

Direction de la surveillance
Pôle pilotage réseau et processus
Personnes en charge : B. Jacquot

Comité scientifique permanent de surveillance et pharmacovigilance Séance du mardi 28 janvier 2020 de 10h00 à 18h00

Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
1.	Introduction	
1.1	Ordre du jour	Pour adoption
1.2	Compte-rendu CSP du 22/10/2019	Pour adoption
1.3	Gestion des liens d'intérêts	Pour information
2.	Dossiers Produits – Substances	
2.1	Enquête nationale de pharmacovigilance de la spécialité IBRANCE® (palbociclib)	Pour discussion
2.2	Suivi national de pharmacovigilance des spécialités ZELBORAF® (vémurafénib) et COTTELIC® (cobimétinib)	Pour discussion
2.3	Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité ARIMIDEX® (anastrozole)	Pour discussion
2.4	Enquête nationale de pharmacovigilance des spécialités contenant de la lévothyroxine	Pour discussion
2.5	Suivi national de pharmacovigilance des spécialités BYDUREON® (exenatide), TRULICITY® (dulaglutide) et XULTROPHY® (liraglutide)	Pour discussion
2.6	Enquête nationale de pharmacovigilance des spécialités contenant de la vitamine D indiquées dans la population pédiatrique jusqu'à 24 mois	Pour discussion
3.	Point divers	

Participants

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Membres			
BAUDRU Patrick	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GERSON Michel	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JONVILLE-BERA Annie-Pierre	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAGARCE Laurence	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAMBERT Didier	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEBRUN-VIGNES Bénédicte	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MASMOUDI Kamel	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MIREMONT-SALAME Ghada	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PELE Gérard	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PERAULT-POCHAT Marie-Christine	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PEYTAVIN-LE BELLER Christine	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIERSON-CANNAKE Marie-Michèle	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres			
BAPT Gérard	Association AFMT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BARTES Béate	Association VST	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CARBOULLEC Elise	Association UPGCS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FAILLIE Jean-Luc	Expert externe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JANTZEM Hélène	Expert externe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L'HOIR Chantal	Association AFMT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAROCHE Marie-Laure	Expert externe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LETINIER Louis	Expert externe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NOTELET Annie	Association UPGCS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RIO Béatrice	Assurance Maladie	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RODIEN Patrice	Société savante SFE	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SOPENA Philippe	Association AFMT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VALNET-RABIER Marie-Blanche	Expert externe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VIAL Thierry	Expert externe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM			
DIRECTION GENERALE			
RATIGNIER-CARBONNEIL Christelle	Directrice générale adjointe chargée des opérations	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION DE LA COMMUNICATION			
TUNIER Rose-Marie	Directrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VOINSIN Séverine	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PICHONNIER Maxime	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CENTRE D'APPUI AUX SITUATIONS D'URGENCE, AUX ALERTES SANITAIRES ET A LA GESTION DES RISQUES			
DESITTER Christelle	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GROUPEMENT D'INTERET SCIENTIFIQUE (GIS) EPI-PHARE			
DRAY-SPIRA Rosemary	Directrice adjointe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
MOUNIER Céline	Directrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Pôle sécurisation			
FERARD Claire	Cheffe de pôle / Modérateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TONNAY Véronique	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ABANE Mouna	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PAGE Annabelle	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ALLUE Delphine	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle pilotage			
JACQUOT Baptiste	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, TRANSPLANTATION, NEPHROLOGIE, DES PRODUITS DE THERAPIE CELLULAIRE, TISSUS ET PRODUITS SANGUINS LABILES			
Pôle oncologie solide			
PATRAS DE CAMPAIGNO Emilie	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VIDIL Faustine	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, RHUMATOLOGIE, STOMATOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, ALLERGOLOGIE			
Pôle endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, orl, allergologie			
DRUET Céline	Directrice adjointe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
YOLDJIAN Isabelle	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEMONNIER Aude	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VAILLANT Tiphaine	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 hépato-gastro-entérologie, dermatologie, maladies métaboliques rares, solutés de perfusion, nutrition parentérale et antidotes			
DUMARCET Nathalie	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SANCTUSSY Dina	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

1. Introduction

1.1. Adoption de l'ordre du jour

L'ordre du jour a été adopté à l'unanimité

1.2. Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

Le modérateur, après avoir vérifié que les membres n'ont pas de nouveaux liens à déclarer et que les DPI sont à jour, a précisé qu'aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalé au regard des dossiers à l'ordre du jour.

Lien(s) identifié(s)					
Dossier	Nom Prénom	Type de lien	Niveau de lien	Période	Si lien niveau 2
2.4 (lévothyroxine)	Gérard PELE	Direction d'activité qui ont bénéficié d'un financement par Merck Sharp & Dhome	1	2018	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
2.4 (lévothyroxine)	Kamel MASMOUDI	Invitation à des congrès de neurologie organisés par Merck Serono	1	01/01/2013 à aujourd'hui	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
2.6 (vitamine D)	Michel GERSON	Rédaction d'article soutenu financièrement par Mylan	1	05/2017	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
2.6 (vitamine D)	Kamel MASMOUDI	Invitation à des congrès de neurologie organisés par Teva	1	01/01/2013 à aujourd'hui	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

Dossiers

Nom du dossier : Enquête nationale de pharmacovigilance de la spécialité IBRANCE® (palbociclib)

Laboratoire	Pfizer
Direction produit concernée	Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles
Expert(s)	CRPV d'Angers

Présentation du dossier

Introduction

Présentations antérieures en Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) ou CSP	Première présentation
Nom commercial	IBRANCE®
DCI	Palbociclib
Forme pharmaceutique et dosage	Gélules à 75 mg, 100 mg, 125 mg
Classe pharmacologique	Antinéoplasique inhibiteur de protéine kinase
Indications	Cancer du sein
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste I : Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes et services CANCEROLOGIE Prescription réservée aux spécialistes et services ONCOLOGIE MEDICALE
Procédure d'enregistrement	Procédure centralisée / Rapporteur : Suède / Co-rapporteur : France
Titulaire d'AMM / Exploitant	Laboratoire Pfizer
Date d'obtention de l'AMM Européenne	09/11/2016
Date de commercialisation en France	13/01/2016 (ATUc)

Contexte

IBRANCE® (palbociclib) est une pyridopyrimidine inhibitrice des kinases 4 et 6 dépendantes des cyclines (cyclin-dependent kinases 4 and 6, CDK4/6) sélective et réversible. Il est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif aux récepteurs hormonaux

(RH) et négatif au récepteur du facteur de croissance épidermique humain- 2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]) en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou le fulvestrant.

Ce médicament a été disponible en ATUc du 13/01/2016 au 15/01/2017. Les risques importants potentiels du palbociclib lors du suivi de l'ATU étaient les suivants : allongement du QT, pneumopathie interstitielle, hyperglycémie, troubles de la reproduction et du développement et événements thromboemboliques veineux. Lors de ce suivi un point avait été fait sur les atteintes rénales et un autre sur les atteintes hépatiques aboutissant à l'ajout des élévations de transaminases dans le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit).

Dans le PGR, le risque important identifié était la myélosuppression, les risques importants potentiels étaient : allongement du QT, pneumopathie interstitielle, hyperglycémie, toxicité sur la reproduction. Les données manquantes importantes concernaient : le traitement chez les patients de sexe masculin, les effets hépatiques et rénaux ainsi que l'utilisation à long terme.

Suite à la présentation lors du CTPV du 10 avril 2018 de 3 cas marquants dont 1 fatal (HTAP, pneumopathie interstitielle, pseudo-cirrhose), il avait été proposé qu'une enquête de pharmacovigilance soit ouverte pour assurer un suivi de ce médicament qui est le premier représentant de la classe des inhibiteurs des CDK4 et CDK6 et dont l'AMM est récente.

Cette enquête nationale de pharmacovigilance a pour objectif de surveiller le profil de risque du palbociclib.

Matériels et méthode

Dans cette enquête, les données de la BNPV (Base nationale de Pharmacovigilance) et du laboratoire sur la période du 16/07/2017 au 30/04/2019 ont été analysées. Une analyse de la littérature a également été effectuée. Vigibase a été consultée pour les EI d'intérêt.

Résultats

Chiffres de vente - Données d'exposition en France

Une augmentation du nombre de notifications rapportée aux chiffres de vente est observée sur la période d'étude.

Données en France

Cas notifiés période du 16/07/2017 au 30/04/2019

Après exclusion des doublons entre les données BNPV et celles du laboratoire, des cas sans effet indésirable et des cas émanant des études cliniques, 383 cas ont été analysés (133 cas de la BNPV et 250 cas du laboratoire) dont 217 cas graves

Sept décès ont été rapportés. La population était très majoritairement féminine (370/375 patients pour lesquels le sexe était connu) et l'âge moyen de 66,7+/-11,5 ans, ce qui est en accord avec l'indication du palbociclib.

Description de l'ensemble des effets indésirables :

383 cas comprenant au total 756 effets indésirables ont été analysés. Les principaux SOC (Systèmes Organes Classes) concernés sont les affections hématologiques, puis les troubles généraux, les affections de la peau et les affections gastro intestinales. Ces SOC sont représentés dans la rubrique 4.8 du RCP.

Aucun effet appartenant aux SOC cardiovasculaire, rein, système nerveux, hépatobiliaire, musculo squelettique, psychiatrique et vasculaire n'est mentionné dans le RCP.

55% des EI sont considérés comme inattendus car non mentionnés dans le RCP en vigueur lors de la rédaction du rapport.

Données issues des essais cliniques

Au total, lors des études cliniques les effets les plus fréquemment observés étaient les effets hématologiques ; d'autres effets (infections, fatigue, nausées, stomatite, alopecie et diarrhées) ont également été rapportés.

Sur la période d'étude, aucun nouveau signal n'a été soulevé, un signal (pneumopathies interstitielles et pneumopathies non infectieuses) a été ré-ouvert et a abouti à une modification du RCP.

Analyse et conclusion du CRPV rapporteur

Lors de l'analyse, de nombreux effets indésirables non présents dans le RCP ont attiré l'attention du rapporteur qui propose l'ajout dans la rubrique 4.8 des atteintes unguéales, des syndromes main-pied, des mucites, des cytolyses hépatiques, des élévations de la tension artérielle et de la créatininémie. L'ajout du potentiel radiosensibilisant du palbociclib est également proposé dans la rubrique 4.4 du RCP ainsi qu'une mention relative au risque de pseudocirrhose. Le CRPV rapporteur estime qu'une surveillance particulière avec commentaire lors du prochain PSUR est nécessaire et que la demande d'une revue cumulative des cas devrait être faite auprès du laboratoire concernant les atteintes de la muqueuse digestive, les effets psychiatriques, les troubles thyroïdiens et les ostéonécroses de la mâchoire en cas de traitement concomitant par biphosphonates ou dénsumab. D'autres effets doivent également être surveillés plus particulièrement : effets rénaux, hépatiques, hématologiques (hors anémie, neutropénie, thrombopénie), atteintes cutanées de type PEAG et éruptions bulleuses, vascularites, effets thromboemboliques, allongement du QT, hyperglycémie, HTAP, neuropathie, effets gastro-intestinaux en particulier pancréatites.

Au vu de l'analyse présentée dans le rapport, le rapporteur propose la poursuite du suivi national.

Par ailleurs, les effets à long terme restent encore mal connus et des études sont actuellement en cours afin d'évaluer l'intérêt du palbociclib dans de nouvelles indications, parfois en association avec d'autres chimiothérapies (inhibiteurs de mTor, sels de platine, cetuximab, immunothérapies ...) ce qui incite également à poursuivre la surveillance des effets indésirables de ce médicament.

La rubrique 4.8 de deux autres médicaments de la même classe, le ribociclib et l'abemaciclib est très proche de celle du palbociclib. Compte tenu des effets indésirables mis en évidence dans ce rapport et non mentionnés dans le RCP, le rapporteur suggère de prévoir un suivi du profil de sécurité de ces médicaments si leur utilisation se développe en France.

Discussion des membres du CSP

Des échanges ont eu lieu sur les cas d'atteintes hématologiques ressemblant aux syndromes myélodysplasiques. Au vu du nombre de propositions émises par le rapporteur, une priorisation des actions à mener a été discutée.

Un membre du CSP s'interroge sur la durée d'un an donnée pour l'ATU de cohorte : est-ce suffisant pour voir les effets avec les autres traitements ? Par ailleurs, il est regrettable que les dernières données de PV n'aient pas été actualisées (les derniers chiffres datent d'il y a 9 mois).

Le palbociclib étant le premier médicament d'une nouvelle classe thérapeutique, un membre du CSP demande s'il y a eu des procédures et suivis particuliers mis en place dès le début de l'AMM, notamment au niveau européen.

Conclusions du CSP

Question posée : Renforcer l'information produit

Votes

Nombre de votants	11
Nombre d'avis favorables	11
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0

Question posée : Demander une revue de données au laboratoire

Votes

Nombre de votants	11
Nombre d'avis favorables	11
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0

Question posée : Poursuivre l'enquête sur les effets indésirables d'intérêts

Votes

Nombre de votants	11
Nombre d'avis favorables	11
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0

Question posée : Ouvrir une nouvelle enquête nationale de pharmacovigilance relative à l'abemaciclib et au ribociclib

Votes

Nombre de votants	11
Nombre d'avis favorables	8
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	3

Conclusions

Le CSP propose que l'enquête nationale de pharmacovigilance de la spécialité IBRANCE® (palbociclib) soit poursuivie sur les effets d'intérêts et propose également qu'une enquête nationale de pharmacovigilance relative à l'abemaciclib et au ribociclib soit ouverte.

Références documentaires

Nom du dossier : Suivi national de pharmacovigilance des spécialités ZELBORAF® (vémurafénib) et COTELLIC® (cobimétinib)

Laboratoire	Roche
Direction produit concernée	Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles
Expert	CRPV de Besançon

Présentation du dossier

Introduction

Présentations antérieures en Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV)	Janvier 2018 10/04/2017
Nom commercial	ZELBORAF®/COTELLIC®
DCI	Vémurafénib/cobimétinib
Forme pharmaceutique et dosage	ZELBORAF® : Comprimé pelliculé à 240 mg COTELLIC® : Comprimé pelliculé à 20 mg
Classe pharmacologique	ZELBORAF®: Agent antinéoplasique, inhibiteur de protéine kinase BRAF COTELLIC® : Agent antinéoplasique, inhibiteur de la voie des MAPK, MEK1 et MEK2
Indications	ZELBORAF® : Mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 COTELLIC® : En association avec vémurafénib dans le traitement des mélanomes non résecables ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste I, Réserve Hospitalière
Procédure d'enregistrement	Centralisée (ZELBORAF® : Rapporteur SE/ COTELLIC® : Rapporteur NL)
Titulaire d'AMM / Exploitant	Roche
Date d'obtention de l'AMM Européenne	ZELBORAF® : 17/02/2012 COTELLIC® : 20/11/2015
Date de commercialisation en France	ZELBORAF® : 02/04/2012 COTELLIC® : 04/01/2016

Contexte

Vémurafénib (ZELBORAF®) a obtenu son AMM dans le traitement des mélanomes non résecables ou métastatiques porteurs d'une mutation BRAF V600 en février 2012. Une association a été développée avec cobimétinib (COTELLIC®) qui a obtenu son AMM en janvier 2016. Ces deux molécules, bien que n'ayant pas la même cible, appartiennent à la grande classe pharmacologique des inhibiteurs de tyrosine kinase. Aucune de ces molécules n'est soumise à un suivi national de pharmacovigilance en France au moment de leur mise sur le marché. Durant l'année 2016, de nombreux cas de DRESS ont été signalés par le réseau des CRPV. Une analyse des cas français met clairement en évidence une fréquence de survenue des cas de DRESS plus importante qu'attendue, ce qui a amené la mise en place d'une surveillance de ces deux molécules. Une enquête officielle a donc été ouverte en avril 2017

pour évaluer le profil de tolérance de vémurafénib seul et de cobimétinib seul et en association avec vémurafénib. Cette enquête a été présentée pour la première fois au Comité Technique de Pharmacovigilance le 30/01/2018. A l'issue de cette présentation, l'ANSM a décidé de poursuivre le suivi sur les DRESS, les chocs anaphylactiques, les syndromes de Stevens-Johnson, les insuffisances cardiaques, les infarctus du myocarde, les myo-péricardites, les thrombopénies et les purpuras thrombopéniques. En parallèle, une lettre aux ophtalmologues a été diffusée en septembre 2018 pour les informer du risque d'atteinte ophtalmique et de sa prise en charge.

Les objectifs de la première enquête étaient de s'assurer qu'il n'existe aucun nouveau signal avec le vémurafénib seul et en association avec le cobimétinib, et avec le cobimétinib seul.

L'objectif principal de ce second suivi est de poursuivre l'évaluation du profil de sécurité des deux spécialités, ZELBORAF® et COTELLIC®, utilisées en monothérapie ou en association.

Les objectifs spécifiques sont de déterminer, pour chacun, des effets indésirables suivis depuis le 1er rapport d'enquête, l'existence ou non d'un signal qui sera évalué le cas échéant.

Matériels et méthode

Données du laboratoire (fournies et utilisées)

Format fiche CIOMS : 178 cas graves représentant 291 effets indésirables graves ont été reçus dont 77 cas d'intérêt. Format line listing : 217 cas non graves dont 16 cas d'intérêt.

Le rapporteur a travaillé sur la totalité des cas français fournis par le laboratoire Roche depuis le 01.01.2018 jusqu'au 30.06.2019 de chacun des produits utilisés seul et en association. Les données de la littérature ont été fournies sous forme de line listing. Le rapporteur a également interrogé la base nationale de pharmacovigilance pour chacun des produits sur la même période, tous SOC confondus. A partir des conclusions de l'enquête initiale, le rapporteur a extrait des cas dits d'intérêt afin de valider un signal ou pas.

Méthodologie de recherche dans la Base Nationale de Pharmacovigilance

Ce sont 109 cas au total qui ont été rapportés dont 90 cas graves. Ces 109 cas représentant 210 effets indésirables. Le rapporteur a identifié 85 doublons entre les cas BNPV et ceux envoyés par le laboratoire.

Méthodologie de recherche bibliographique

Recherche dans google scholar, Pubmed selon les mots clés sur les signaux d'intérêt :

- braf inhibitor vémurafénib "side effects", depuis 2018

- mek inhibitor cobimétinib "side effects", depuis 2018

Cas issus de la littérature par les données des laboratoires ROCHE.

Un poster retenu issu de la société française de pharmacologie et de thérapeutique de juin 2019 et intitulé : « Safety of BRAF and MEK inhibitors for treatment of metastatic melanoma : Disproportionality analysis in vigibase », M Rousset, ...M Molimard.

Définition des cas d'intérêt

Les cas définis par le résultat de l'enquête officielle de pharmacovigilance, présentée au CTPV du 30.01.2018, soit :

SOC Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

1. DRESS

2. Syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell/nécrolyse épidermique toxique

SOC Affections du système immunitaire :

3. Choc anaphylactique

SOC Affections hématologiques et du système lymphatique :

4. Thrombopénies dont PTI

SOC Affections cardiaques :

5. Infarctus du myocarde

6. Myocardite
7. Insuffisance cardiaque

Autres SOC :

8. Autre cas relevant d'un possible signal en cours ou clos
 - a. Syndrome de Guillain Barré
9. Hors AMM

Calcul des taux de notification

Nombre d'EI d'intérêt/Nombre de patients exposés sur la période du rapport) x 100

L'intervalle de confiance est celui d'une proportion calculée à 95% (approximation loi de poisson par loi normale).

Résultats

Pour le SOC « affections cutanées », les DRESS reçus et analysés ne permettent pas d'argumenter sur l'ajout de ce terme dans le RCP de COTELLIC®. Cependant une réévaluation de la fréquence de survenue pour vémurafénib est proposée. Pour les syndromes de STEVENS-JOHNSON, tous les cas surviennent avec l'association et ils sont listés dans le RCP de ZELBORAF.

Pour le SOC « affection du système immunitaire », choc anaphylactique : le seul cas rapporté n'est pas contributif pour une éventuelle réouverture du signal.

Pour le SOC « affections hématologiques », les thrombopénies doivent être analysées dans leur globalité et certainement ajoutées aux RCP des 2 produits.

Pour le SOC « affections cardiaques », une nouvelle analyse des cas doit être réalisée. Par la présence d'un mécanisme physiopathologique, des cas identifiés, ce SOC doit apparaître dans le RCP des deux produits afin d'informer clairement de la possibilité d'affections cardiaques.

Pour les autres signaux éventuels, le syndrome de Guillain-Barré doit faire l'objet d'un Drug Safety Report au niveau européen.

Analyse et conclusion du CRPV rapporteur

L'essentiel de ce second travail porte sur l'association des deux molécules dans l'indication mélanome métastatique. Toute la complexité d'analyse d'éventuels signaux de pharmacovigilance réside dans l'absence de données de sécurité analysées sur l'association de ces deux molécules. A l'échelle du laboratoire, les données de sécurité sont discutées pour chacun des produits, ce qui ne correspond pas à la vie réelle des produits dans leur indication principale.

En France, l'exposition reste faible et il est difficile, à l'échelle nationale, d'identifier de nouveaux risques pour cette association.

En parallèle, il est difficile de demander une modification du RCP de l'un des produits, si un effet indésirable est déjà connu pour le second de l'association.

C'est pour ces raisons, que le rapporteur demande la clôture de l'enquête.

Le CRPV rapporteur et son relecteur proposent :

- Une nouvelle évaluation des cas de DRESS enregistrés au niveau mondial pour obtenir une fréquence en vie réelle et ainsi modifier le RCP de vémurafénib en conséquence.
- Une revue des cas de thrombopénies pour un éventuel ajout dans le RCP des deux produits
- Au rapporteur européen de modifier les RCP afin que le SOC affection cardiaque apparaisse avec les termes : péricardite, insuffisance cardiaque, et cardiomyopathie, au regard des données des DSR, des mécanismes potentiels physiopathologiques
- Une revue des cas de SGB au niveau international
- Une revue des cas de « éruption cutanée toxique » évoquée dans l'analyse des PBRER. Entité nécessitant des précisions sur le plan sémiologique.

Discussion des membres du CSP

Un membre du CSP suggère de demander au laboratoire qui produit les deux molécules de mener des études nécessaires de phase IV, en « vraie vie ». Il souhaite également que l'on puisse obtenir des contributions des autres autorités compétentes de l'UE. Il s'interroge enfin sur le devenir des cas graves recensés « hors AMM » et qui sont apparus récemment.

Conclusions du CSP

Question posée : Renforcer l'information des deux produits

Votes

Nombre de votants	11
Nombre d'avis favorables	11
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0

Question posée : Demander une revue de données au laboratoire

Votes

Nombre de votants	11
Nombre d'avis favorables	11
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0

Question posée : Clore l'enquête nationale de pharmacovigilance existante et solliciter le CRPV sur une expertise adaptée aux problématiques identifiées

Votes

Nombre de votants	11
Nombre d'avis favorables	9
Nombre d'avis défavorables	1
Nombre d'abstention	1

Conclusions

Le CSP propose de clore de l'enquête actuelle nationale de pharmacovigilance de ZELBORAF® et COTELLIC® et d'ouvrir une nouvelle enquête officielle sur les problématiques et points d'intérêts identifiés dans l'enquête nationale : risques liés à l'utilisation hors AMM, poursuite du suivi des affections cardiaques, typologie et gravité des atteintes ophtalmiques après la DHPC, suivi des 2 molécules en association avec les anti PD1). Commentaires sur les principales problématiques rapportées dans ce dernier rapport dans le cadre des PSUSA de vémurafénib et cobimétinib.

Références documentaires

Nom du dossier : Enquête nationale de pharmacovigilance de la spécialité ARIMIDEX® (anastrozole)

Laboratoire	Roche
Direction produit concernée	Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles
Expert	CRPV de Brest

Présentation du dossier

Introduction

Présentations antérieures en Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV)	30 janvier 2018
Nom commercial	ARIMIDEX®
DCI	Anastrozole
Forme pharmaceutique et dosage	Comprimés 1 mg
Classe pharmacologique	Antinéoplasique, inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase
Indications	-Traitement du cancer du sein avancé à récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée -Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à récepteurs hormonaux positifs à un stade précoce chez la femme ménopausée -Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à récepteurs hormonaux positifs à un stade précoce chez la femme ménopausée ayant reçu un traitement adjuvant par le tamoxifène pendant 2 à 3 ans
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste I
Procédure d'enregistrement	Procédure de reconnaissance mutuelle
Titulaire d'AMM / Exploitant	ASTRAZENECA
Date d'obtention de l'AMM Européenne	27/12/1996 (nationale)
Date de commercialisation en France	27/02/2012 (reconnaissance mutuelle)

Contexte

Le 7 février 2017, une enquête relative à l'anastrozole a été ouverte suite au signalement de toxicités remettant potentiellement en cause le rapport bénéfice/risque de l'anastrozole.

Les résultats ont été présentés lors du CTPV du 30 janvier 2018.

Les objectifs de cette enquête étaient d'identifier et analyser d'éventuels nouveaux signaux à travers la détection automatisée du signal, et de faire un point sur les risques suspectés d'altérer la qualité de vie des patientes, notamment les risques neurologiques, psychiatriques, cognitifs et musculo-squelettiques.

A l'issue des discussions, il avait été décidé de proposer un suivi national en remplacement de l'enquête car aucun signal d'intérêt n'avait été identifié ni confirmé, en dehors de l'identification d'un risque de troubles tendineux.

L'objectif du suivi national est la surveillance du profil de risque de l'anastrozole : analyse des données de sécurité, en particulier des notifications graves et non graves enregistrées dans la BNPV depuis la fin de la période couvrant l'enquête, soit du 09/05/2017 au 31/08/2019 inclus.

Matériels et méthode

Sur la période du 09/05/2017 au 31/08/2019 :

- Extraction puis analyse des cas de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) : cas graves et non graves, enregistrés dans la base avec comme médicament suspect, ou en interaction Anastrozole.
- Analyse des Periodic Safety Update Reports (PSUR) pour la substance Anastrozole
- Calcul de l'exposition à partir des données de ventes fournies par l'ANSM.
- Détection automatisée du signal (DAS) sur les données de la BNPV, fournie par l'ANSM
- Recherche et analyse des données de la bibliographie (Sources Micromedex, Pubmed, Pneumotox)
- Recherche de signaux européens (EPITT)

Résultats

Données d'utilisation

Le nombre d'utilisatrices est relativement stable, de l'ordre de 60 000 patientes-années. Il est tout de même en légère augmentation passant d'environ 61 000 en 2016 à environ 65 000 en 2019, soit une augmentation de 6.5% en 3 ans. A noter que l'année 2019 devrait inclure les femmes qui poursuivent le traitement au-delà de 5 ans.

Comparaison du profil de risque entre les 2 périodes d'analyse

En comparant la répartition des cas enregistrés dans la BNPV par SOC (System Organ Class du dictionnaire MedDRA) entre la période précédente et la période actuelle, on note :

- Le SOC des « Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif » reste le plus important en termes de fréquence d'effets indésirables avec un taux de plus de 20%, comparable entre les 2 périodes.
- Le SOC « Affections de la peau et du tissu sous-cutané », en 2ème position dans l'enquête, est réduit de moitié avec moins de 10% des effets indésirables sur la période du suivi.
- Trois SOC ont une part augmentée : « Affections du système nerveux », « Affections gastrointestinales », « Affections psychiatriques ». Les affections du système nerveux arrivent en 2ème position et incluent notamment les cas d'accident vasculaire cérébral qui feront l'objet d'une analyse détaillée.

Analyse des cas de la BNPV sur la période 09/05/2017 - 31/08/2019

Caractéristiques des cas

Un total de 100 cas a été identifié, dont 53 graves (34 hospitalisations ou prolongations d'hospitalisation, 15 autres situations médicales graves, 4 incapacités, 1 mise en jeu du pronostic vital). On ne relève aucun cas d'issue fatale. Deux cas n'ont pas d'effet indésirable associé : il s'agit d'un défaut qualité et d'une erreur médicamenteuse.

Vingt-trois cas sont des notifications émanant de patientes dont 8 graves. Soixante-dix-sept cas sont des notifications émanant des professionnels de santé : 40 de médecins spécialistes, 24 de pharmaciens, 9 de médecins généralistes, 3 d'infirmières, 1 d'un autre professionnel de santé. Quarante-et-un cas sont confirmés médicalement.

L'âge est connu pour 99 patientes. L'âge médian des patientes est de 69 ans, avec un âge minimum de 42 ans et un âge maximum de 94 ans.

Aucune situation hors AMM n'a été identifiée, en particulier aucun cas en lien avec une prescription chez l'enfant.

Durée de traitement

Elle est inférieure ou égale à 5 ans dans la quasi-totalité des cas. Dans 7 cas, elle n'est pas renseignée. Le traitement a été pris pendant plus de 5 ans dans un seul cas. L'âge des patientes et la durée de traitement dans l'ensemble de ces observations sont en faveur d'une prescription conforme à l'AMM (femmes ménopausées, durée de traitement recommandée de 5 ans).

Arrêt de traitement

Dans 46% de l'ensemble des cas, le traitement par anastrozole a été arrêté. Concernant les affections musculo-squelettiques, on dénombre plus de 57% d'arrêts de traitement, taux comparable à ce qui avait été retrouvé dans l'enquête précédente (60%).

Risques musculo-squelettiques

Trente-trois observations ont au moins un effet codé dans le SOC « Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif » soit un tiers des observations : arthralgies/myalgies/raideur articulaire/douleurs musculo-squelettiques/crampes musculaires/douleurs dans les jambes/ douleurs dans les doigts (27 cas), tendinite (4 cas), myasthénie (2 cas).

Un cas succinct de polyarthrite inflammatoire a été identifié. Ce risque est actuellement listé en risque potentiel important, et les données du suivi ne permettent pas d'apporter de nouveaux éléments sur ce risque.

Concernant les myasthénies, il s'agit de 2 cas isolés pour lesquels l'imputabilité de l'anastrozole est douteuse. Ce signal n'est pas retenu.

Concernant les cas de tendinite / ténosynovite, quatre cas sont retrouvés sur la période. Ce risque est actuellement en cours de validation au niveau de l'EMA.

Les affections musculo-squelettiques (arthralgies, myalgies, raideurs articulaires, syndrome du canal carpien, doigt à ressaut) sont d'expression diverse et constituent le risque prépondérant associé à l'anastrozole. Ce risque attendu est mentionné dans le RCP avec le qualificatif de « très fréquent ».

Risque neuro-psychiatrique

Dix-neuf observations ont un effet appartenant au SOC « Affections du système nerveux » et/ou « Affections psychiatriques ». Parmi les effets indésirables rapportés sur la période, on note que les effets indésirables suivants ne sont pas listés dans le RCP : trouble amnésique / perte de mémoire / trouble cognitif / trouble de l'attention (n=4), Insomnie (n=3), troubles de l'humeur / dépression (n=3) et confusion mentale (n=1).

Parmi ces effets, seuls les paresthésies, les céphalées, la somnolence et les troubles sensoriels sont listés. Aucun effet psychiatrique n'est rapporté dans le RCP. Dans le RCP du letrozole, « dépression » et « anxiété, irritabilité » sont listés respectivement comme « fréquent » et « peu fréquent ».

En conclusion, il n'y a pas d'élément nouveau par rapport à l'enquête : la population cible de l'anastrozole (femmes d'un âge avancé et ménopausées) est à risque d'altération des fonctions cognitives. Dans l'état actuel des connaissances, aucun lien de causalité n'a pu être établi avec l'anastrozole. Il est proposé que ce risque continue d'être surveillé dans les prochains PSURs.

Risque cardiovasculaire

Concernant les Accidents vasculaires cérébraux, 7 cas d'AVC ischémique sont enregistrés dans la BNPV. Des facteurs de risque cardiovasculaires dans 5 cas sur 7 et l'âge moyen des patientes (75 ans) ne permettent pas de retenir le risque d'AVC ischémique comme un signal.

Concernant les cardiopathies et infarctus du myocarde, 2 cas sont rapportés mais ne sont pas en faveur d'un signal.

Les données de la littérature, les études cliniques et les notifications spontanées ne vont pas dans le sens d'une relation causale possible entre l'anastrozole et le risque cérébro-vasculaire. En conséquence, le laboratoire propose de poursuivre la surveillance de ce risque.

En conclusion, les données de la BNPV n'apportent pas d'argument supplémentaire en faveur d'un signal. A noter cependant que les termes « accident vasculaire cérébral » et « événements cardiaques ischémiques » figurent dans le RCP du letrozole.

Accidents thrombo-emboliques

Sept cas d'événements thrombo-emboliques sont retrouvés dans la BNPV pendant la période. Il est difficile d'évoquer un signal sur ces quelques cas, devant l'âge avancé des patientes et le facteur confondant possible de la pathologie cancéreuse.

D'après la DAS fournie par l'ANSM, l'embolie pulmonaire ressort comme le 3ème risque après les arthralgies et l'alopécie avec 24 cas enregistrées dans la BNPV. Les thromboses veineuses des membres sont dispersées dans 3 HLT différents et arrivent plus loin avec un total de 18 cas.

En conclusion, il n'y a pas d'argument pour retenir un signal sur les quelques cas enregistrés dans la BNPV. Idem sur les données de la littérature.

Affections cutanées

Seize cas sont enregistrés sur la période de ce suivi. Les effets non listés sont : psoriasis (2 cas), eczéma (1 cas), dermite lichénoïde (1 cas), syndrome de Sweet (1 cas), sécheresse cutanée (1 cas).

Les effets cutanés sont quantitativement en diminution par rapport à la période de l'enquête précédente. Absence de signal sur ces quelques cas.

Troubles gastro-intestinaux et hépato-biliaires

On retrouve les effets indésirables attendus. Les cinq autres cas concernent des problèmes d'intolérance digestive : douleurs abdominales, dyspepsie, trouble digestif, reflux gastro-intestinal. Quatre cas sont des troubles de la fonction hépatique, dont 2 cas pour lesquels il existe des co-suspects (traitement neuroleptique pour l'un, amoxicilline avec réintroduction positive pour l'autre). L'hépatotoxicité est rapportée dans le RCP.

Absence de signal.

Affections pulmonaires

Un cas de pneumopathie interstitielle est rapporté. La Réunion de Concertation Pluridisciplinaire des pneumopathies interstitielles diffuses conclut à une pneumopathie médicamenteuse à l'anastrozole. Le délai trop précoce n'est pas en faveur d'une pneumopathie post radique.

Il s'agit d'un cas isolé, bien documenté, de pneumopathie interstitielle d'hypersensibilité à l'anastrozole. Aucune publication ou rapport de cas similaire n'est retrouvé dans la littérature. En conséquence, nous ne retenons pas de signal, mais ce cas doit être gardé en mémoire.

Autres effets

Affections tumorales : un cas isolé d'adénocarcinome de l'endomètre diagnostiqué 5 ans après la fin d'un traitement par anastrozole pris pendant 5 ans, chez une femme de 67 ans ayant également bénéficié d'une radiochimiothérapie.

Affections hématologiques : un cas isolé de pancytopenie chez une patiente également traitée par cyclophosphamide, palbociclib et vindésine, tous pourvoyeurs de toxicité hématologique.

Infections : un cas-patient de maladie de Creutzfeld-Jacob et un cas d'endocardite infectieuse chez une patiente également traitée par paclitaxel, trastuzumab et pertuzumab.

Troubles du métabolisme : trois cas isolés : un cas de diabète, un cas d'hyperglycémie et un cas d'hypertriglycéridémie.

Affections rénales : un cas-patient d'incontinence rénale. Un cas isolé de glomérulopathie à dépôts mésangiaux IgA avec néphro-angiosclérose bénigne d'accompagnement chez une patiente traitée par anastrozole depuis 8 mois, KENZEN depuis 2 ans, LYRICA et ésoméprazole. Relais de l'anastrozole par tamoxifène.

Affections oculaires : un cas de décollement postérieur du corps vitré d'évolution inconnue (4 médicaments co-suspects). Un cas-patient d'œil rouge douloureux. Un cas très succinct d'hématome spontané de la paupière.

Troubles généraux : Les effets rapportés sont des douleurs parfois généralisées, douleurs des extrémités, sensation de brûlure, asthénie.

Résultats et discussion

Le risque musculo-squelettique reste prépondérant sur la période du suivi national. Il s'agit d'un risque bien documenté, rapporté dans le RCP. Il contribue à altérer la qualité de vie des patientes et à les inciter à arrêter le traitement.

Suite à un commentaire de la France et après avis du rapporteur, les tendinopathies/ténosynovites seront analysées dans le prochain PSUR.

A noter que le risque d'ostéoporose et de fracture osseuse, discuté dans un article de la littérature s'appuyant sur une base pharmacologique, n'est pas retrouvé dans l'analyse des cas de la BNPV.

Les effets neurocognitifs sont toujours présents mais quantitativement faibles avec 17 cas en cumulatif. L'âge avancé des patientes (proche de 70 ans) associé à la maladie cancéreuse, est un facteur confondant notoire. Ce risque neuro-psycho-cognitif reste débattu dans la littérature.

Sur la période du suivi, le risque cardiovasculaire émerge à travers quelques cas de la BNPV.

Pour autant, il n'est pas accompagné d'argument pharmacologique dans la littérature et ne peut être envisagé comme signal devant les facteurs prédisposants associés (âge, facteurs de risque cardiovasculaires) dans les cas analysés.

Le risque thromboembolique apparaît également, mais n'est pas étayé par une littérature récente. A noter que ce risque est bien identifié avec le tamoxifène et pharmacologiquement plausible.

Conclusion du CRPV

Absence de nouveau signal clairement identifié dans ce suivi national d'un peu plus de 2 ans et qui fait suite à une enquête portant sur certains risques en particulier (risques auto-immun, tumoral, neurocognitif, locomoteur).

Proposition d'arrêt du suivi national.

Discussion en CSP

Un membre du CSP propose d'attirer l'attention des prescripteurs pour que l'activité physique souvent recommandée pour améliorer la santé des personnes vivant avec un cancer, peuvent avoir des risques majorés de tendinopathies et affections musculo squelettiques avec la prise de ce médicament.

Un autre membre remarque qu'il n'y a pas d'amélioration de la survie globale avec ce produit. Il demande à ce que le rapport Bénéfice/Risque soit revu en fonction du pronostic des patients. Selon lui, le rapport B/R est négatif pour les personnes ayant un bon pronostic en raison des effets indésirables musculosquelettiques notamment, et un rapport B/R positif pour les personnes ayant un risque de récurrence. Le rapport B/R serait à évaluer en fonction des patients en situation intermédiaire.

Conclusions du CSP

Question posée : Clore le suivi national de pharmacovigilance

Votes

Nombre de votants	11
Nombre d'avis favorables	7
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	4

Conclusions

Le CSP propose de clore le suivi.

Références documentaires

Rapport du CRPV

Nom du dossier : Enquête nationale de pharmacovigilance des spécialités contenant de la lévothyroxine

Laboratoire	Genévrier, Sanofi, Merck, Serb, Uni-Pharma
Direction produit concernée	Direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, orl, allergologie
Expert	CRPV de Lyon

Présentation du dossier

Cette partie du CSP a été modérée par la Directrice générale adjointe chargée des opérations de l'ANSM.

Introduction

Les cas graves hors "autre situation médicale grave" mentionnés dans ce compte-rendu sont des cas graves d'effets indésirables dont le critère de gravité peut être un décès, une mise en jeu du pronostic vital, une incapacité ou invalidité permanente, une anomalie ou malformation congénitale, ou bien une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation.

Présentations antérieures en Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV)	10/2017 : LEVOTHYROX® ancienne et nouvelle formule 01/2018 : LEVOTHYROX® ancienne et nouvelle formule 07/2018 : LEVOTHYROX® ancienne et nouvelle formule, et alternatives (EUTHYRAL®, EUTHYROX®, L-THYROXINE SERB®, L-THYROXIN HENNING®, THYROFIX®)
Classe pharmacologique	H03AA (Hormones Thyroïdiennes)
Indications	Hypothyroïdie
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste II
Procédure d'enregistrement	Nationale et/ou européenne (procédure de reconnaissance mutuelle / décentralisée) selon la spécialité

Nom Commercial (DCI)	Forme Pharmaceutique	Excipients à effet notable	Date AMM en France	Titulaire AMM
EUTHYRAL® (Lévothyroxine et liothyronine)	Comprimé sécable LT4 100 µg+LT3 20µg	Lactose	18/11/1997	Merck Santé
EUTHYROX® (Lévothyroxine)	Comprimé sécable 25 à 125 µg	Lactose	Pas d'AMM Allemagne puis Russie (autorisation importation)	Merck Santé
LEVOTHYROX® AF (ancienne formulation) (Lévothyroxine)	Comprimé sécable 25 à 200 µg	Lactose	02/06/1980 (cp à 50µg)*	Merck Santé
LEVOTHYROX® NF (nouvelle formulation) (Lévothyroxine)	Comprimé sécable 25 à 200 µg	Mannitol	27/09/2016	Merck Santé
L-THYROXINE SERB® (Lévothyroxine)	Solution buvable en goutte 150 µg/mL	Alcool Huile de ricin hydrogénée Propylène glycol	08/02/1982	Serb

L-THYROXIN HENNING® (Lévothyroxine)	Comprimé sécable 25 µg à 200 µg	Huile de ricin hydrogénée	25/01/2018	Sanofi Aventis
THYROFIX® (Lévothyroxine)	Comprimé non sécable 25-50-75 et 100 µg	Néant	20/09/2017	Uni- Pharma
TCAPS*** (Lévothyroxine)	Capsule molle 13 à 200 µg	Glycérol	13/02/2018	Genevrier

Une enquête de pharmacovigilance a été ouverte en mars 2017 pour surveiller le profil de sécurité lié au changement de formule du Lévothyrox®, notamment les potentielles perturbations de l'équilibre thyroïdien. Les résultats ont été présentés au Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) d'octobre 2017 puis en janvier, mai et juillet 2018. L'analyse des données n'avait pas permis d'identifier de nouveaux signaux de pharmacovigilance ou des patients à risque, ni de proposer d'hypothèse à la survenue de ces effets. En parallèle, une enquête portant sur les autres spécialités à base de lévothyroxine (Euthyral®, Euthyrox®, L-Thyroxin Henning®, L-Thyroxine Serb®, Thyrofix®), ouverte en novembre 2017 avec les mêmes objectifs et présentée au CTPV en janvier et juillet 2018, aboutissait aux mêmes conclusions. A l'issue du CTPV de juillet 2018, il a été proposé de poursuivre la surveillance des médicaments à base de lévothyroxine dans le cadre d'un programme de pharmacovigilance adapté, intégrant la détection automatisée de signal, l'analyse des cas marquants, et la présentation régulière en Comité Scientifique Permanent. Ce suivi devait limiter l'analyse aux cas graves hors "autre situation médicale grave" notifiés en France depuis la fin de la précédente enquête.

Etant donné les nombreux échanges avec plusieurs parties prenantes du suivi de la lévothyroxine au niveau national, les instances et associations suivantes, non membres du CSP, ont été invitées à participer à la présentation des données et à la discussion (membres présents*) :

- Instances nationales
 - Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (CNOP)
 - Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM)
 - Collège de la Médecine Générale (CMG)
 - Société Française d'Endocrinologie (SFE)*
 - Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM)*
 - Haute Autorité de Santé (HAS)*
- Associations de patients
 - AFMT (Association Française des Malades de la Thyroïde)*
 - UPGCS (Union pour la Prévention et la Gestion des Crises Sanitaires)*
 - VST (Vivre Sans Thyroïde)*
 - France Asso Santé.

Après appel à candidature, l'analyse des données de l'enquête a été confiée fin 2018 au CRPV de Lyon. Thierry Vial, responsable du CRPV de Lyon et rapporteur de cette enquête participe également aux travaux de l'ANSM au sein de la cellule « grossesse » depuis janvier 2019 en tant que conseiller médical.

Matériels et méthode

Les données des laboratoires et de la BNPV ont été transmises pour tous les cas graves hors "autre situation médicale grave" sur la période du 16/04/2018 au 31/08/2019 pour LEVOTHYROX® NF et du 01/04/2018 au 31/08/2019 pour les autres spécialités à base de lévothyroxine ; ces périodes ont ensuite été étendues jusqu'au 31/12/2019. Les chiffres de vente et une estimation de l'exposition en France ont été communiqués par les laboratoires. L'ANSM a fourni les résultats d'une analyse de détection automatisée du signal, les données de la littérature et les cas marquants. Les cas graves ont fait l'objet d'une analyse individuelle. Les effets indésirables (EI) codés ont été pris en compte individuellement pour l'analyse par classe organe (SOC) puis regroupés en syndrome pour l'analyse clinique. Autant que possible, les données de cette enquête ont été comparées aux précédentes, particulièrement pour la nature des EI, les cas de suicidalité et les décès.

Résultats

Sur la période de 16,5 mois de cette enquête, les données de ventes montrent une exposition majoritaire au LEVOTHYROX® (environ 72%), puis la L-THYROXIN HENNING® (21%) et l'EUTHYROX (5%). Cette répartition est cohérente avec la mise à disposition progressive d'autres spécialités depuis octobre 2017, brisant la situation quasi monopolistique de LEVOTHYROX® en France. Au total, 295 notifications ont été reçues pour l'ensemble des spécialités, dont 103 exclues (suivis de cas déjà déclarés, cas non informatifs ou non attribuable à la lévothyroxine). Les cas retenus concernent très majoritairement le LEVOTHYROX® (173 cas), puis la L-THYROXIN HENNING® (12 cas), l'EUTHYROX® (3 cas), l'EUTHYRAL® (2 cas), TCAPS® (1 cas) et THYROFIX® (1 cas). Pour le LEVOTHYROX®, le type de critère de gravité est majoritairement l'hospitalisation. Pour le LEVOTHYROX® (168 cas d'EI graves [EIG] et 5 cas d'exposition au cours de la grossesse), le nombre de notifications diminue au cours du temps pour atteindre moins de 10 cas par mois au 1er semestre 2019. En prenant en compte uniquement les cas d'EIG notifiés aux CRPV et un taux mensuel moyen de notification, cette diminution est de 90% par rapport aux 3 enquêtes précédentes (87 cas notifiés aux CRPV sur la période actuelle de 16,5 mois vs. 651 sur les périodes antérieures de 12,5 mois). Sur ces mêmes critères, on note pour l'enquête actuelle une proportion un peu plus importante de *décès* (10,3% vs. 3,1%), moins importante d'*incapacité/invalidité* (11,5% vs. 26,1%), et équivalente d'*hospitalisation* (72,4% vs. 68,2%) ou de *mise en jeu du pronostic vital* (5,7% vs 2,6%). Les 168 cas graves hors grossesse totalisent 908 EI. Les SOC les plus représentés sont : *Troubles généraux et anomalies au site d'administration* (19,8% des EI), *Affections du système nerveux* (19,1%) et *Affections psychiatriques* (15,3%). Cette répartition est superposable aux résultats de l'enquête précédente. De même, pour les cas graves notifiés aux CRPV, les EI les plus fréquemment codés sont identiques : *asthénie, malaise* (9,8% vs. 12%), *céphalée, migraine, trouble de l'attention* (6% vs 7%), *dépression et insomnie* (5,2% vs.5%), *vertiges* (4,6% vs. 6%), *nausée et diarrhée* (4,1% vs. 4%), *contracture musculaire, arthralgie, myalgie* (3,6% vs 7%), *alopécie et hyperhydrose* (3,3% vs. 4%). Les données sur la TSH, interprétables dans 30 cas, retrouvent une TSH normale (18 cas), diminuée (5 cas), augmentée (4 cas) ou inchangée (3 cas) après la substitution. Un « switch » vers une autre formulation de lévothyroxine a été réalisé chez 75 patients. Pour les 49 patients correctement évaluables, l'évolution s'est traduite par une guérison ou une amélioration (39 cas) ou la persistance des signes (10 cas). Quinze décès ont été notifiés, dont 4 par suicide. Pour 13 de ces cas, les données sont trop peu informatives pour évaluer le rôle du LEVOTHYROX® ou ne sont pas en faveur de son implication en raison d'une autre cause plus probable ou d'une survenue à distance de l'arrêt du traitement. Les deux derniers cas sont des suicides pour lesquels la responsabilité du LEVOTHYROX® peut être discutée en notant toutefois un délai a priori non évocateur en raison d'un traitement initié probablement plusieurs mois auparavant. Enfin, 12 cas d'idées suicidaires ou de tentatives de suicide ont été notifiés, avec la notion d'antécédents psychiatriques ou de facteurs favorisants chez 9 patients. Pour les alternatives, 19 des 22 cas reçus ont été retenus. Ils impliquent essentiellement la L-THYROXIN HENNING® (55% des cas) et l'EUTHYROX® (23% des cas), avec des EI majoritairement neurologiques ou psychiatriques, ou des symptômes généraux. Bien que le très faible nombre d'EI graves rapportés dans cette enquête ne permette pas de comparaison appropriée avec l'enquête précédente, ils sont de même nature et avec une répartition proche. A été notifié un seul cas de décès impliquant la L-THYROXIN HENNING®

Conclusion du CRPV

En prenant en compte le taux moyen mensuel de notification, cette nouvelle enquête confirme une diminution considérable de la notification des cas graves hors "autre situation médicale grave" pour le LEVOTHYROX® par rapport à l'enquête précédente (-90%), particulièrement nette au 1er semestre 2019 (moins de 10 cas/mois). Elle est de l'ordre de 67% pour les autres spécialités. Ce constat, ainsi que la présence de symptômes de nature et de distribution superposables à ceux décrits lors des présentations précédentes et l'absence de signaux émergents, conduisent le rapporteur à proposer d'interrompre ce suivi qui ne semble plus approprié et de concentrer la surveillance sur l'analyse des cas marquants.

Discussion

En préambule il a été souligné que l'enquête présentée ne fait référence qu'aux cas graves, hors « autre situation médicale grave ». La comparaison des résultats par rapport aux précédentes enquêtes, qui

incluaient les cas graves et non graves a été effectuée sur ces seuls cas graves et met en évidence une diminution de leur notification.

Une précision a été demandé sur le nombre total de cas (graves et non graves) enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) au global et avec la lévothyroxine (dont Levothyrox NF). Ce nombre est de 36119 cas dont 34128 cas depuis mars 2017.

Concernant les effets indésirables survenant après substitution par une autre spécialité à base de lévothyroxine, il a été soulevé que des cas pouvaient survenir à distance du switch (plusieurs mois après). Par ailleurs, dans les 37 cas où le LEVOTHYROX® NF a été poursuivi, une guérison ou une nette amélioration des signes a été constatée dans 37,8% des cas vs 52% en cas de switch, même si le recul est souvent insuffisant pour juger de l'évolution à distance. Les effets rapportés très précocement à la suite d'une substitution (dans les 3-4 jours) sont devenus minoritaires et sont plus rarement attribués à une dysthyroïdie, qui n'aura pas eu le temps d'avoir lieu.

Il a été souligné par l'ANSM que la diversité de l'offre thérapeutique des spécialités à base de lévothyroxine, amenée dès octobre 2017 doit faciliter, auprès des médecins, la substitution, qui peut être souhaitée en cas de survenue d'effet indésirable rencontré avec une spécialité donnée. L'ANSM a rappelé l'existence des recommandations de la HAS sur les dysthyroïdies.

Il a été rappelé que les valeurs de TSH sont rarement renseignées et ont été analysées de façon factuelle dans le cadre de l'enquête. Les biais de notification par la médiatisation et la création du portail gouvernemental de signalement des événements sanitaires indésirables ont également été évoqués, même s'ils ne remettent pas en cause une augmentation réelle du nombre de cas déclarés et la diminution constatée du taux de notification dans cette enquête (rapporté à environ 10 cas/mois actuellement pour ces EI graves).

Aucune hypothèse (impuretés, excipients, méthodes de dosage...) n'a été retenue pour expliquer à ce jour la survenue de ces EI.

Si la décision unanime du CSP de continuer le suivi des cas notifiés en pharmacovigilance avec la lévothyroxine a bien été entendue, un suivi traditionnel de cette enquête de pharmacovigilance ne permettrait cependant pas d'apporter des éléments nouveaux, étant donné toutes les analyses déjà effectuées (4^{ème} présentation et étude de pharmaco épidémiologie déjà réalisée par le GIS-EPIPHARE [2]). Il a été rappelé que les résultats de cette dernière étude, menée sur plus de 2 millions de patients, n'avait notamment pas mis en évidence d'augmentation spécifique de survenue d'hospitalisation ni de décès.

Des membres du CSP faisant partie du réseau des CRPV ont signalé des publications récentes sur la lévothyroxine [3] [4] [5]. Ils ont également fait remonter des difficultés qu'ils peuvent rencontrer pour le codage dans la BNPV des cas rapportés. Bien que celui-ci soit toujours réalisé dans le respect de la déclaration initiale et quelle que soit la nature du déclarant (patient ou professionnel de santé), le manque d'informations peut s'avérer problématique pour comprendre la survenue d'un EI et appréhender la conduite à tenir. Il a été souligné l'importance que les cas rapportés soient le mieux renseignés dans la mesure du possible, notamment concernant l'historique médicamenteux, et de l'aide que peuvent apporter les associations de patients sur ce point pour les cas déclarés par les patients. La mention d'un contact médical est une aide également importante pour améliorer l'informativité des cas.

Un membre du CSP souligne à nouveau l'importance et la nécessité de retravailler les formulaires de déclarations des EI de pharmacovigilance faits par les professionnels ou les usagers afin que les données recueillies par les CRPV soient plus pertinentes pour être exploitées. Un autre membre souhaite préciser qu'il n'est plus question d'effet nocebo.

Malgré la diminution observée des notifications, l'ANSM a soulevé qu'une possible augmentation du nombre de signalements était à prévoir au moment de la fin des importations d'EUTHYROX® prévue à ce jour en septembre 2020, traitement pris au moment du CSP par environ 120 000 patients. Une analyse régulière des cas marquants de pharmacovigilance et un suivi rapproché des patients pour s'adapter aux événements en lien avec l'arrêt de la mise à disposition d'EUTHYROX® seront effectués.

Enfin, il a été souligné, lors d'une discussion générale sur la problématique des substitutions en cas de médicaments à marge thérapeutique étroite, que la lévothyroxine est désormais considérée comme une substance active non substituable par arrêté ministériel du 12/11/2019 [6] en raison des aléas possibles pouvant survenir au décours de la substitution dont de potentiels désordres thyroïdiens.

Conclusions du CSP

A l'issue du CSP, il a été proposé de poursuivre la surveillance des médicaments à base de lévothyroxine dans le cadre d'un programme de pharmacovigilance adapté intégrant une analyse qualitative et quantitative dont l'analyse des cas marquants et le suivi des notifications et consommations. Le potentiel afflux de signalements à l'automne prochain lors de la fin de la mise à disposition d'EUTHYROX® pour environ 120 000 patients sera anticipé à l'aide des différentes parties prenantes (CRPV, communications ANSM, associations de professionnels de santé et associations de patients). Ce suivi pourra voir la mise en place de nouveaux outils afin de faciliter le recueil et l'analyse des EI rapportés.

Références documentaires

Rapport du CRPV rapporteur

[1] [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Levothyrox-et-medicaments-a-base-de-levothyroxine/A-quoi-servent-les-medicaments-contenant-de-la-levothyroxine/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Levothyrox-et-medicaments-a-base-de-levothyroxine/A-quoi-servent-les-medicaments-contenant-de-la-levothyroxine/(offset)/0)

[2] <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Levothyrox-et-medicaments-a-base-de-levothyroxine-Rapport-final-de-l-etude-de-pharmaco-epidemiologie-a-partir-des-donnees-du-Systeme-National-des-Donnees-de-Sante-SNDS-Point-d-Information>

[3] Mouly, Stéphane, et al. "The French Levothyrox® crisis: We did the best we could but..." *Thérapie* 74.3 (2019): 431.

[4] Khouri, Charles, et al. "Impact of the "French Levothyrox crisis" on signal detection in the World Health Organization pharmacovigilance database." *Pharmacoepidemiology and drug safety* 27.12 (2018): 1427-1428.

[5] Viard, Delphine, et al. "Spontaneous adverse event notifications by patients subsequent to the marketing of a new formulation of Levothyrox® amidst a drug media crisis: atypical profile as compared with other drugs." *Fundamental & clinical pharmacology* 33.4 (2019) : 463-470.

[6] **Arrêté du 12 novembre 2019 précisant, en application de l'article L. 5125-23 du code de la santé publique, les situations médicales dans lesquelles peut être exclue la substitution à la spécialité prescrite d'une spécialité du même groupe générique**
(<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000039393124&categorieLien=id>)

Nom du dossier : Suivi national de pharmacovigilance des spécialités BYDUREON® (exenatide), TRULICITY® (dulaglutide) et XULTROPHY® (liraglutide)

Laboratoire	Astrazeneca, Lilly et Novonordisk
Direction produit concernée	Direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, orl, allergologie
Expert	CRPV de Limoges et CRPV de Montpellier

Présentation du dossier

Introduction

Le CRPV de Montpellier et celui de Limoges ont présenté conjointement les suivis nationaux concernant 3 spécialités incrélinomimétiques indiqués dans le traitement du diabète de type 2, en monothérapie ou en association, et actuellement commercialisés en France : le dulaglutide (TRULICITY®), l'exenatide à libération prolongée (BYDUREON®) et le liraglutide en association avec l'insuline degludec (XULTOPHY®).

TRULICITY®

Présentations antérieures en Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV)	Oui
Nom commercial	TRULICITY®
DCI	Dulaglutide
Forme pharmaceutique et dosage	Solution injectable (0,5 mL). Stylo prérempli. Dosage à 0,75 mg ou 1,5 mg
Classe pharmacologique	Médicaments utilisés dans le traitement du diabète, autres médicaments hypoglycémisants, à l'exclusion des insulines (Code ATC : A10BX14)
Indications	Diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie en : <ul style="list-style-type: none"> • monothérapie quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications • en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste I
Procédure d'enregistrement	Procédure centralisée
Titulaire d'AMM / Exploitant	Eli Lilly
Date d'obtention de l'AMM Européenne	21 novembre 2014
Date de commercialisation en France	18 janvier 2016

Contexte

Le dulaglutide est un agoniste du récepteur du Glucagon-like-peptide-1 (GLP-1), indiqué dans le traitement du diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie en monothérapie ou en

association. Il est commercialisé en France depuis le 18 janvier 2016. En complément du plan de gestion de risque européen, un suivi national renforcé de pharmacovigilance a été instauré à la demande de l'ANSM.

Le présent rapport évalue le profil de sécurité national du dulaglutide à partir des effets indésirables graves rapportés entre le 31 mars 2017 et le 31 mars 2019 et dans leur totalité depuis le début du suivi (18 janvier 2016).

Matériels et méthode

Le suivi comprend l'analyse de l'ensemble des cas graves envoyés par le laboratoire titulaire de l'AMM (Eli Lilly) et les cas graves enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV). Le présent rapport évalue les effets indésirables rapportés avec le dulaglutide entre le 31 mars 2017 et le 31 mars 2019 (2^{ème} période de suivi) et fait la synthèse des effets indésirables rapportés depuis le début du suivi (18 janvier 2016). Les calculs d'incidence de notification ont été réalisés à partir des données d'exposition fournies par la firme en unités dispensées.

Résultats

Les ventes de TRULICITY® sont en nette progression depuis la dernière présentation du suivi en 2017.

Entre le 31 mars 2017 et le 31 mars 2019 (deuxième période de suivi), 175 cas graves concernant le dulaglutide ont été rapportés, correspondant à 349 effets indésirables graves. L'analyse a porté sur l'ensemble des cas graves rapportés depuis le début du suivi, soit 276 cas graves pour 594 effets indésirables graves. Les patients avaient une moyenne d'âge de 61 ans [29-91] et le ratio hommes/femmes était de 1,03. Les SOC les plus représentés parmi les effets graves étaient, par ordre décroissant, les troubles gastro-intestinaux (n=218, 36,7%), les troubles du métabolisme et de la nutrition (n=61, 10,3%), les investigations (n=51, 8,6%), les atteintes rénales (n=38, 6,4%), les troubles généraux et anomalies au site d'administration (n=36, 6,1%), les effets cardiaques (n=31, 5,2%), les atteintes du système nerveux (n=28, 4,7%), les néoplasies (n=25, 4,2%).

Discussion & conclusion du CRPV

Le CRPV en charge de ce dossier demande en accord avec le CRPV relecteur :

- Ajout en 4.4 : précautions d'emploi recommandant une vigilance accrue et un suivi renforcé en cas d'antécédents d'affections biliaires et pancréatiques (en effet, les effets hépatobiliaires sont listés en rubrique 4.4 et 4.8, mais aucune mention sur les antécédents n'est précisée), et chez les patients ayant une fonction rénale < 50 ml/min.
- Ajout en 4.8 : augmentation des transaminases, insuffisance rénale car seule la déshydratation est listée (comme pour les autres analogues du GLP-1), ischémie gastro-intestinale.

La question des néoplasies pancréatiques (voire biliopancréatiques) reste en suspens étant donné les études contradictoires et leur évaluation doit se poursuivre.

Le suivi de ce dernier analogue GLP-1 mis sur le marché en France, associé à une forte exposition, doit continuer pour détecter d'éventuelles spécificités, en termes de type d'effets spécifiques au dulaglutide et/ou d'effets classe.

BYDUREON®

Nom commercial	BYDUREON®
DCI	Exénatide LP
Forme pharmaceutique et dosage	Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en stylo pré-rempli. Dosage à 2 mg.
Classe pharmacologique	Médicaments utilisés dans le diabète, autres médicaments réduisant le glucose sanguin, excluant les insulines, code ATC : A10BX04

Indications	Chez le diabétique de type 2 en association : - à la metformine - aux sulfamides hypoglycémiant - aux thiazolidinediones - à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant - à la metformine et une thiazolidinedione chez les adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste I
Procédure d'enregistrement	Procédure centralisée
Titulaire d'AMM / Exploitant	Astra Zeneca
Date d'obtention de l'AMM Européenne	17 juin 2011
Date de commercialisation en France	01 juin 2015

Contexte

L'exénatide LI est un agoniste du récepteur du Glucagon-like-peptide-1 (GLP-1) indiqué dans le traitement du diabète de type 2 pour le contrôle de la glycémie. La forme à action rapide (injection journalière) (BYETTA®) est commercialisée en France depuis le 3 avril 2008.

Depuis 2015, une forme LP/QW est commercialisée en France avec une injection par semaine. En aout 2018, une AMM a été délivrée par l'EMA pour une forme en suspension huileuse (exénatide EQWS) non commercialisée en France à ce jour. En complément du Plan de Gestion de Risque européen, un suivi national renforcé de pharmacovigilance a été instauré à la demande de l'ANSM en 03/2008.

Matériels et méthode

Le suivi de BYDUREON® comprend l'analyse de l'ensemble des cas graves envoyés par les laboratoires titulaires de l'AMM (Lilly jusqu'en 2013, BMS de 2013 à 2014 puis Astra Zeneca à compter de 2014) et les cas graves enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV). Le présent rapport évalue les effets indésirables rapportés avec l'exénatide LP entre le 1^{er} juin 2015 et le 31 mars 2019 (période considérée). Les calculs d'incidence de notification ont été réalisés à partir des données d'exposition fournies par la firme Astra Zeneca.

Résultats

L'analyse a porté sur 161 cas graves. Les patients avaient une moyenne d'âge de 59,8 ans [0-93] et le ratio hommes/femmes était de 0,91. Trois décès ont été rapportés pendant le suivi dont l'un d'un cancer pancréatique pendant la période de suivi 2017-2019. Parmi les EI graves les plus fréquemment rapportés, figurent les troubles gastro-intestinaux, les pancréatites, les insuffisances rénales, les affections cutanées (très nombreux cas de problèmes cutanés localisés aux points d'injection), les néoplasies.

Discussion & conclusion du CRPV

De l'analyse de la dernière période (mars 2017 – mars 2019), il ressort une baisse drastique de la notification spontanée en France à la suite des changements de titulaires d'AMM. Cette diminution du nombre de notifications est corrélée à une forte diminution des chiffres de vente depuis le dernier suivi. Le faible nombre de dossiers recueillis pendant cette période par rapport à l'ensemble du suivi ne modifie pas l'évaluation de ce dossier. Il est retrouvé dans ce rapport les effets indésirables d'intérêt soulignés depuis le début du suivi (pancréatites, cancers digestifs, anomalies thyroïdiennes, effets rénaux, effets hépatobiliaires, perte de poids, effets au point d'injection, manifestations d'hypersensibilité, effets cutanés et effets digestifs à type d'obstruction intestinale, ...).

A part les points soulignés qui devraient être pris en compte dans l'évaluation de ce dossier, soit l'ajout des effets hépatiques en 4.8, et des précautions d'emploi recommandant une vigilance accrue et un suivi renforcé pour les patients ayant des antécédents bilio-pancréatiques, aucun autre signal n'est mis en évidence dans cette dernière période de suivi (2017-2019).

L'exénatide LI (BYETTA®) est commercialisé depuis 11 ans et le suivi pour exénatide LP ou QW (BYDUREON®) est mis en place depuis presque 5 ans. Une nouvelle forme « suspension huileuse » (exénatide EQWS) a une AMM européenne depuis fin 2018 mais n'est pas commercialisée en France. D'autres analogues GLP-1 sont arrivés sur le marché et l'exénatide QW a vu ses ventes diminuer. La très faible notification des effets indésirables essentiellement via les CRPV en 2018 et 2019 impose un arrêt du suivi, la plupart des questions posées devant être tranchées par d'autres méthodologies.

Le rapporteur demande donc l'arrêt du suivi de l'exénatide QW. La question restante est de savoir si la nouvelle forme EQWS doit faire l'objet d'un suivi particulier ou d'une surveillance via la pharmacovigilance de routine dont la remontée de signaux via des cas marquants s'il y a lieu. Quoiqu'il en soit, une information des prescripteurs devra être faite lors de l'arrivée de cette nouvelle forme.

XULTOPHY

Nom commercial	XULTOPHY®
DCI	Insuline degludec / liraglutide
Forme pharmaceutique et dosage	Solution injectable SC à 100 unités/ml d'insuline dégludec et 3,6 mg/ml de liraglutide Stylo prérempli multidose de 3 ml, boîte de 5
Classe pharmacologique	Antidiabétique, insuline et analogue du GLP-1
Indications	Traitement du diabète de type 2 de l'adulte insuffisamment contrôlé pour améliorer le contrôle glycémique en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique en association avec d'autres médicaments par voie orale destinés au traitement du diabète.
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste I
Procédure d'enregistrement	Procédure centralisée
Titulaire d'AMM / Exploitant	NovoNordisk
Date d'obtention de l'AMM Européenne	18/09/2014
Date de commercialisation en France	09/09/2016

Contexte

XULTOPHY® est une solution injectable composée de 100 unités/ml d'insuline dégludec et de 3,6 mg/ml de liraglutide (peptide analogue au glucagon-1 humain ou GLP-1). Ce médicament est commercialisé en France depuis le 9 septembre 2016 dans l'indication chez l'adulte du traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé pour améliorer le contrôle glycémique en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique en association avec d'autres médicaments par voie orale destinés au traitement du diabète. Ce médicament bénéficie d'un suivi national de pharmacovigilance depuis sa commercialisation. Le premier rapport (12/12/2017) portait sur 5 cas rapportés (11 effets) sur la période du 9 septembre 2016 au 31 mars 2017; aucun élément nouveau n'avait été mis en évidence dans ce premier suivi.

Matériels et méthode

Ce rapport correspond à la 2^{ème} période d'analyse entre le 1er avril 2017 et le 31 mars 2019. Il porte sur l'analyse de l'ensemble des cas graves et les cas de pancréatites graves et non graves, colligés par le laboratoire et dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV). Les calculs d'incidence de notification ont été réalisés à partir des données d'exposition fournies par la firme et l'ANSM. Une analyse des PSURs et de la littérature sur cette période de suivi a été également réalisée.

Résultats

Entre le 1er avril 2017 et le 31 mars 2019, 27 observations graves correspondant à 59 effets indésirables ont été analysées (taux de notification de 0,2%). Il n'y a eu aucun décès. Un tiers des effets rapportés au cours de ce suivi appartient au SOC « troubles gastro-intestinaux » et étaient attendus avec le liraglutide, dont 11 pancréatites et 4 cancers pancréatiques. Un cas d'insuffisance rénale consécutive à une déshydratation liée aux vomissements et 2 cas d'acidose lactique avec insuffisance rénale sous metformine sont rapportés chez des patients âgés récemment mis sous XULTOPHY®. Deux cas de mésusage sont relevés : l'un dans le diabète de type 1 avec perte de poids et l'autre dans le cadre d'une tentative d'autolyse.

Discussion et conclusion du CRPV

Aucun évènement inattendu grave n'a été signalé au cours de cette deuxième période de suivi de 2 ans. En l'état actuel, les risques semblent bien identifiés. Les nouveaux signaux évalués au niveau européen, les maladies aiguës dues aux calculs biliaires et l'acidocétose diabétique, n'ont pas montré de sur-risque avec le XULTOPHY® ; ces signaux sont maintenant clos. Les études épidémiologiques indiquent pour l'instant une absence d'augmentation du risque de cancers de tout type.

Le rapporteur propose néanmoins :

- une harmonisation des RCP entre les spécialités à base de liraglutide (XULTOPHY® et VICTOZA®) en rubrique 4.8 au niveau du SOC « atteintes du rein et des voies urinaires » avec l'ajout des effets « insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë ».
- Une mention à la rubrique 4.4 « mises en garde et précautions d'emploi » sur le risque d'acidose lactique associée à la metformine pourrait être ajoutée afin de renforcer la surveillance de la fonction rénale, en particulier chez le sujet âgé (lorsque XULTOPHY® est associé à la metformine).

Discussion et conclusions du CSP

Le CSP a confirmé l'effet de classe concernant les pancréatites, et notamment la nécessité d'harmoniser les rubriques 4.4 en implémentant la notion de prudence en cas d'antécédent de pancréatite, qui n'est pas toujours claire dans certaines annexes. De plus, les recommandations et la méthode de surveillance devraient être ajoutées quand ils sont absents.

Concernant le BYDUREON®, le CSP a été étonné de constater que le changement fréquent de titulaire d'AMM semblait corrélé à la diminution du nombre de notifications des effets indésirables.

Concernant les troubles digestifs, le comité a discuté des spécialités qui peuvent être associées avec la metformine. En effet, certaines peuvent causer des déshydrations (effet déjà listé, liés aux autres effets indésirables gastro-intestinaux tels que vomissements ou diarrhées), qui pourraient conduire en cas d'association avec cet autre antidiabétique à un risque d'acidose lactique. Certains membres ont évoqué l'idée de rajouter une mention dans la rubrique 4.5.

Question posée : Renforcer l'information des produits TRULICITY®, BYDUREON® et XULTOPHY®

Votes

Nombre de votants	11
Nombre d'avis favorables	11
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0

Question posée : Poursuivre le suivi national de pharmacovigilance de TRULICITY®

Votes

Nombre de votants	11
Nombre d'avis favorables	11
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0

Question posée : Clore le suivi national de pharmacovigilance de BYDUREON®

Votes

Nombre de votants	11
Nombre d'avis favorables	5
Nombre d'avis défavorables	1
Nombre d'abstention	5

Question posée : Clore le suivi national de pharmacovigilance de XULTOPHY®

Votes

Nombre de votants	11
Nombre d'avis favorables	10
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	1

Conclusions

Les suivis nationaux des spécialités BYDUREON® et XULTOPHY® sont clos et le suivi de la spécialité TRULICITY® se poursuit.

Références documentaires

Rapport du CRPV

Nom du dossier : Enquête nationale de pharmacovigilance des spécialités contenant de la vitamine D indiquées dans la population pédiatrique jusqu'à 24 mois

Laboratoires	Desma Pharma (Exploitant, DB Pharma), Laboratoires Crinex, Rottapharm (Exploitant, Mylan Medical SAS), Italfarmaco SA (Exploitant, Effik), Bouchara-Recordati, Arrow Génériques, Biogaran, Mylan SAS, Sandoz, EG Labo - Laboratoires EuroGenerics, Laboratoires Gerda, Laboratoire X.O., Teva BV
--------------	--

	(Exploitant, Teva Sante), Société Alept (Exploitant, Laboratoires Neitum)
Direction produit concernée	Direction des vaccins, des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares
Experts	CRPV de Bordeaux

Présentation du dossier

Introduction

Nom commercial	DCI	Forme pharmaceutique	Procédure d'enregistrement/CPD*	Titulaire de l'AMM
DEDROGYL® 15 mg/100 ml	Calcifédiol	Solution buvable en gouttes (avec flacon compte-gouttes)	Nationale/ Liste II	DESMA PHARMA (Exploitant, DB PHARMA)
ADRIGYL® 10 000 UI/ml	Cholécalciférol	Solution buvable en gouttes (avec flacon compte-gouttes, capsule de sécurité enfant)	Nationale/ Médicament non soumis à prescription médicale	Laboratoires CRINEX
ZYMAD® 10 000 UI/ml	Cholécalciférol	Solution buvable en gouttes (avec flacon compte-gouttes, fermeture de sécurité enfant)	Nationale/ Non soumis à prescription médicale	ROTTAPHARM (Exploitant, MYLAN MEDICAL SAS)
STEROGYL® 2 000 000 UI/100 ml	Ergocalciférol	Solution buvable en gouttes (avec flacon compte-gouttes, fermeture de sécurité enfant)	Nationale/ Non soumis à prescription médicale	DESMA PHARMA (Exploitant, DB PHARMA)
UVESTEROL® VITAMINE ADEC	Concentrat de vitamine A synthétique (forme huileuse), ergocalciférol, acétate d'alpha-tocophérol, acide ascorbique	Solution buvable (flacon avec pipette doseuse, fermeture de sécurité enfant)	Nationale/ Liste I, réservé à l'usage hospitalier + Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)	Laboratoires CRINEX
UVESTEROL® D 1500 UI puis UVESTEROL® 5000 UI (AMM suspendue le 6 janvier 2017)	Ergocalciférol	Solution buvable (flacon avec pipette doseuse, fermeture de sécurité enfant)	Nationale/ Non soumis à prescription médicale	Laboratoires CRINEX
ZYMADUO® 150 UI	Cholécalciférol, fluorure de sodium	Solution buvable en gouttes (avec flacon compte-gouttes)	Nationale/ Non soumis à prescription médicale	ROTTAPHARM (Exploitant, MYLAN MEDICAL SAS)
ZYMADUO® 300 UI	Cholécalciférol, fluorure de sodium	Solution buvable en gouttes (avec flacon compte-gouttes)	Nationale/ Non soumis à prescription médicale	ROTTAPHARM (Exploitant, MYLAN MEDICAL SAS)
FLUOSTEROL® 0,25 mg/800 U.I./dose	Cholécalciférol, fluorure de sodium	Solution buvable (flacon avec pipette doseuse, fermeture de sécurité enfant)	Nationale/ Non soumis à prescription médicale	Laboratoires CRINEX
VITAMINE D3 BON 200 000 U.I./1 ml, solution injectable IM en ampoule	Cholécalciférol	Solution injectable en ampoule (l'ampoule peut être également administrée par voie orale)	Nationale/ Liste II	BOUCHARA-RECORDATI
UVEDOSE® 100 000 UI	Cholécalciférol	Solution buvable en ampoule	Nationale/ Liste II	Laboratoires CRINEX
CHOLECALCIFERO L ARROW® 100 000 UI	Cholécalciférol	Solution buvable en ampoule	Nationale/ Liste II	ARROW GENERIQUES
CHOLECALCIFERO L BIOGARAN® 100 000 UI	Cholécalciférol	Solution buvable en ampoule	Nationale/ Liste II	BIOGARAN
CHOLECALCIFERO L MYLAN® 100 000 UI	Cholécalciférol	Solution buvable en ampoule	Nationale/ Liste II	MYLAN SAS
CHOLECALCIFERO L SANDOZ® 100 000 UI	Cholécalciférol	Solution buvable en ampoule	Nationale/ Liste II	SANDOZ

CHOLECALCIFERO L EG® 100 000 UI	Cholécalciférol	Solution buvable en ampoule	Nationale/ Liste II	EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
CHOLECALCIFERO L GERDA® 100 000 UI	Cholécalciférol	Solution buvable en ampoule	Nationale/ Liste II	LABORATOIRES GERDA
CHOLECALCIFERO L LABORATOIRE X.O® 100 000 UI	Cholécalciférol	Solution buvable en ampoule	Nationale/ Liste II	LABORATOIRE X.O
CHOLECALCIFERO L TEVA® 100 000 UI	Cholécalciférol	Solution buvable en ampoule	Nationale/ Liste II	TEVA BV (Exploitant, TEVA SANTE)
ZYMAD® 80 000 UI	Cholécalciférol	Solution buvable en ampoule	Nationale/ Liste II	ROTTAPHARM (Exploitant, MYLAN MEDICAL SAS)
ZYMAD® 50 000 UI	Cholécalciférol	Solution buvable en ampoule	Nationale/ Liste II	ROTTAPHARM (Exploitant, MYLAN MEDICAL SAS)
ZYMAD® 200 000 UI	Cholécalciférol	Solution buvable en ampoule	Nationale/ Liste II	ROTTAPHARM (Exploitant, MYLAN MEDICAL SAS)

* CPD : Conditions de Prescription et de Délivrance

Objectif

L'objectif de cette enquête de pharmacovigilance est de réaliser une analyse comparative des données de pharmacovigilance concernant l'ensemble des spécialités contenant de la vitamine D, administrées aux nouveau-nés et aux nourrissons sous forme de gouttes ou d'ampoule. Elle fait suite à la transmission à l'ANSM d'effets indésirables observés avec ADRIGYL 10 000 UI/ml, solution buvable en gouttes. Elle s'inscrit dans la continuité d'une précédente enquête ayant abouti en janvier 2017 au retrait du marché de la spécialité UVESTEROL D®.

Matériels et méthode

Les données suivantes ont été analysées sur une période de 2 ans et demi (01/01/2017 - 30/06/2019) :

- cas enregistrés par les laboratoires concernés et cas de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) ;
- chiffres de ventes fournis par l'ANSM, issus des données GERS ;
- données de la base Erreurs médicamenteuses de l'ANSM ;

Une analyse des données de la BNPV sur une période additionnelle allant jusqu'au 31/12/2019 a été réalisée.

Les cas retenus sont ceux survenus chez le nouveau-né et le nourrisson jusqu'à 2 ans inclus.

Une recherche bibliographique a également été effectuée.

Résultats

Les laboratoires ont transmis 86 cas comprenant des effets indésirables, des erreurs médicamenteuses sans effet indésirable, des défauts de qualité et des questions diverses.

L'ANSM a trouvé dans ses bases de données, 94 notifications d'effets indésirables et 34 cas erreurs médicamenteuses.

Les données concernant les solutions buvables en gouttes de vitamine D indiquent une augmentation significative des ventes d'ADRIGYL® depuis 2018 (suite à l'arrêt d'UVESTEROL D®), bien que la spécialité ZYMAD 10 000 UI/ml, reste largement la plus vendue.

Effets indésirables

- **Sur la période du 01/01/2017 au 30/06/2019**, 122 cas d'effets indésirables ont été retenus, dont 30 graves (25%) ; 115 de ces cas concernent les solutions buvables en gouttes (y compris les 30 cas graves), qui constituent la présentation majoritairement utilisée chez le nourrisson.

Les effets indésirables les plus fréquemment notifiés sont :

- des reflux gastro-œsophagiens (RGO) - régurgitations – vomissements, dont 8 graves, majoritairement observés avec la spécialité ADRIGYL®,
- des malaises et/ou troubles respiratoires, dont 18 graves.

Aucun des 8 cas graves de RGO ou de vomissements n'a entraîné de mise en jeu du pronostic vital ou de décès. Les malaises observés avec UVESTEROL D®, y compris 5 cas impliquant une mise en jeu du pronostic vital, ont été déclarés de manière rétrospective (date de survenue antérieure à janvier 2017, qui est la date de suspension de l'AMM d'UVESTEROL D®).

Trois cas graves de néphrocalcinose liés à un surdosage en vitamine D ont été déclarés chez des enfants prématurés, dont 2 impliquant UVESTEROL VITAMINE ADEC® en relais de CERNEVIT® et 1 impliquant ADRIGYL®.

• **Sur la période additionnelle du 01/07/2019 au 31/12/2019**, 43 cas d'effets indésirables ont été retenus, dont 6 graves. Il s'agit essentiellement de troubles digestifs, notamment de reflux gastro-oesophagien et d'irritabilité, qui sont majoritairement observés avec la spécialité ADRIGYL®.

Erreurs médicamenteuses

Trente-trois cas d'erreurs médicamenteuses avérées ont été recensés, dont 13 avec des effets indésirables concernant majoritairement les spécialités ZYMAD® / ZYMADUO®.

• **Surdosages : 15 cas**

Il s'agissait notamment :

- d'enfants ayant reçu la dose de vitamine D prévue pour leur mère (3 cas),
- d'une erreur d'administration de ZYMADUO® par la mère, la moitié du flacon s'étant écoulée dans le bouchon à l'ouverture,
- d'une exposition accidentelle chez un enfant ayant avalé le contenu du flacon de ZYMADUO®.

Des effets indésirables associés au surdosage ont été rapportés dans 2 cas : *selles fréquentes* (1 cas) et *nausées* (1 cas).

• **Confusions de la spécialité de vitamine D en gouttes avec d'autres produits : 14 cas** dont 9 ayant entraîné des effets indésirables. Ces confusions concernaient essentiellement l'administration d'huiles essentielles à la place de ZYMAD® (5 cas) ou UVEDOSE® (1 cas) et ont provoqué des *vomissements* (1 cas), une *gêne respiratoire* (1 cas), des *pleurs*, une *asthénie*, une *agitation* (1 cas) ou une *éruption urticarienne* (1 cas).

• **Administration de gouttes dans l'œil : 4 cas**

Il s'agit de cas où les gouttes sont tombées accidentellement dans l'œil au moment de l'administration.

Conclusion du CRPV rapporteur

Cette enquête confirme le risque de malaise/troubles respiratoires avec UVESTEROL D® (qui n'est plus commercialisé à ce jour) et montre un excès d'effets indésirables à type de troubles digestifs avec la spécialité ADRIGYL®.

Le rapporteur propose de mener les actions suivantes :

- 1• Une revue et une harmonisation des effets indésirables de l'ensemble des spécialités à base de vitamine D, en particulier afin de redéfinir les effets spécifiques d'un surdosage et ceux qui doivent être notés dans la rubrique « Effets indésirables » ;
- 2• Une harmonisation des posologies recommandées, ce qui suppose des recommandations nationales officielles ;
- 3• La diffusion de documents d'information destinés aux parents concernant le bon usage des médicaments à base de vitamine D ;
- 4• Un rappel aux professionnels de santé des risques d'erreurs lors d'une supplémentation en vitamine D en particulier chez le nouveau-né/nourrisson ;

5• Une demande au laboratoire Crinex de revoir la formule de la spécialité ADRIGYL®, notamment au regard de la présence de BHT, aussi bien au nom du principe de précaution que pour éviter tout amplification d'un mouvement d'inquiétude à ce sujet ;

6• L'inscription de ZYMADUO 150 UI et 300 UI, solutions buvables en gouttes et FLUOSTEROL 0,25 mg/800 U.I./dose, solution buvable, sur la liste des substances vénéneuses, le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces spécialités mentionnant : « Ce médicament ne doit pas être pris sans avis médical » ;

7• La clôture de cette enquête nationale de pharmacovigilance concernant les spécialités à base de vitamine D indiquées dans la population pédiatrique, et l'ouverture en parallèle d'une enquête nationale de pharmacovigilance spécifique à la spécialité ADRIGYL®, afin de surveiller l'évolution des notifications d'effets indésirables.

Discussion du CSP

Actuellement, seules des recommandations concernant les enfants et les femmes enceintes ont été publiées en 2012 par le Comité de Nutrition de la Société Française de Pédiatrie (Vidailhet M. et al¹). Ces recommandations ne couvrent pas toute la population (notamment les patients âgés). La nécessité de resensibiliser les autorités compétentes sur l'intérêt de recommandations officielles a été soulignée.

Le CSP recommande la diffusion de documents d'information destinés aux parents concernant le bon usage des médicaments à base de vitamine D, notamment au regard des modalités de prise, des risques de surdosage et d'erreurs médicamenteuses. Il est demandé que le CSP « Sécurisation de l'utilisation du médicament », « Formation restreinte Bon usage » soit sollicité sur ce point.

Afin de limiter les risques de confusion entre les flacons de solution buvable de vitamine D et ceux contenant des huiles essentielles/ de massage, la possibilité d'une action réglementaire visant à modifier la présentation des flacons de solutions buvables de vitamine D en gouttes a été évoquée.

En l'état, le CSP ne peut établir de lien entre les troubles digestifs (diarrhée, RGO, régurgitation, vomissements), les malaises observés, et la présence de BHT dans la spécialité ADRIGYL. Il est noté que le BHT est présent dans l'alimentation ainsi que dans d'autres médicaments, y compris des solutions buvables de vitamine D en ampoules. A titre de précaution, le CSP propose de demander au laboratoire titulaire de l'AMM la possibilité de remplacer le BHT par un autre conservateur.

Les excipients présents dans la solution buvable ADRIGYL® (BHT, saccharine, acide sorbique, huile essentielle de citron, oléate de polyoxyéthylène glycol 250) ne font pas partie de la liste des excipients à effet notoire en vigueur établie par l'Agence européenne du médicament (EMA). Le CSP note une différence de composition en excipients entre les spécialités faisant l'objet de cette enquête pouvant mettre en question un profil d'effets indésirables différent.

Monsieur BAUDRU est sorti avant la présentation et a donné son vote à Monsieur PELE. Monsieur MASMOUDI a quitté la séance en cours de présentation et n'a pas participé aux votes.

Conclusion du CSP

Question posée : Clore l'enquête nationale de pharmacovigilance et ouvrir une enquête spécifique à ADRIGIL®

Votes	
Nombre de votants	10
Nombre d'avis favorables	1
Nombre d'avis défavorables	8

¹ Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A, et al. Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. Arch Pediatr 2012;19:316-28

Nombre d'abstention	1
Explication des votes	
Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

Question posée : Harmoniser la posologie des différentes spécialités

Votes	
Nombre de votants	10
Nombre d'avis favorables	10
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0
Explication des votes	
Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

Question posée : Revoir l'inscription des spécialités ZYMADUO®, FLUOSTEROL® et DELTIUS® sur la liste des substances vénéneuses

Votes	
Nombre de votants	10
Nombre d'avis favorables	8
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	2
Explication des votes	
Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

Question posée : Rédiger des documents d'information à destination des parents sur l'ensemble des spécialités relatifs aux modalités de prise, risques de surdosage et d'erreurs médicamenteuses

Votes	
Nombre de votants	10
Nombre d'avis favorables	10
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0
Explication des votes	
Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

Question posée : Lettre aux professionnels de santé sur les risques d'erreurs médicamenteuses

Votes	
--------------	--

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

Explication des votes

Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

Question posée : Demander au laboratoire Crinex la possibilité de revoir la formule de la spécialité ADRIGYL® pour éliminer le BHT

Votes

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

Explication des votes

Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

Question posée : Harmoniser la liste des effets indésirables attendus dans les résumés des caractéristiques produit de l'ensemble des spécialités à base de vitamine D

Votes

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

Explication des votes

Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

Conclusions

Le CSP recommande la poursuite de l'enquête nationale de pharmacovigilance concernant l'ensemble des spécialités contenant de la vitamine D indiquées dans la population pédiatrique jusqu'à 24 mois, afin de pouvoir conserver une analyse comparative de l'évolution des effets indésirables rapportés ;

Références documentaires

Rapport du CRPV

Ce compte-rendu a été adopté à l'unanimité le 13/10/2020.