis 64 notifications d'effets indésirables (EI) dont 19 graves et 45 non graves, parmi lesquels 19 doublons ont été identifiés ainsi que 4 cas d'erreur, 8 grossesses, 1 allaitement et 20 utilisations hors AMM. Les CRPV ont reçu 64 notifications d'effets indésirables dont 36 graves et 28 non graves (1 cas d'erreur et 2 cas d'inefficacité). L'analyse des effets indésirables notifiés porte donc sur 73 cas (61 CRPV et 12 Firme) : 40 cas (55%) graves et 33 cas (45%) non graves. Les 40 cas graves sont survenus chez 36 femmes (90 %) et 4 hommes (10%), d'âge médian 73,5 ans [18 ; 96]. Il s'agissait d'une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation chez 20 patients (51%), d'un effet jugé médicalement significatif (ou autre situation médicale grave) chez 19 patients (46%) et d'un décès (aucune information sur les circonstances). Les effets indésirables les plus fréquents sont des manifestations gastro-intestinales (n=24, dont 46% graves), dont des œsophagites et des ulcères de l'œsophage qui sont listés et parmi les EI non listés un cas de pancréatite (avec réintroduction positive). Les EI cutanés et du système immunitaire (n=22 dont 50% graves), sont des manifestations immuno-allergiques aiguës, dont 2 anaphylaxies grade II/III, des urticaires et des exanthèmes maculo-papuleux souvent sévères (listés) quelques fois en présence d'un antécédent d'allergie aux β -lactamines. Les atteintes hépatiques sont au troisième rang des effets indésirables (n=7, dont 86% graves), dont 2 cas d'hépatite cytolytique bien documentés où le rôle du Selexid® peut être retenu. Il existe une disproportionnalité statistique dans la base française pour « Hépatite », dans la base européenne pour « hépatite », « cholestase », « ictère », « hyperbilirubinémie » et dans la base internationale pour les termes « Hyperbilirubinaemia » et « Jaundice ». Parmi les atteintes rénales (n=4), on peut retenir un cas de néphropathie immuno-allergique aiguë et il existe une disproportionnalité statistique dans la base européenne pour « tubulointerstitial nephritis ». Il n'y a pas de cas publié, mais cet effet indésirable est rapporté avec d'autres pénicillines. Parmi les autres effets indésirables, figurent des thrombopénies (listé), 2 cas d'interaction avec un AVK avec INR élevé (listé). Il n'y a pas dans ce suivi de cas d'effet indésirable en lien avec un déficit en carnitine, ni de patient pour lequel un déficit en carnitine pourrait expliquer la symptomatologie évoquée. Deux erreurs de délivrance avec Selincro® (mais présentations différentes) ont été déclarées. Enfin, les cas de mésusage sont nombreux, en particulier chez l'Homme et chez l'enfant pour lesquels il n'y a pas de donnée d'efficacité, ainsi que des cas d'utilisation discontinuée prolongée (utilisation qui pourrait majorer le risque d'allergie et de déficit en carnitine).

Discussion

Cette enquête totalise 73 cas d'effets indésirables dont plus de la moitié sont graves (40 cas graves soit 55%).

Les effets indésirables les plus fréquents sont digestifs, dont 45% sont graves. Parmi les effets indésirables d'intérêt figurent le risque d'œsophagite, d'ulcère de l'œsophage, et de pancréatite. Les œsophagites et ulcères de l'œsophage sont survenus chez des patients jeunes, probablement sans facteur de risque digestif (pour 1 cas il est noté que les recommandations de prise n'avaient pas été respectées). Le risque d'ulcération de l'œsophage et d'œsophagite expliqué par les effets ulcérogènes du pivmecillinam est connu depuis 1978 [Mortimer]. Ces effets avaient conduits la firme à modifier la formulation des comprimés afin d'éviter le délitement trop rapide du principe actif après l'ingestion. En dehors d'un cas d'œsophagite (rapporté en 2019 mais prise associée de kétoprofène), les cas rapportés en France sont anciens et on ne sait pas si la formulation actuelle de la forme vendue en France est identique à celle vendue dans les années 1990. Cet effet est listé depuis 2017. Il existe également une mise en garde en 4.4 « Les comprimés doivent être avalés en position assise ou debout, au milieu d'un repas, avec un grand verre d'eau afin d'éviter le risque d'ulcération œsophagienne. Il est important de ne pas s'allonger ou de ne pas se coucher pendant les 30 minutes qui suivent la prise des comprimés » et une contre indication en 4.3 « Toute affection susceptible de retarder le transit ou la vidange œsophagienne ». Cette information figure sur l'annexe II. Si la formulation est identique à celle des années 90, on pourrait proposer l'apposition du pictogramme mis en place pour la doxycycline sur la notice, afin de renforcer les mises en garde.

Un cas de pancréatite bien documenté avec réintroduction positive est à retenir. Cependant, cet effet ne présente pas de disproportionnalité statistique dans les 3 bases de données et il n'existe pas de cas de pancréatite publié avec le pivmecillinam. Cet EI, non listé, nécessite d'être suivi.

Les deux cas de coloration des dents sont survenus lors d'un mésusage avec une longue durée de traitement ou une forte posologie (6 mois de traitement ; 1.2 g/j). Cet effet est non grave et aucun cas n'est publié. Les autres types de manifestations digestives (essentiellement des troubles digestifs) sont listés.

Les EI cutanés et du système immunitaire sont au second rang et la moitié sont graves. Il s'agit de manifestations immuno-allergiques aiguës, dont 2 anaphylaxies grade II/III, d'urticaires et d'exanthèmes maculo-papuleux souvent sévères. En 4.8, seul le risque d'urticaire est listé (et en dessous du tableau le risque d'éruption maculo-papuleuse), ainsi que le terme générique « Réaction anaphylactique ». Nous proposons de lister le risque de choc anaphylactique, en raison de 8 cas européens et d'une disproportionnalité statistique dans la base européenne et dans la base mondiale. Pour au moins 2 patients, l'antécédent d'allergie aux bêta-lactamines n'a pas été pris en compte (dont 1 prescription de Selexid® en relai de l'amoxicilline stoppé pour allergie cutanée). Ceci témoigne d'une méconnaissance par les médecins de la structure de cet antibiotique, qui est une aminidopénicilline, donc une bêta-lactamine et du risque de réaction croisée qui y est associé. Un rappel auprès des professionnels de santé pourrait être proposé pour y remédier.

Le cas unique de photosensibilité ne semble pas suffisant pour ajouter cet EI en 4.8 en l'absence d'une disproportionnalité statistique dans les détections automatisées du signal et de cas publié, cet effet indésirable n'étant pas classiquement rapporté avec les pénicillines.

Les atteintes hépatiques sont au troisième rang des effets indésirables. Parmi les 6 cas, 2 cas d'hépatite cytolitique sont très bien documentés et le rôle du Selexid® peut être retenu. Il existe une disproportionnalité statistique dans la base française pour « Hépatite », dans la base européenne pour « hépatite », « cholestase », « ictère », « hyperbilirubinémie » et dans la base internationale pour les termes «Hyperbilirubinaemia» et «Jaundice ». Par ailleurs, en 2018, il n'y avait pas d'autres cas d'hépatite fulminante secondaire au pivmecillinam dans l'étude SALT III (registre des patients inscrits sur liste de greffe hépatique pour insuffisance hépatite aiguë après exposition médicamenteuse). Il n'y a pas d'hépatite publiée avec le pivmecillinam, mais des anomalies du bilan hépatique ont été rapportées lors des études cliniques. Seul le risque d'anomalie du bilan hépatique est listé en 4.8. Nous proposons de lister le risque d'hépatite cytolitique en 4.8.

Parmi les atteintes rénales, on peut retenir un cas de néphropathie interstitielle aiguë immunoallergique secondaire au pivmecillinam. Il n'y a pas de cas publié avec le pivmecillinam, il y a 5 cas dans la base européenne et il existe une disproportionnalité statistique dans la base européenne pour « tubulointerstitial nephritis ». Pour mémoire, ce type de néphropathie représente environ 5 % des causes d'insuffisance rénale aiguë, les médicaments les plus souvent en cause étant les bêta-lactamines, la rifampicine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens. La présentation clinique peut être pauci-symptomatique rendant le diagnostic difficile, ou plus caractéristique avec les signes généraux d'une réaction d'hypersensibilité. Sur le plan rénal, le tableau associe une insuffisance rénale de sévérité variable à une protéinurie, une hématurie et une leucocyturie (éosinophilie et éosinophilurie évocatrices mais non constantes et non pathognomoniques).

L'évolution est le plus souvent favorable après l'arrêt du médicament en cause, mais une insuffisance rénale chronique peut persister dans certains cas. Dans la mesure où ce tableau clinique se complique d'une insuffisance rénale aiguë et qu'il nécessite l'arrêt rapide du médicament en cause (voire la prescription d'une corticothérapie), il semble indispensable de le lister afin que ce diagnostic puisse être évoqué, s'agissant d'une prescription pour une infection urinaire (indication qui pourrait être prise, à tort, comme à l'origine de l'insuffisance rénale).

Parmi les autres effets indésirables, figurent des thrombopénies, dont une probablement attribuable au pivmecillinam. Ce risque est listé en 4.8.

Sur les 2 cas d'interaction avec un AVK conduisant à un INR élevé, un seul cas peut être retenu. Comme pour les autres antibiotiques, le risque d'interaction avec les AVK, même s'il est peu documenté, est listé.

Enfin, il existe un cas d'aggravation de syndrome dépressif avec réintroduction positive. Cependant, en dehors des encéphalopathies communes aux bêta-lactamines en situation de surdosage, il n'y a pas d'effet indésirable psychiatrique rapporté avec cette classe thérapeutique.

Il n'a pas dans ce suivi de cas d'effet indésirable en lien avec un déficit en carnitine, ni de patient pour lequel un déficit en carnitine pourrait expliquer la symptomatologie évoquée. Le pivmecillinam contient un groupe pivoxyl, ce qui lui confère une meilleure absorption intestinale. L'antibiotique, une fois absorbé au niveau des cellules muqueuses digestives, est rapidement hydrolysé en pivalate et en antibiotique actif (le mecillinam). Or le pivalate se lie à la carnitine libre plasmatique conduisant à la formation de pivaloyl carnitine, complexe éliminé dans les urines. Un traitement prolongé par ce type d'antibiotique peut donc induire un déficit en carnitine chez les patients à risques (anomalie métabolique ou médicament associé induisant un déficit en carnitine). Ce risque a été évoqué dès 1987 avec le pivampicillin (Melegh B 1987). Des cas d'hypoglycémie et des encéphalopathies secondaires à un déficit en carnitine ont été publiés, avec les antibiotiques conjugués à un groupe pivoxyl. Dans une étude (Holme E 1989), la concentration sérique en carnitine diminuait après un traitement prolongé par pivmecillinam et se normalisait en plus de 10 jours après l'arrêt. Une étude chez 14 patients ayant développé une encéphalopathie, 4 une hypoglycémie isolée et 2 des myalgies lors d'un traitement par un antibiotique contenant un groupe pivoxyl a mis en évidence une diminution de la concentration plasmatique en carnitine, en particulier lors de traitement de plus de 14 jours (Kobayashi H 2016). Cependant, un cas d'encéphalopathie hyperamoniémique a été publié chez une patiente de 72 ans traitée par acide valproïque et qui avait reçu du pivmecillinam seulement pendant 1 semaine (600 mg/j) (Lokrantz CM 2004). Ce risque a justifié l'ajout au RCP d'une contre-indication « Anomalies génétiques du métabolisme entraînant un déficit sévère en carnitine, telles qu'un défaut du transporteur de la carnitine, une acidurie méthylmalonique ou une acidémie propionique » et de mises en garde « L'utilisation concomitante du pivmecillinam et de l'acide valproïque ou du valproate est déconseillée en raison de l'augmentation du risque de déficit en carnitine (en 4.4 et 4.5). » et « Traitement au long cours ou répété : Selexid® doit être utilisé avec prudence en cas de traitement au long cours ou répété, en raison du risque de survenue d'un déficit en carnitine. Les symptômes d'un déficit en carnitine incluent douleurs musculaires, fatigue et confusion. »

Sur les 9 patientes ayant été exposées pendant la grossesse, l'issue de cette dernière n'est connue que pour 3 femmes, et ne met pas en évidence de signal particulier (1 interruption de grossesse précoce). Par ailleurs, les études disponibles à ce jour (Larsen H, 2001, Vinther Skriver M, 2004, Nørgaard M, 2008) n'ont pas mis en évidence de signal particulier sur un effet tératogène ou foetotoxique. Le RCP précise « Un grand nombre de grossesses (plus de 1000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus et le nouveau-né du pivmecillinam. Selexid® peut être utilisé pendant la grossesse si nécessaire. »

Deux erreurs de délivrance avec Selincro® ont été déclarées en 2018, mais les échantillons ont été jugés suffisamment différents l'un de l'autre pour qu'aucune mesure complémentaire ne soit nécessaire. Pour les 2 cas d'inefficacité, il n'est pas possible de mettre en cause l'antibiotique en l'absence de donnée sur le germe en cause.

Enfin, les cas de mésusage sont nombreux, en particulier chez l'Homme et chez l'enfant pour lesquels il n'y a pas de donnée d'efficacité. Il existe également des prescriptions de traitement discontinu prolongé (qui pourrait majorer le risque de sensibilisation, donc d'allergie, et de déficit en carnitine).

Conclusion du CRPV

Les données de cette enquête permettent de pointer un risque d'hépatite cytolitique, de choc anaphylactique et de néphropathie interstitielle aiguë immuno-allergique, ces effets n'étant pas listés. Le risque de pancréatite mérite de faire l'objet d'un suivi avant son éventuel ajout. Par ailleurs, l'évolution importante des ventes et les situations de mésusage conduisent à proposer une information des professionnels de santé dans l'objectif de rappeler 1/ la structure du pivmecillinam et le risque de réaction croisée en cas d'allergie aux bêta-lactamines, 2/ les indications et les modalités de traitements telles que définies dans l'AMM (traitement réservé à la femme et posologie selon l'indication) 3/ le risque de déficit en carnitine en cas de traitement prolongé (continu ou non) ou d'utilisation chez les patients traités par acide valproïque. Enfin, en fonction de la formulation actuelle des comprimés, l'ajout d'un pictogramme sur les modalités de prise (cf doxycycline) pourrait être envisagé afin de diminuer le risque d'atteinte œsophagienne. L'augmentation récente et importante des ventes conduit à proposer de poursuivre le suivi avec, en l'absence de signal spécifique, un nouveau rapport dans 2 ans.

Conclusions du CSP

Question posée Renforcer l'information du produit

Votes

Nombre de votants	10
Nombre d'avis favorables	9
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	1

Question posée Suivre particulièrement le risque pancréatique

Votes

Nombre de votants sur nombre global	10
Nombre d'avis favorables	9
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	1

Question posée Poursuivre le suivi national de pharmacovigilance

Votes

Nombre de votants	10
Nombre d'avis favorables	9
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	1

Question posée Informer les professionnels de santé et les usagers

Votes

Nombre de votants sur nombre global	10
Nombre d'avis favorables	9
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	1

Question posée Ajouter pour ce produit le pictogramme présent dans la notice des médicaments de la famille des cyclines (relatif aux conditions de prise du médicament)

Votes

Nombre de votants	10
Nombre d'avis favorables	9
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	1

Conclusions

Les cas d'atteintes œsophagiennes où Selexid® est seul médicament suspect sont tous antérieurs à 1995. La formulation actuelle des comprimés de Selexid® ne correspondrait plus à celle présente au moment de l'AMM. Néanmoins, il a été décidé d'ajouter le pictogramme présent dans la notice des spécialités contenant de la doxycycline (relatif aux conditions de prise du médicament). Il a également été décidé de renforcer l'information produit, de suivre le risque de pancréatite, d'informer les professionnels de santé et les usagers et de poursuivre ce suivi.

Références documentaires

Rapport du CRPV de Tours

Suivi national de PV de la spécialité VFEND® (Voriconazole)

Direction produit concernée	Direction des vaccins, des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares
CRPV ou expert en charge	CRPV de Grenoble
Traitement des DPI	Pas de lien d'intérêt

Présentation du dossier

Introduction

	PRINCEPS	GENERIQUES
Présentations antérieures en Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV)	Rapport n°1 présenté le 15/05/2012 Rapport n°2 présenté le 18/02/2014	
Nom commercial	Vfend®	Voriconazole
DCI	Voriconazole	
Forme pharmaceutique et dosage	Comprimé, 200 et 50 mg Poudre pour suspension buvable, 40 mg/ml Poudre pour solution pour perfusion, 200 mg	
Classe pharmacologique	Antifongiques systémiques ; dérivés triazolés	
Indications	Traitement : -des aspergilloses invasives -des candidémies chez les patients non neutropéniques. -des infections invasives graves à candida (y compris Candida krusei) résistant au fluconazole. -des infections fongiques graves à scedosporium spp ou fusarium spp Prophylaxie des infections fongiques invasives chez les receveurs d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) à haut risque	
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste I, soumis à prescription hospitalière	
Procédure d'enregistrement	Centralisée	reconnaissance mutuelle / décentralisée / centralisée
Titulaire d'AMM / Exploitant	Pfizer	Accord Healthcare Arrow Biogaran Fresenius Kabi Mylan Ohre Pharma Panpharma Sandoz Teva
Date d'obtention de l'AMM Européenne	Comprimé et poudre pour solution pour perfusion : 19/03/2002 Poudre pour suspension buvable : 23/02/2004	
Date de commercialisation en France	19/03/2002	Accord Healthcare : 16/08/2016 Arrow : 05/08/2016 Biogaran : 11/09/18 Fresenius Kabi : 22/02/2019 Mylan : 12/10/2016 Ohre Pharma : 11/10/2016 Panpharma : 30/11/2018 Sandoz : 30/10/2017 Teva : 15/06/2017

Contexte

En raison de la notification et de la publication de cas sévères de phototoxicité et de carcinome épidermoïde cutané (CEC) à la suite d'un traitement par voriconazole, une communication sur le risque potentiel de carcinome épidermoïde lors de traitement de longue durée avec Vfend® avait été envoyée aux prescripteurs le 29/09/2010, et un suivi national de pharmacovigilance avait été mis en place en décembre 2010. Deux points ont été présentés en 2012 et 2014.

L'objectif de ce rapport est de décrire les cas de cancers cutanés rapportés avec le voriconazole sur la période du 01/01/2014 au 31/12/2018 et de décider la clôture ou non de ce suivi national.

Matériels et méthode

Les cas d'effets indésirables correspondant à la requête « Tumeurs cutanées, malignes et non précisées » (SMQ large), sur la période du 01/01/2014 au 31/12/2018, transmis par les laboratoires ou rapportés dans la base nationale de pharmacovigilance, ont été analysés. En parallèle, une recherche bibliographique a été réalisée, ciblée sur les cas publiés de cancer cutané et les études épidémiologiques. Les données du dernier PSUR et de la base mondiale de pharmacovigilance ont aussi été analysées.

Résultats

Sur la période, 11 cas de cancer cutané ont été analysés, dont 82 % étaient graves. Il s'agissait essentiellement de carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC – n=9). La moyenne d'âge était de 62 ans (min 19 ; max 81). Le taux de notification est globalement stable depuis le début du suivi. Les 8 cas de cancer cutané publiés dans la littérature étaient aussi des CEC, mais touchant surtout la population pédiatrique (75 %), contrairement aux cas notifiés, où aucun cas pédiatrique n'a été signalé. Au total, 95 % des patients ayant présenté un cancer cutané sous voriconazole présentaient au moins un facteur de risque (immunodépression dans un contexte de transplantation ou de chimiothérapie, délai d'exposition au voriconazole supérieur à 6 mois...).

Les études épidémiologiques démontrent un risque de CEC dose et durée-dépendant avec le voriconazole. A l'inverse, le surrisque de carcinome basocellulaire n'est pas démontré avec ce médicament, et celui de mélanome non étudié à ce jour.

Discussion

Huit cas, publiés dans la littérature sur la période, ont été analysés. Tous décrivaient la survenue de CEC, plus ou moins sévères. Parmi ces cas, 75 % concernaient des enfants.

Globalement, le risque de CEC est bien renseigné dans le RCP du voriconazole.

Au cours de cette période, un cas de mélanome malin a été rapporté. A ce jour, les études épidémiologiques n'ont pas confirmé de surrisque de carcinome basocellulaire imputable au voriconazole. Le surrisque de mélanome n'a pas été investigué, au-delà de cas rapportés.

Conclusion du CRPV

Compte-tenu de la notification de maladies de Bowen (qui est un CEC *in situ*) avec le voriconazole, dans ce suivi mais aussi dans les PSUR et dans la base mondiale de pharmacovigilance, le CRPV demande l'ajout du terme « maladie de Bowen » au RCP dans la rubrique 4.8. Un cas de mélanome malin a été rapporté dans ce suivi, aussi le CRPV demande une surveillance lors du prochain PSUR (2021). La survenue de phototoxicité et de CEC est mentionnée dans le RCP, dans les rubriques 4.4 et 4.8. Une précédente étude a montré une connaissance du risque de CEC insuffisante par les professionnels de santé. Depuis la modification du RCP avec l'ajout du risque de CEC en 4.8, le CRPV demande une nouvelle étude similaire pour voir si cela a amélioré la connaissance de ce risque par les professionnels de santé. Enfin, le CRPV propose la clôture de ce suivi national et l'ajout d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur, semblable à celui du kétoprofène topique.

Conclusions du CSP

Question posée Renforcer l'information du produit

Votes

Nombre de votants	10
Nombre d'avis favorables	9
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	1

Question posée Demander une nouvelle étude européenne sur le risque de carcinome épidermoïde cutané

Votes

Nombre de votants sur nombre global	10
Nombre d'avis favorables	0
Nombre d'avis défavorables	8
Nombre d'abstention	2

Question posée Ajouter le pictogramme soleil relatif aux dangers d'une exposition au soleil

Votes

Nombre de votants	10
Nombre d'avis favorables	9
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	1

Question posée Clore le suivi national de pharmacovigilance

Votes

Nombre de votants	10
Nombre d'avis favorables	7
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	3

Conclusions

Au vu des données de ce suivi, il a été décidé en CSP de clôturer ce suivi.

Un membre s'est prononcé sur la possibilité d'ajouter le terme « danger » en dessous du pictogramme relatif aux dangers d'une exposition au soleil. Un autre membre s'est prononcé sur un éventuel effet de classe à investiguer.

Références documentaires

Rapport du CRPV de Grenoble

Suivi national de PV de la spécialité UPTRAVI® (Sélexipag)

Direction produit concernée	Direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, orl, allergologie
CRPV ou expert en charge	CRPV de Limoges
Traitement des DPI	Pas de lien d'intérêt

Présentation du dossier

Introduction

Présentations antérieures en Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV)	CTPV de décembre 2017 CTPV de septembre 2018
Nom commercial	Uptravi®
DCI	Sélexipag
Forme pharmaceutique et dosage	Comprimés 200mg, 400mg, 600mg, 800mg, 1000mg, 1200mg, 1400mg, 1600 mg
Classe pharmacologique	Agoniste sélectif du récepteur de la prostacycline
Indications	Traitement au long cours des patients adultes atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en classe fonctionnelle OMS II-III, soit en association thérapeutique chez les patients insuffisamment contrôlés par un traitement par un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE) et/ou par un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (iPDE-5), soit en monothérapie chez les patients qui ne peuvent pas être traités par ces médicaments.
Condition de prescription et de délivrance (France)	Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en pneumologie, en cardiologie ou en médecine interne
Procédure d'enregistrement	Procédure centralisée
Titulaire d'AMM / Exploitant	Janssen Cilag International NV
Date d'obtention de l'AMM Européenne	12/05/2016

Contexte

Uptravi® (sélexipag) est un agoniste sélectif du récepteur de la prostacycline, indiqué dans l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en classe fonctionnelle OMS II-III, soit en association thérapeutique chez les patients insuffisamment contrôlés par un traitement par un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE) et/ou par un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (iPDE-5), soit en monothérapie chez les patients qui ne peuvent pas être traités par ces médicaments. Le médicament était sous ATU de cohorte du 03/05/2016 au 19/09/2016 et, sur cette période, aucun problème de sécurité particulier n'avait été mis en évidence. Cependant, à la suite de déclarations en France de 5 cas de décès survenus au cours du traitement par Uptravi®, l'ANSM a suspendu les initiations de traitements et saisi le 24/01/2017 le comité européen du médicament pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) afin qu'une évaluation de ce signal soit réalisée. Le 07/04/2017, le PRAC concluait que les données issues des essais cliniques réalisés avec le sélexipag ainsi que la revue des données de pharmacovigilance internationales collectées depuis la commercialisation d'Uptravi®, ne suggéraient pas de surmortalité avec Uptravi® comparativement aux autres spécialités utilisées par voie orale dans le traitement de l'HTAP. Le 13/04/2017, l'ANSM levait les mesures de précautions concernant Uptravi® permettant ainsi la reprise des initiations de traitement et, parallèlement, décidait d'ouvrir un suivi national de pharmacovigilance. Deux rapports de suivi national de pharmacovigilance d'Uptravi® (sélexipag), couvrant respectivement les périodes du

01/04/2017 au 31/07/2017 et du 01/08/2017 au 31/03/2018 ont été présentés au CTPV, où aucun nouveau problème de sécurité n'avait été mis en évidence.

Matériels et méthode

Les effets indésirables enregistrés entre le 01/04/2018 et le 31/12/2018 (3^{ème} période de suivi) ont été analysés en utilisant les données de la base nationale de pharmacovigilance et les données transmises par le laboratoire. Ces données ont été complétées par une analyse de la littérature.

Résultats et discussion

Sur un total de 130 observations, 32 étaient graves (24,6%) et 98 non graves (75,3%) dont 9 décès : 1 de cause infectieuse (choc septique), 2 liés à une décompensation de la maladie avec insuffisance rénale aiguë, 3 correspondant à une évolution péjorative de la maladie et 3 de cause inconnue. Le taux de décès au cours de ce suivi reste inférieur aux valeurs attendues dans le traitement de l'HTAP. Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés sont des effets attendus avec Upravi® (sauf fatigue et dyspnée) : céphalées (3,9%), dyspnée (3,9%), fatigue (3,9%), diarrhées (3,5%), douleurs de la mâchoire (3,5%), myalgies (2,8%), nausées (2,4%) et diminution de l'appétit (2,0%). La plupart surviennent pendant la phase d'adaptation de la posologie. Certains effets indésirables ont été considérés comme graves car ils ont nécessité une prise en charge adaptée ou une hospitalisation. La mise en place d'un traitement correcteur ou la baisse de la posologie a permis, la plupart du temps, une disparition ou une amélioration des effets indésirables.

Une étude de sécurité post-commercialisation, dont l'objectif est de comparer l'incidence des événements cardiovasculaires graves et des décès toutes causes entre les patients traités par Upravi® et ceux traités par d'autres médicaments de l'HTAP, est également en cours au niveau européen. Le rapport final de cette étude (PASS EXPOSURE) est attendu pour 2023, avec une soumission annuelle des analyses intermédiaires.

Conclusion du CRPV

Dans le cadre de ce 3^{ème} rapport de suivi national de pharmacovigilance d'UPTRAVI (sélexipag), couvrant la période du 01/04/2018 au 31/12/2018, aucun nouveau problème de sécurité n'est mis en évidence. Depuis le début du suivi national, soit du 01/04/2017 au 31/12/2018, on dénombre 219 cas dont 159 cas étaient non graves (72,6%) et 60 cas graves (27,4%), incluant 17 décès. Au regard de ces données, le rapporteur propose une clôture du suivi national et une poursuite d'une surveillance classique de pharmacovigilance.

Conclusions du CSP

Question posée	Clôre le suivi national de pharmacovigilance	
Votes		
Nombre de votants		10
Nombre d'avis favorables		9
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		1
Conclusions		
Le CSP a approuvé à la majorité la proposition du CRPV rapporteur de clôturer le suivi national d'UPTRAVI.		
Références documentaires		
Rapport du CRPV de Limoges		

Point divers



Des échanges ont eu lieu sur des points organisationnels en lien avec le CSP.

Un membre représentant une association a évoqué le souhait de recevoir si possible les rapports d'enquête plus en amont de la tenue du CSP qu'actuellement.

Ce membre a également demandé à ce que les associations représentant les patients et concernées par les médicaments mis en enquête nationale de pharmacovigilance soient sollicitées avant le passage en CSP pour recueillir leurs problématiques.