

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

Comité scientifique permanent de surveillance et pharmacovigilance – Formation restreinte expertise Séance du 07 juillet 2020

Ordre du jour

Points	Sujets abordés	Action
1.	Introduction	
1.1	Ordre du jour	Pour adoption
1.2	Point sur les déclarations d'intérêts (DPI) et les situations de conflits d'intérêts	Pour information
2.	Dossiers Produits – Substances	
2.1	Enquête nationale de pharmacovigilance de la spécialité OCREVUS	Pour discussion
2.2	Enquête nationale de pharmacovigilance des spécialités à base de betahistine	Pour discussion
2.3	Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité ENTRESTO	Pour discussion
2.4	Enquête nationale de pharmacovigilance sur le profil général de sécurité des statines	Pour discussion
2.5	Enquête Nationale sur les toxicités graves des spécialités contenant du 5-fluorouracile ou de la capécitabine en lien avec un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase	Pour discussion
3.	Points divers	

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Membres			
DRICI Milou-Daniel	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FEDRIZZI Sophie	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GENIAUX Hélène	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GERSON Michel	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TRENQUE Thierry	Membre suppléant	<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"/>
PELÉ Gérard	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PERAULT-POCHAT Marie-Christine	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIERSON Marie-Michèle	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Experts			
BOURNEAU-MARTIN Delphine	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHOUCHANA Laurent	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GRAS-CHAMPEL	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAMBERT Aude	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NICOL	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM			
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
MOUNIER Céline	Directrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FAIDI Souad	Chargée de mission	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle sécurisation			
FERARD Claire	Cheffe de pôle / Modérateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ABANE Mouna	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ABOU TAAM Malak	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MARTELOT Raissa	Stagiaire	<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			
GRUDE Françoise	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PATRAS DE CAMPAIGNO Emilie	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, RHUMATOLOGIE, STOMATOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, ALLERGOLOGIE			
Pôle cardiovasculaire, thrombose, métabolisme, rhumatologie, stomatologie			
GOEBEL Françoise	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TIQUET Laure	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VILLANOVA Solène	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Lien(s) identifié(s)	
		Présent	Absent /excusé
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANESTHESIE, ANTALGIE, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS, PSYCHOTROPES ET MEDICAMENTS DES ADDICTIONS			
Pôle neurologie, psychiatries, anesthésie, et médicaments de l'addiction à l'alcool			
DEGUINES Catherine	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LOUKIL Mariem	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BARTHELEMY Meryl	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Introduction

1.1. Adoption de l'ordre du jour

L'ordre du jour a été adopté.

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
2.2 et 2.5	GERSON Michel	Réalisation d'une vidéo financée par Mylan	1	2017	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
2.4 et 2.5	DRICI Milou-Daniel	Participation au comité de surveillance et de suivi d'un essai clinique mené par Sanofi	1	2015 à aujourd'hui	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
2.3 et 2.4	LEBRUN-VIGNES Bénédicte	Participation à des travaux scientifiques financés par Novartis	1	2010 à aujourd'hui	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
2.4 et 2.5	MASMOUDI Kamel	Invitation à des congrès de neurologie organisés par Teva et MSD	1	01/01/2013 à aujourd'hui	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
2.4 et 2.5	PELE Gérard	Administrateur d'activités qui ont bénéficié d'un financement par MSD	1	2018	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
2.3 et 2.4	PERAULT-POCHAT Marie-Christine	Présidence d'activités qui ont bénéficié d'un financement par Novartis	1	2014 et 2016	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

Dossiers

Nom du dossier : Enquête nationale de PV de la spécialité OCREVUS (ocrélizumab)

Laboratoires	Roche
Direction produit concernée	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions
Experts	CRPV d'Angers

Présentation du dossier

Introduction

Ocrélizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant glycosylé qui cible sélectivement les lymphocytes B exprimant le CD20, entraînant une déplétion sélective en lymphocytes B exprimant le CD20, comme le rituximab, qui lui est un anticorps monoclonal chimérique indiqué dans diverses autres indications notamment cancers hématologiques et en rhumatologie.

OCREVUS® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente et de sclérose en plaques primaire progressive (SEP-PP) à un stade précoce.

Ce médicament a été disponible grâce à une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) dans l'indication SEP-PP du 07/12/2017 au 23/02/2018. Les risques importants potentiels de l'ocrélizumab identifiés lors du suivi de l'ATU étaient : les réactions liées à la perfusion, les réactions d'hypersensibilité, le risque infectieux notamment le risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) et la réactivation du virus de l'hépatite B, les neutropénies et lymphopénies, la diminution du taux sanguin d'immunoglobulines M (IgM) et immunoglobulines G (IgG) et le risque de cancers dont le cancer du sein.

Dans ce contexte, une enquête nationale a été ouverte. Dans le PGR, les risques importants identifiés sont les réactions liées à la perfusion, le risque infectieux et le défaut d'immunisation lors d'une vaccination. Les risques importants potentiels sont les infections sévères en lien avec une hypogammaglobulinémie notamment chez les patients traités par immunosuppresseurs/immunomodulateurs ou aux antécédents d'hypogammaglobulinémie, les cancers dont les cancers du sein et les LEMP. Les données manquantes importantes sont : les données de sécurité sur la grossesse et l'allaitement, le profil de sécurité au long terme d'ocrélizumab, le profil de sécurité de l'ocrélizumab après un traitement immunomodulateur autre que AVONEX® (ifn-β1a), BETAFERON® (ifn-β1b), COPAXONE® (glatiramère) ou REBIF® (ifn-β1a), les données de sécurité dans la population pédiatrique. L'objectif de cette enquête est de surveiller le profil de sécurité de l'ocrélizumab.

Méthode

Dans cette enquête, les cas rapportés et enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) ainsi que les cas français rapportés au laboratoire sur la période du 28/02/2018 au 31/03/2020 ont été analysés.

Une analyse de la littérature, des essais cliniques jusqu'au 23 mai 2020 et du dernier PSUR couvrant les données du 28/03/2019 au 27/09/2019 a également été effectuée. VigiBase a été consultée pour les EI d'intérêt.

Résultats et discussions du rapporteur

Après exclusion des doublons et d'un cas sans rapport avec un effet indésirable, 175 cas ont été analysés (35 cas de la BNPV et 140 cas du laboratoire) dont 58 cas graves. Les 175 cas représentent 232 effets indésirables; 79% des EI graves sont inattendus.

Un décès a été rapporté. La population est majoritairement féminine (115/157 patients pour lesquels le sexe était connu) et l'âge moyen est de 41+/-11 ans.

Suite à l'analyse des données disponibles, des effets indésirables identifiés avec ce produit mais non présents dans le RCP ont attiré l'attention du CRPV rapporteur. Il propose que soit remontée au niveau européen lors du prochain rapport du PSUR la proposition de renforcer l'information produit concernant les neutropénies tardives et les infections urinaires. L'ajout d'une conduite à tenir en cas de neutropénie tardive sera également proposé dans la rubrique 4.4 du RCP si la revue cumulative en cours au niveau européen le justifie. En fonction des données du prochain PSUR, la demande d'une revue cumulative des cas pourrait être faite auprès du laboratoire concernant les colites non infectieuses, les thromboses veineuses profondes, les embolies pulmonaires et l'asthénie et les céphalées survenant en dehors d'une réaction liée à la perfusion. Concernant les atteintes cutanées comme les prurits, les éruptions maculo-papuleuses et les érythèmes, un commentaire pourrait également être fait au regard des données du prochain PSUR.

D'autres effets doivent également être surveillés plus particulièrement : LEMP, troubles hépatobiliaires (cytolyse hépatique, augmentation des enzymes hépatiques, cholécystites, lithiase biliaire), effets gastro-intestinaux en particulier des pancréatites, atteintes cutanées (DRESS, Stevens-Johnson, Nécrolyse Epidermique Toxique, éruptions psoriasiformes), méningisme, myocardites, maladie sérique, les cas de cancers et le suivi des grossesses notamment le risque de déplétion en lymphocytes B chez le nouveau-né.

Conclusions du rapporteur

Au vu de l'analyse présentée dans ce rapport, du nombre de cas et des chiffres de vente qui augmentent naturellement puisque le produit est commercialisé depuis peu, le rapporteur propose la poursuite de l'enquête nationale d'ocrelizumab sans modification du périmètre de l'enquête avec une présentation dans 1 an.

Des commentaires seront faits au prochain PSUSA prévu en septembre 2020.

Discussion en CSP

Un membre a demandé pourquoi l'utilisation chez l'enfant est une information manquante dans le PGR alors que le produit n'a pas l'indication chez l'enfant. L'ANSM répond que c'est à cause de l'absence d'étude clinique chez l'enfant. Les termes d'agranulocytose retardée ou neutropénie de grade 4 retardée ont été discutés.

Il serait utile de différencier les EI en fonction de la forme de la SEP ; il a été souligné que les notifications de pharmacovigilance ne contiennent pas forcément cette information.

Un profil d'EI similaire au rituximab est attendu, cependant, la population traitée est différente.

Question posée : Poursuivre l'enquête nationale de PV

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

Question posée : Revoir l'information du produit

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

Conclusions

Le CSP a approuvé à la majorité les propositions du CRPV rapporteur et propose donc de poursuivre l'enquête nationale de PV d'OCREVUS® et de revoir l'information du produit.

Références documentaires

Rapports du CRPV d'Angers

Nom du dossier : Enquête nationale de PV des spécialités à base de bétahistine

Laboratoires	Mylan, Abbott, Accord, Arrow, Biogaran, Cristers, EG, GNR, Sandoz, Teva, Zentiva, Zydus,
Direction produit concernée	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions
Experts	CRPV de Strasbourg

Présentation du dossier

Introduction

Lors du Comité Technique de Pharmacovigilance du 11 octobre 2016, le CRPV de Strasbourg a présenté un cas marquant de survenue d'une sensation de dépression et de pleurs anormaux dans les suites de l'initiation d'un traitement par bétahistine (LECTIL®), d'évolution favorable 1 semaine après l'arrêt du médicament.

L'ANSM a demandé au CRPV de Strasbourg de réaliser un état des lieux des effets indésirables liés à la bétahistine à partir des données issues de la littérature et de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV).

La bétahistine (SERC®, BETASERC®, LECTIL®) appartient à la classe des anti-vertigineux, vasodilatateurs et est indiquée dans le traitement symptomatique du vertige itératif avec ou sans signe cochléaire.

Méthode

Toutes les notifications graves et non graves, tous systèmes organe classe confondus, codées en interaction ou en suspect, avec la substance active « bétahistine », saisies dans la BNPV jusqu'au 31/12/2019 ont été analysées. Le PSUSA du 6 septembre 2018 ainsi que 17 PSUR des spécialités princeps et génériques ont été transmis. Une revue systématique de la littérature a été menée (Reactions, Pub Med) avec les mots clés : "bétahistine", "betahistine induced", "betahistine AND adverse effects", "betahistine AND safety".

Résultats et Discussion du rapporteur

Au total 403 notifications ont été analysées et 317 correspondant à 568 effets indésirables ont été retenues. Le SOC Affections de la peau et du tissu sous-cutané occupe la 1ère position (n=105 ; 18%), suivi du SOC Affections du système nerveux (n=87 ; 15%) puis du SOC Affections gastro-intestinales (n=63 ; 11%) qui occupe la 3ème position. On note une prédominance féminine (n=222/317) avec un sexe ratio à 0,43 (M/F). La majorité des EI est inattendue (393/568 soit 69,2%).

Parmi ces derniers, 55% sont graves (n=216/393). Certains de ces EI inattendus sont considérés comme des risques importants ou potentiels identifiés dans les PSURs : hypotension artérielle,

bronchospasme chez les asthmatiques, affections hépatobiliaires, paresthésie, épilepsie, tachycardie. Un peu plus de la moitié des notifications concernent des sujets âgés (âge 65 ≥ ans) (n=170/317 soit 53,6%) où une majorité d'observations sont graves (n=109/170 soit 64,1%).

Conclusions du rapporteur

L'analyse des notifications de la BNPV (n=317) ne permet pas de retenir un signal et notamment concernant le risque de dépression. L'imputabilité de la bétahistine est parfois difficile à établir au regard des données disponibles. Une harmonisation des RCP des spécialités princeps et génériques est demandée avec l'ajout d'effets indésirables (sommolence, asthénie, augmentation des transaminases, bronchospasmes chez les patients atteints d'asthme bronchique et palpitations), de la contre-indication précisant le risque d'aggravation et d'exacerbation d'un ulcère gastroduodéal (augmentation sécrétion acide gastrique), d'une précaution d'emploi précisant une prudence chez le patient présentant une hypotension artérielle sévère et de l'interaction médicamenteuse avec les IMAO dans le RCP de EXTOVYL®. La poursuite de l'enquête n'est pas justifiée. Une pharmacovigilance usuelle est suffisante.

Discussion en CSP

Les membres du CSP ont questionné le rapporteur sur la difficulté d'établir l'imputabilité de la bétahistine, expliquant le nombre d'effets graves non imputables à la bétahistine notamment au regard du grand nombre de médicaments co-suspects et des pathologies sous-jacentes.

Une question sur le passage de la barrière hémato encéphalique a été posée au rapporteur qui a précisé que le produit ne passe pas cette barrière. Certains membres ont questionné le bénéfice du traitement. Un membre a suggéré de mieux informer les prescripteurs sur les EI graves survenant chez les sujets de plus de 65 ans. Le CRPV rapporteur a répondu qu'il était compliqué d'établir l'imputabilité du médicament pour ces EI graves et qu'il était possible que les effets surviennent majoritairement chez les plus de 65 ans du fait de l'indication dans les vertiges, plus courants dans cette population.

Conclusions du CSP

Question posée : Clore l'enquête nationale de PV

Votes

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

Question posée : Revoir l'information des produits

Votes

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

Conclusions

Le CSP est favorable à la clôture de l'enquête nationale de pharmacovigilance et à une révision de l'information produit.

Références documentaires

Rapports du CRPV de Strasbourg

Nom du dossier : Suivi national de PV de spécialité ENTRESTO® (valsartan et sacubitril)

Laboratoires	Novartis
Direction produit concernée	Direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie
Experts	CRPV de Toulouse

Présentation du dossier

Introduction

ENTRESTO® est une association de 2 principes actifs, un antagoniste de l'angiotensine II (ARA II), le valsartan et le sacubitril, promédicament dont le métabolite inhibe la néprilysine, une enzyme dégradant les peptides natriurétiques, l'adrénomédulline, la bradykinine, la substance P, le Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) et l'angiotensine (1-7). Il est le premier inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine (« Angiotensin Receptor and Neprilysin Inhibitor », ARNI). Les effets pharmacodynamiques d'ENTRESTO® sont donc une vasodilatation, une augmentation de la diurèse et de la natriurèse, une majoration de la filtration glomérulaire et du débit sanguin rénal avec inhibition de l'activité des systèmes rénine-angiotensine-aldostérone et orthosympathique. L'essai clinique pivot (PARADIGM-HF) dans l'insuffisance cardiaque chronique a montré une baisse significative de la mortalité avec l'association versus l'énalapril seul. Son SMR est « Important » et l'ASMR de niveau IV (« mineur »). L'objectif de cette troisième enquête de pharmacovigilance est de surveiller le profil de sécurité d'ENTRESTO® en ciblant l'analyse sur les effets indésirables d'intérêt identifiés lors du second suivi et survenus en France du 1er septembre 2018 au 31 janvier 2020 : crises de goutte, gynécomasties, diarrhées « graves », insuffisances rénales « graves », hyperkaliémies « graves », risques au cours de l'allaitement, altérations cognitives, troubles du rythme cardiaque « graves » et troubles hépatiques.

Méthode

Le CRPV rapporteur a analysé, d'une part les données de la BNPV avec les cas notifiés ENTRESTO® « suspect » ou « interaction » entre le 1er septembre 2018 et le 31 janvier 2020, et, d'autre part, les données de la firme : fiches CIOMS, PSURs durant la même période. Le CRPV a aussi synthétisé les articles transmis par Novartis, en date du 4 mars 2020, utilisé les chiffres de vente et les données de la Détection Automatisée du Signal (DAS) transmises par l'ANSM.

Résultats et discussion du rapporteur

Le nombre total d'EI notifiés reste faible et le ratio de 1 pour 15 854 DDD est inférieur aux suivis précédents. Les effets indésirables les plus fréquents retrouvés sont similaires aux deux précédentes périodes d'analyse : hypotensions artérielles, toux, prurit, troubles rénaux... Toutefois, nous constatons une augmentation du nombre de notifications pour douleurs abdominales et arthralgies. Les insuffisances rénales font mention de tableaux cliniques associés (diabète avec parfois des néphropathies ; diarrhée et déshydratation ; antécédents d'insuffisance rénale ou même dégradation de l'état général). De plus, la fonction rénale peut être altérée chez ces patients insuffisants cardiaques et âgés et peut se détériorer par la prise d'ENTRESTO®. Beaucoup de cas de diarrhées graves ont été retrouvés entraînant l'arrêt définitif ou temporaire d'ENTRESTO®. Le rôle du valsartan semble plus être l'explication de premier plan. Sept nouveaux cas de crise de goutte ont été retrouvés. Les médicaments

correcteurs suffisent à contrôler cet effet qui n'entraîne pas l'arrêt d'ENTRESTO® le plus souvent. Trois nouvelles notifications de gynécomasties ont été relevées mais sont trop peu documentées. Sans plus d'éléments, le CRPV rapporteur ne peut envisager d'explication pharmacologique. Seulement 2 cas de troubles cognitifs ont été identifiés et bien qu'un mécanisme pharmacologique via l'augmentation de l'Aβ amyloïde soit évoqué dans la littérature, il est difficile de conforter cette hypothèse à travers ces 2 cas.

Pour ce qui est des troubles du rythme cardiaque, il n'est pas possible de discerner s'il s'agit d'un effet indésirable d'ENTRESTO® ou plutôt du contexte d'insuffisance cardiaque du patient. En ce qui concerne les cas d'hyperkaliémies graves, la plupart du temps des médicaments hyperkaliémisants sont associés à ENTRESTO®. En revanche, l'arrêt d'ENTRESTO® a toujours conduit à la normalisation du potassium ce qui met en alerte sur le rôle important d'ENTRESTO® dans le déséquilibre de la kaliémie. Pour les notifications de troubles hépatobiliaires, une statine était associée dans certains cas, amenant le rapporteur à s'interroger sur le fait que l'association statine-ENTRESTO® puisse précipiter les troubles hépatiques.

Conclusions du rapporteur

Les crises de gouttes, les gynécomasties, les diarrhées, les hyperkaliémies et les insuffisances rénales peuvent survenir ou s'aggraver lors de la prise d'ENTRESTO®. En revanche, aucun élément nouveau ne permet de conforter les signaux de troubles du rythme cardiaques, d'affections hépatobiliaires ou de troubles cognitifs. Il en est de même pour les risques au cours de l'allaitement. Il est noté toutefois les arthropathies mises en avant dans la Détection Automatique du Signal et évoquées dans le PSUSA ainsi que les douleurs abdominales, 2ème effet indésirable plus fréquent dans ce suivi après l'hypotension. Le CRPV rapporteur propose de clore le suivi, et recommande d'harmoniser le RCP d'ENTRESTO® avec celui du valsartan pour: élévation de la créatinine sérique, élévation des valeurs de la fonction hépatique, augmentation de la bilirubine sérique, myalgie, douleurs abdominales, et de rajouter le terme « arthralgies » dans le paragraphe 4.8.

Discussion en CSP

La proposition de l'ANSM d'ajouter les effets indésirables « douleur abdominale » et « augmentation de la créatinine sérique » pour l'association valsartan / sacubitril n'a pas été retenue au niveau européen dans le cadre du PSUSA en raison de la mention existante en rubrique 4.8 des effets indésirables « gastrite » et « insuffisance rénale ». Le CSP considère que ces effets indésirables sont différents.

Les calendriers des études incluses dans le PGR ont été décalés. Les résultats qui étaient attendus d'ici 2020 seront disponibles entre 2021 et 2022. Les cas de diarrhées sont graves et parfois accompagnés de déshydratation et d'insuffisance rénale. Des cas d'entéropathies tels que rapportés avec l'olmésartan n'ont pas été retrouvés dans le cadre de cette enquête. Le CRPV rapporteur se propose d'effectuer une étude comparative à partir des données de la BNPV afin de comparer les cas de diarrhées rapportés avec le valsartan versus les cas rapportés avec Entresto. En complément des données de la BNPV (extraction des cas et détection automatisée du signal), les données de vente du valsartan et de l'association valsartan / sacubitril seront fournies au CRPV afin de permettre cette analyse. Ce point particulier sera présenté en CSP.

Par ailleurs, il existe un risque d'angioedème lors de l'association valsartan / sacubitril avec le Racécadotril selon le Thesaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM. Cependant, aucun cas n'a été retrouvé dans la base nationale de pharmacovigilance dans le cadre de cette enquête.

Conclusions du CSP

Question posée : Clore l'enquête nationale de PV

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

Nombre d'abstention	0
---------------------	---

Question posée : Renforcer l'information du produit

Votes

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

Conclusions

Le CSP propose de clore l'enquête.

Références documentaires

Rapports du CRPV de Toulouse

Nom du dossier : Enquête nationale de PV sur le profil général de sécurité des statines

Laboratoires	Pfizer, Novartis, BMS, Sanofi, Astrazeneca et MSD
Direction produit concernée	Direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie
Experts	CRPV d'Amiens

Présentation du dossier

Introduction

Un premier rapport avait été présenté au CTPV du 15/05/2018 dont le but était de mettre à jour le profil de sécurité des statines en travaillant à partir du RCP des six princeps. Ce deuxième rapport avait pour objectif principal d'identifier à 2 ans, d'éventuels nouveaux signaux et pour objectif secondaire, de refaire le point sur ceux identifiés lors de la précédente enquête mais dont les données étaient trop limitées pour pouvoir conclure (aphasie, dermatose à IgA linéaires et hallucination).

Méthode

La méthode utilisée pour l'objectif principal est celle de la Détection Automatisées de Signaux, de l'analyse des cas marquants et de la littérature. Puis, pour les potentiels nouveaux signaux, interrogation de la BNPV avec lecture des fiches denses et recherches bibliographiques complémentaires. L'analyse de l'objectif secondaire, s'est faite via les données BNPV, Eudravigilance, les PSUSA et la littérature.

Résultats et discussion du rapporteur

L'atorvastatine, la pravastatine et la simvastatine sont toujours les statines les plus prescrites en France; ce sont également celles qui ont le plus d'effets indésirables (EI) notifiés. Les SOC affections musculaires, investigations, hépatobiliaires, et cutanées sont les plus représentés dans l'analyse DAS.

L'analyse DAS comportait 11 375 « Preferred Term » (PT) reliés à une statine. Après tri de ces couples PT/statine, 232 couples correspondant à 5 types d'effets indésirables ont été retenus pour investigation : Hémorragies diverses, lichens/éruption lichénoïdes, purpuras vasculaires/vascularites, psoriasis, et colites microscopiques.

Parmi ces signaux, seuls les cas de "éruptions lichénoïdes" (déjà présent dans le RCP de la pravastatine) et de "vascularites" (déjà présents dans le RCP de la simvastatine et de la fluvastatine) sont suffisamment documentés et considérés comme pertinents quant au rôle possible de la statine. Des propositions d'ajout de ces effets indésirables seront envoyées via des commentaires lors des procédures PSUSA.

Concernant les colites microscopiques, les données paraissent encore trop limitées pour pouvoir conclure.

L'analyse de la littérature retrouve 2 publications motivant une analyse complémentaire des effets indésirables « ostéoporose » et « Maladie Parkinson » rapportés aux statines. Après investigation, ces cas ne sont pas retenus comme des signaux.

Concernant les effets indésirables « aphasie » et « hallucinations » dont les données avaient été jugées trop limitées pour conclure dans la précédente enquête, les données paraissent encore trop limitées aujourd'hui pour pouvoir conclure.

Concernant l'effet indésirable « dermatose à IgA linéaires », la nouvelle investigation ne les retient pas comme un signal. A noter que suite à l'enquête de 2018, un commentaire a été envoyé dans le cadre du PSUSA relatif à l'atorvastatine. Ainsi, le titulaire devra fournir une revue de sécurité pour cet effet indésirable lors du prochain PSUSA atorvastatine.

Conclusions du rapporteur

Les différentes AMM des statines sont en procédures de reconnaissance mutuelle (la France n'est l'Etat membre de référence que pour la pravastatine), il n'est donc pas possible de proposer d'emblée une harmonisation de leurs RCP pour les effets indésirables qui nous semblent d'intérêt.

Les propositions d'ajout d'effets indésirables, molécule par molécule, via les PSUSA seront faites concernant « éruption lichénoïdes » pour atorvastatine, simvastatine, rosuvastatine et fluvastatine et concernant « vascularites » pour atorvastatine, rosuvastatine et pravastatine.

Discussion en CSP

L'augmentation des ventes de statines depuis 2014 semble corrélée aux recommandations de l'ACC-AHA en 2013 concernant l'utilisation des statines en prévention primaire des accidents cardiovasculaires. Les recommandations préconisant une baisse de plus en plus importante du LDL-C et la plupart des études d'efficacité ayant été réalisées avec l'atorvastatine, les ventes de celle-ci ont augmenté.

Concernant les cas de maladie de Parkinson, il n'y en a pas dans la BNPV. Un seul cas de dyskinésie buccale est retenu par le CRPV rapporteur car la chronologie à l'introduction de la statine et à son arrêt est suggestive.

Les publications étudiant la possible apparition d'une maladie de Parkinson au cours de l'utilisation d'une statine sont contradictoires. Il n'est pas possible actuellement de conclure de façon formelle sur le rôle du produit et cet effet indésirable doit continuer à être suivi.

Un membre souhaiterait que soit étudié, à une autre occasion, le problème du mésusage des statines en prévention, notamment par les médecins généralistes.

La direction de l'ANSM en charge des interactions médicamenteuses sera relancée pour fournir des données actualisées sur les interactions médicamenteuses des statines.

Conclusions du CSP

Question posée : Poursuivre l'enquête nationale de PV

Votes

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

Question posée : Revoir l'information des produits

Votes

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

Conclusions

Le CSP propose de poursuivre l'enquête nationale de PV avec un périmètre restreint aux colites microscopiques, aux aphasies, aux hallucinations et aux syndromes extrapyramidaux.

Références documentaires

Rapports du CRPV d'Amiens

Nom du dossier : Enquête nationale de PV sur les toxicités graves des spécialités contenant du 5 fluorouracile ou de la capécitabine en lien avec un déficit de DPD

Laboratoires	Accord, Ebewe, Pfizer, Teva, Arrow, Biogaran, Cisters, EG, Fair Med, Medac, Mylan, Reddy, Teva, Zentiva, Roche, Sanofi, KRKA
Direction produit concernée	Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, thérapie cellulaire, produits sanguins et radiopharmaceutiques
Experts	CRPV de Paris Cochin

Présentation du dossier

Introduction

Le 5-Fluorouracile (5-FU) et sa prodrogue la capécitabine sont des fluoropyrimidines, largement utilisées dans de nombreux types de cancer. Le nombre de patients traités en France par une

fluoropyrimidine est estimé à environ 80 000 par an. La prévention des effets indésirables en lien avec une toxicité sévère des fluoropyrimidines passe essentiellement par le dépistage pré-thérapeutique du déficit en DPD. Le Réseau National de Pharmacogénétique hospitalière (RNPGx) associé au Groupe de Pharmacologie Clinique en Oncologie (GPCO) Unicancer a publié des recommandations sur le dépistage du déficit en DPD en février 2018, qui ont été précisées par l'Institut National du Cancer (INCa) et la Haute Autorité de Santé (HAS) en décembre 2018 avec le dosage de l'uracilémie. Ainsi, les patients ayant un déficit complet en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), et qui sont les plus à risque d'avoir des effets indésirables en lien avec une toxicité potentiellement fatale, ne devraient plus recevoir de 5-FU ou capecitabine.

Dans ce contexte, un premier rapport intermédiaire de cette enquête avait établi un état des lieux sur les toxicités graves aux fluoropyrimidines en lien avec un déficit en DPD sur les 5 ans précédents ces recommandations. Ce second rapport présenté en CSP avait pour objectif d'évaluer l'impact de ces recommandations sur la notification des cas graves.

Méthode

Les données analysées sont, sur la période définie par l'enquête, (i) l'ensemble des cas graves pour les substances fluorouracile ou capecitabine ou flucytosine issus de la BNPV (analyse macroscopique), (ii) les cas graves de toxicités pour les substances fluorouracile ou capecitabine ou flucytosine issus de la BNPV (analyse ciblée) et (iii) les cas graves de toxicités pour les substances fluorouracile ou capecitabine notifiés au laboratoire où une recherche de déficit en DPD est mentionnée (analyse ciblée). Le nombre d'ATU de VISTOGARD®, antidote des fluoropyrimidines, octroyée par l'ANSM est également analysé ainsi que l'évolution du nombre de tests de recherche du déficit en DPD réalisés en France. Cette enquête comporte ainsi trois périodes : janvier 2013 – février 2018 (période I) et mars 2018 – février 2019 (période II) puis mars 2019 – décembre 2019 (période III). Le présent rapport couvre les périodes II et III.

Résultats et discussion du rapporteur

Alors que sur les 12 mois précédents février 2018 (date de la publication des recommandations du RNPGx - GPCO Unicancer), entre 6000 à 7000 patients ayant reçu une fluoropyrimidine en France ont eu une recherche de déficit en DPD, on estime qu'en 2019 c'est environ 10 fois plus, avec entre 4000 et 6000 tests réalisés mensuellement. Le test majoritaire semble bien être le phénotypage pré-thérapeutique.

Sur la période mars 2018-décembre 2019, ce sont 539 cas graves qui ont été notifiés, incluant 62 décès, soit une stabilité par rapport aux années antérieures à 2017. Pour ces cas graves, 89 (16,5%) mentionnaient la recherche d'un déficit en DPD ; le test majoritairement effectué étant le phénotypage. Bien que ce taux reste relativement bas, il est cependant en nette augmentation (vs 5,4% sur 2013-2017), en lien avec les différentes communications et recommandations sur le sujet. Sur ces 89 cas notifiés entre mars 2018 et décembre 2019, parmi les 9 cas de décès, il y avait 5 patients porteurs d'un déficit (partiel) en DPD, 2 patients chez qui un déficit en DPD ne pouvait être exclu et un patient avec une mutation homozygote sur UGT1A1 (UDP-glycosyltransferase 1 polypeptide A1) et traité par le protocole FOLFIRINOX. Par ailleurs, sur 2019, à l'exception de deux cas en lien avec des circonstances particulières (urgence thérapeutique et demande expresse de la patiente), il n'y a pas de cas notifié de décès ou mise en jeu du pronostic vital (MEJPV) chez des patients n'ayant pas été dépistés. Au total, alors qu'il y avait une association significative entre la notification d'un décès toxique et la présence d'un déficit (complet ou partiel) en DPD sur la période 2013-février 2018 (Odd Ratio : OR 23,3 [Intervalle de Confiance (IC) 95% 3,4-257,7]), cette association n'est plus significative sur la période mars 2018-décembre 2019 (OR 3,1 [IC 95% 0,8-10,7]).

Concernant la flucytosine, sur les 10 cas graves notifiés sur mars 2018-décembre 2019, aucun ne mentionne la recherche d'un déficit en DPD.

Conclusions du rapporteur

La seconde partie de cette enquête montre que les tests de dépistage du déficit en DPD ont été mis en place sur l'ensemble du territoire avec une montée en charge importante. Concernant le nombre de cas graves et de décès sur 2018-2019, il y a une stabilité par rapport aux années antérieures à 2017. On ne retrouve plus cependant d'association statistiquement significative entre la présence d'un déficit en

DPD et la notification d'un décès toxique, possiblement en lien avec une notification plus importante des cas des décès. Il est enfin notable que sur 2019, il n'y a pas de cas notifié de décès ou MEJPV chez des patients n'ayant pas eu de dépistage de déficit en DPD, à l'exception de deux cas en lien avec des circonstances particulières.

Ces données sont globalement en faveur d'une application des recommandations de dépistage pré-thérapeutique du déficit en DPD pour le 5-FU et la capécitabine. Les modifications des Conditions de Prescription et de Délivrance (CPD) mises en place en 2019 par l'ANSM sont un élément important du dispositif de réduction des risques en lien avec un déficit en DPD, dont le respect devrait être un point d'attention, notamment pour la capécitabine. L'année 2019 étant une année de mise en place de ce dépistage, il n'est cependant pas encore possible d'évaluer l'impact sur la notification des cas graves. Le CRPV rapporteur propose une poursuite de l'enquête pour une année (jusqu'au 31/12/2020) afin d'estimer au mieux l'impact des recommandations sur la notification des cas en lien avec les toxicités graves des fluoropyrimidines.

Discussion en CSP

Le VISTOGARD® est un antidote du 5-Fluorouracile administré par voie intraveineuse, dans un contexte de surdosage avéré, notamment en cas d'administration erronée. Il doit être administré dans les 96 heures après l'administration du produit. Il n'existe pas de stock de VISTOGARD® en France. Ce médicament est disponible selon le régime d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative, et il n'y a pas d'Autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe. Le laboratoire titulaire de l'AMM vient de mettre à disposition un stock avancé au Royaume Uni de ce produit pour le territoire européen. Cet antidote n'est a priori pas approprié dans le cas de situation d'administration de 5-Fluorouracile chez un patient déficitaire en DPD, de par les conditions de son AMM (indication et délai d'administration) et son mécanisme d'action.

La chronologie de cette problématique du déficit en DPD et les actions antérieures ont été discutées. La France est le premier, et à ce jour le seul pays, à avoir recommandé de manière systématique la recherche du déficit en DPD avant l'initiation d'un traitement par une fluoropyrimidine. La conclusion récente de l'arbitrage européen sur la problématique du déficit en DPD chez les patients traités par fluoropyrimidines ne modifie pas les modalités d'accès de ces produits en France, où les CPD sont maintenues. Cependant, les Résumés des Caractéristiques des produits (RCP) à base de capécitabine et fluorouracile vont être mis à jour pour intégrer de nouvelles données et des recommandations de dépistage du déficit en DPD.

La nécessité de vérifier l'application des CPD en France a été soulevée, et au vu des données disponibles dans le cadre de cette enquête, même si (i) la nature des données et (ii) la temporalité ne permettent pas de conclure formellement sur la mise en application de cette recommandation en France, les résultats de ce rapport indiquent que les pratiques évoluent dans le bon sens. On note une interrogation particulière sur l'application des CPD en ville avec la délivrance de capécitabine dans les officines de ville. Un relai à destination de ces professionnels via le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens avait été réalisé mi-2019 pour informer des nouvelles CPD. Une lettre aux professionnels de santé envoyée le 4 juin 2020 suite à l'arbitrage européen rappelle également ces dispositions. Il apparaît nécessaire de s'assurer que les CPD sont appliquées de manière homogène sur le territoire, en dehors du cadre de cette enquête.

La disponibilité des tests et des centres de dépistage sur le territoire a également été questionnée. On constate une montée en puissance des centres de dépistage sur le territoire, en lien avec l'augmentation du nombre de tests réalisés mensuellement comparativement à la période I. Les données de pharmacovigilance ne permettent pas de tirer des conclusions sur ce point et les données obtenues sur la réalisation des tests ne sont probablement pas exhaustives.

L'interprétation des résultats a été questionnée, notamment sur la non-diminution du pourcentage de cas ayant entraîné une mise en jeu du pronostic vital et les cas d'issue fatale. Bien qu'une diminution de ces cas avec les nouvelles pratiques de dépistage soit attendue, les données de pharmacovigilance sont néanmoins limitées pour évaluer cette tendance. On note que parmi les cas de décès rapportés sur la période 2, on n'observe plus d'association avec la présence d'un déficit en DPD, comme c'était le cas sur la période I. Ces résultats semblent indiquer que bien que le nombre de cas graves rapportés est constant, le lien entre le nombre de cas de décès rapporté et la présence d'un déficit en DPD n'est

plus évident. Ces résultats sont à interpréter avec prudence, et la poursuite de l'enquête sur 12 mois supplémentaires permettra peut-être de confirmer ces premiers éléments.

Des questions ont été posées sur la gravité des effets indésirables et la profondeur du déficit, le pourcentage de décès chez les patients avec un déficit complet, le nombre total de décès en France. Cependant, les données de pharmacovigilance ne permettent pas de répondre à ces questions.

La poursuite de l'enquête pour une durée de 12 mois a été proposée.

Conclusions du CSP

Question posée : Poursuivre l'enquête nationale de PV

Votes

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

Conclusions

Le CSP propose de poursuivre l'enquête nationale de pharmacovigilance.

Références documentaires

Rapports du CRPV de Paris Cochin

Le compte-rendu a été adopté à la majorité.