

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

Comité scientifique permanent de surveillance et pharmacovigilance – Formation restreinte expertise Séance du 02 juin 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 PV des vaccins MENVEO® et NIMENRIX®	Pour information
2.2	Enquête nationale de PV sur l'amoxicilline et le risque de cristallurie	Pour information
2.3	Suivi national de PV des spécialités à base de fentanyl à action rapide	Pour discussion
3.	Points divers	

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Membres			
BAUDRU Patrick	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DRICI Milou-Daniel	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GERSON Michel	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"/>
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"/>
TRENQUE Thierry	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Experts			
GIBAJA Valérie	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GONZALEZ Céline	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JAVOT Lucie	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
THOMAS Laure	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM			
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
MOUNIER Céline	Directrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle sécurisation			
FERARD Claire	Cheffe de pôle / Modérateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ABOU TAAM Malak	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ALLUE Delphine	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PAGE Annabelle	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle pilotage			
JACQUOT Baptiste	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANESTHESIE, ANTALGIE, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS, PSYCHOTROPES ET MEDICAMENTS DES ADDICTIONS			
Pôle stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions aux stupéfiants			
MONZON Emilie	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle antalgie, anti-inflammatoires non stéroïdiens, ophtalmologie et médicaments de l'addiction au tabac			
GUEHO Sylvain	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PERRIOT Sylvain	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION DES VACCINS, DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROENTEROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, DE THERAPIE GENIQUE ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES			
Pôle vaccins, antibiotiques, antifongiques et antiparasitaires			
CHOQUET Cécile	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
JACQUET Alexis	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PARENT Isabelle	Cheffe de pôle	<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 2.3	GERSON Michel	Réalisation d'une vidéo financée par Mylan	1	2017	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
2.1	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"/>
2.1 et 2.2	PERAULT-POCHAT Marie-Christine	Présidence d'activités qui ont bénéficié d'un financement par Novartis et Takeda	1	2014 et 2016	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
2.2	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 PV des spécialités MENVEO et NIMENRIX

Laboratoires	GSK Biologicals SA et Pfizer
Direction produit concernée	Direction des vaccins, des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares
CRPV Rapporteur	CRPV d'Amiens

Présentation du dossier

Introduction

Présentations antérieures en Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV)	Aucune	
Nom commercial	MENVEO®	NIMENRIX®
DCI	Vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W135 et Y	Vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W135 et Y
Forme pharmaceutique et dosage	Poudre et solution pour solution injectable	Poudre et solvant pour solution injectable
Classe pharmacologique	Vaccin inactivé	
Indications	Immunisation active des enfants (à partir de 2 ans), des adolescents et des adultes à risque d'exposition à <i>Neisseria meningitidis</i> des sérogroupes A, C, W135 et Y, pour prévenir la maladie invasive.	Immunisation active des sujets à partir de 6 semaines contre les maladies méningococciques invasives dues aux <i>Neisseria meningitidis</i> des groupes A, C, W135 et Y
Condition de prescription et de délivrance (France)	Prescription médicale	
Procédure d'enregistrement	Centralisée	
Titulaire d'AMM / Exploitant	GSK Biologicals SA	Pfizer
Date d'obtention de l'AMM Européenne	15/03/2010	20/04/2012
Date de commercialisation en France	17/12/2012	29/11/2012

Contexte

L'épidémiologie des infections invasives méningococciques (IIM) de sérotype W en France a mis en évidence l'augmentation récente de l'incidence de celles-ci, associée à l'émergence et l'expansion depuis 2015 d'un nouveau variant virulent du sérotype W et conduisant à un taux brut d'incidence national de 0,12 cas d'IIM W pour 100 000 personnes entre le 1er juillet 2017 et le 30 juin 2018 et à des situations d'augmentation d'incidence limitées géographiquement à certaines régions de France. En conséquence, à la suite des recommandations vaccinales émises par la Haute Autorité de Santé (HAS) et sa Commission Technique des Vaccinations (CTV) en janvier 2019¹, qui préconisent la vaccination contre les infections invasives à méningocoques (IIM) de sérotype W avec un vaccin tétravalent, en situation d'hyper-endémie, il a été décidé la mise en enquête de deux vaccins méningococciques

¹ https://www.has-sante.fr/jcms/c_2903219/fr/vaccination-contre-les-infections-invasives-a-meningocoques-de-serogroupe-w-avec-un-vaccin-tetraivalent-situations-d-hyperendemie

tétravalents, MENVEO® et NIMENRIX®. Cette décision fait également suite à la mise en évidence par l'ANSM d'un signal potentiel de syndrome de Guillain-Barré (SGB) avec ces vaccins méningococciques conjugués, cet effet indésirable (EI) étant identifié et surveillé en tant que risque potentiel important dans les PSURs de ces deux vaccins.

Méthode

L'ensemble des cas issus de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), ainsi que les cas français rapportés aux laboratoires exploitants, ont été analysés, depuis la commercialisation (2012) des deux vaccins jusqu'au 31/12/2019. Ont également été analysées les dernières versions des PSURs pour ces deux vaccins et des Plans de Gestion des Risques (PGR). Les données de la littérature proviennent de la veille bibliographique effectuée par les laboratoires sur *Medline*, *Embase* et *Derwent Drug File*.

Résultats

Au total, 344 cas dont 45,6% graves ont été analysés et la majorité (82,8%) provenait de la BNPV. Parmi les cas graves, deux décès sont recensés. Les taux de notifications sont présentés dans le Tableau 1 ci-dessous.

Tab.1 – Taux de notifications

	MENVEO®	NIMENRIX®
Données de vente	209 928	863 040
Nombre de cas	139	205
Nombre de cas graves	59	98
Taux de notification	66,2/100 000	23,8/100 000
• cas graves	28,1/100 000	11,4/100 000

La majorité des effets indésirables rapportés a concerné des réactions au site d'injection des vaccins et des réactions générales de type fièvre et fatigue. Concernant les effets indésirables au niveau du système nerveux, il s'agit principalement de céphalées, et au niveau gastro-intestinal, de nausées et vomissements. Les myalgies sont l'effet indésirable prédominant au niveau musculosquelettique. Sont également recensés de nombreux effets indésirables affectant la peau et le tissu sous-cutané.

Dans le Système Organes-Classe (SOC) « Affections hématologiques et du système lymphatique ». 33 cas ont été recensés, dont 12 cas d'adénopathies et 16 cas de lymphadénite/ lymphadénopathie. Quatorze d'entre eux ont été considérés graves. Ces EI ne sont pas listés dans le RCP des vaccins. Dans la moitié des cas environ, le vaccin antiméningococcique est administré seul, et dans l'autre moitié avec un autre vaccin.

Plusieurs cas, graves et non graves, de douleurs articulaires ont été recensés, à savoir 7 avec NIMENRIX® et 2 avec MENVEO®. Ont également été rapportés avec NIMENRIX® : 1 cas de raideur articulaire, 1 cas d'arthromyalgie et 1 cas d'oligoarthrite étendue. L'effet indésirable « arthralgie » est cependant seulement listé dans le RCP de MENVEO®. A noter cependant l'administration concomitante d'un autre vaccin avec NIMENRIX® dans 8 cas sur 10.

Les deux cas de décès concernent :

- Une méningococcémie malgré une vaccination, chez un patient ayant un déficit en fraction C7 du complément. Or, les sujets présentant un déficit en fractions du complément et les sujets présentant une asplénie fonctionnelle ou anatomique pourraient ne pas développer une réponse immunitaire aux vaccins méningococciques conjugués des sérogroupes A, C, W135 et Y (information mentionnée dans le RCP).

- Une polyradiculonévrite aiguë avec dégradation de l'état du patient sur un an conduisant à son décès. FLAGYL® n'est pas suspect, le patient l'ayant pris en automédication après le début des douleurs abdominales qui peuvent être les signes neurovégétatifs d'un début de SGB.

Syndrome de Guillain-Barré (4 cas/344) :

- 1^{er} cas (NIMENRIX®) : Syndrome de Guillain-Barré survenu chez un homme de 52 ans avec peu de détails concernant la clinique.
- 2^{ème} cas (MENVEO®) : Syndrome de Guillain-Barré survenu chez une femme de 48 ans, traitée au long cours par nicardipine, indapamide, fluoxétine et alprazolam. Les premiers symptômes étant apparus à la suite de la vaccination par MENINGITEC®, ce vaccin semble plus susceptible d'être responsable des troubles. MENVEO® pourrait cependant avoir participé à leur aggravation.
- 3^{ème} cas (NIMENRIX®) : Syndrome de Miller-Fisher, diplopie, vertiges et paresthésies survenus chez une femme de 20 ans, vaccinée par BOOSTRIX TETRA® et NIMENRIX®, puis par STAMARIL®, TYPHIM®, VAQTA® et INFLUVAC TETRA® les deux mois suivants. L'INFLUVAC TETRA® a une imputabilité chronologique plus élevée, et « Névralgies, paresthésie, convulsions fébriles, troubles neurologiques de type encéphalomyélite, névrite et syndrome de Guillain-Barré » sont rapportés dans son RCP. Le vaccin BOOSTRIX TETRA® présente la même chronologie que NIMENRIX®, mais « de très rares cas d'effets indésirables au niveau du système nerveux central et périphérique, incluant des paralysies ascendantes voire des paralysies respiratoires (e.g. syndrome de Guillain-Barré) ont été rapportés avec ce vaccin » (RCP du BOOSTRIX TETRA®). Des syndromes de Guillain-Barré sont également mentionnés dans le RCP de VAQTA®.
- 4^{ème} cas (NIMENRIX®) : Cas d'évolution fatale décrit ci-dessus (polyradiculonévrite aiguë).

Le laboratoire GSK rapporte 12 cas de syndrome de Guillain-Barré au niveau mondial, mais le signal n'a pas été retenu faute de preuve d'un lien de causalité entre l'administration du vaccin et la survenue de l'effet.

Discussion du CRPV rapporteur

Les deux vaccins présentent le même profil de sécurité, qui correspond à celui attendu dans leur RCP. A noter cependant une nette différence du taux de notification des effets indésirables puisque NIMENRIX®, vaccin plus distribué que MENVEO®, a pourtant un taux de notification nettement inférieur. Cela pourrait s'expliquer par la sous-notification des EI connus et non graves pour un vaccin dont le profil de sécurité est déjà bien établi. Aucun signal important n'a émergé de l'analyse des cas.

En sept ans de commercialisation, trois cas de syndrome de Guillain-Barré ont été rapportés au niveau français, deux avec NIMENRIX® et un avec MENVEO® (sur un total de 1 018 178 doses vendues tout vaccin confondu, sachant que l'incidence annuelle de ce syndrome est de 2,4 cas pour 100 000 patients par an – Incidence du Syndrome de Guillain-Barré en France : une analyse épidémiologique à partir des données du PMSI (2008-2013), A. Delannoy et al, Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique, 2017). Une interrogation de la base de données Vigibase fait état de 25 cas et 8 cas de syndrome de Guillain-Barré notifiés au décours d'une vaccination par MENVEO® et NIMENRIX®, respectivement. Le CRPV d'Amiens s'est proposé d'expertiser l'ensemble de ces observations.

Les EI « adénopathie », « lymphadénite », « lymphadénopathie », ne sont pas listés dans le RCP des deux vaccins. Un nombre de cas non négligeable a été rapporté au niveau français, ainsi qu'au niveau

international. Une évaluation de ce risque est actuellement en cours dans les PSUR de MENVEO® par le laboratoire GSK afin de savoir s'il existe une preuve suffisante d'un lien de causalité entre la vaccination et la survenue de l'effet (prochain PSUR en juin 2020).

Il a été constaté une différence au niveau des RCP des deux vaccins. En effet, l'EI « arthralgie » est listé dans le RCP de MENVEO®, mais pas dans celui de NIMENRIX®. Ont pourtant été rapportés de nombreux cas au niveau international avec ce vaccin, dont quelques cas français. Au regard des données analysées le risque d'arthralgies avec NIMENRIX® est confirmé.

Conclusions et propositions du Rapporteur

Le signal concernant le Syndrome de Guillain-Barré n'a pas été confirmé, et le profil de sécurité après 7 ans de commercialisation des deux vaccins correspond à celui attendu.

Compte-tenu des résultats de cette enquête, le CRPV a soumis les deux propositions suivantes :

1. Un **renforcement** de l'information produit.
2. Un **arrêt de l'enquête nationale de pharmacovigilance** avec une nouvelle analyse si nécessaire, en cas de nouveau signal.

Conclusions du CSP

Question posée : Clore l'enquête nationale de PV avec un périmètre restreint

Votes	
Nombre de votants	11
Nombre d'avis favorables	10
Nombre d'avis défavorables	1
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 clore l'enquête de pharmacovigilance

Références documentaires

Rapports du CRPV d'Amiens

Nom du dossier : Enquête nationale de PV amoxicilline et cristallurie

Laboratoires	GSK, Panpharma, Mylan et Sandoz
Direction produit concernée	Direction des vaccins, des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares
CRPV rapporteur	CRPV de Paris Mondor

Présentation du dossier

Introduction

	PRINCEPS	GENERIQUES
Nom commercial	CLAMOXYL® AUGMENTIN®	AMOXICILLINE PANPHARMA® AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE PANPHARMA® AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE MYLAN® AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE SANDOZ®
DCI	Amoxicilline sodique	
Excipient(s) à effet notable	Sans objet	
Forme pharmaceutique et dosage	Clamoxyl® 500mg, poudre pour solution injectable IM-IV Clamoxyl® 1g, poudre pour solution injectable IM-IV Clamoxyl® 2g, poudre pour solution injectable IV Augmentin® 500 mg/50 mg, poudre pour solution injectable/ pour perfusion IV Augmentin® 1g/200mg, poudre et solvant pour solution injectable/pour perfusion IV (retiré du marché depuis le précédent rapport de 2017) Augmentin® 1g/200mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion IV Augmentin® 2g/200mg ADULTES, poudre pour solution pour perfusion	Amoxicilline Panpharma® 1g, poudre pour solution injectable Amoxicilline Panpharma® 2g, poudre pour solution injectable Amoxicilline/acide clavulanique Panpharma® 500mg/50mg nourrissons et enfants, poudre pour solution injectable IV Amoxicilline/acide clavulanique Panpharma® 500mg/100mg, ADULTE poudre pour solution injectable IV (commercialisé depuis le précédent rapport de 2017) Amoxicilline/acide clavulanique Panpharma®, 1 g/100 mg enfants, poudre pour solution injectable IV (retiré du marché depuis le précédent rapport de 2017) Amoxicilline/acide clavulanique Panpharma® 1g/200mg ADULTES, poudre pour solution injectable

		<p>Amoxicilline/acide clavulanique Panpharma® 2g/200mg ADULTES, poudre pour solution injectable</p> <p>Amoxicilline/acide clavulanique Mylan® 500mg/50mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion IV</p> <p>Amoxicilline/acide clavulanique Mylan®, 1 g/100 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion IV</p> <p>Amoxicilline/acide clavulanique Mylan® 1g/200mg ADULTES, poudre pour solution injectable/pour perfusion IV</p> <p>Amoxicilline/acide clavulanique Mylan® 2g/200mg ADULTES, poudre pour perfusion</p> <p>Amoxicilline/acide clavulanique Sandoz® 500mg/50mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion IV</p> <p>Amoxicilline/acide clavulanique Sandoz® 1g/200mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion</p> <p>Amoxicilline/acide clavulanique Sandoz® 2g/200mg, poudre pour perfusion</p>
Classe pharmacologique	Antibiotiques ; Bêtalactamines, du groupe des aminopénicillines +/- bêta-lactamases	
Indication(s)	<p>Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles.</p> <p>Amoxicilline GSK :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infections O.R.L sévères (telles que mastoïdite, infections péri-amygdaliennes, épiglottite et sinusite lorsqu'elles sont accompagnées de signes et symptômes systémiques sévères) - Exacerbations aiguës de bronchite chronique - Pneumonie communautaire - Cystite aiguë - Pyélonéphrite aiguë - <i>Abcès dentaire sévère avec cellulite</i> - <i>Infections articulaires sur prothèses</i> 	Mêmes indications que le princeps

	<ul style="list-style-type: none"> - Maladie de Lyme - Méningite bactérienne - Bactériémie associée, ou suspectée d'être associée à l'une des infections listées ci-dessus. - Traitement et prophylaxie de l'endocardite <p>Amoxicilline/acide clavulanique GSK</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infections sévères O.R.L. (telles que mastoïdite, infections péri-amygdaliennes, épiglottite et sinusite, lorsqu'elles sont accompagnées de signes et symptômes systémiques sévères), - Exacerbation de bronchite chronique (diagnostiquée de façon appropriée), - Pneumonie aiguë communautaire, - Cystite, - Pyélonéphrite, - Infections de la peau et des tissus mous, en particulier cellulite, morsures animales, abcès dentaire sévère avec propagation de cellulite, - Infections des os et des articulations, en particulier ostéomyélite, - Infections intra-abdominales, - Infections génitales de la femme. <p><u>Prophylaxie des infections post-opératoires chez l'adulte impliquant :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - L'appareil digestif, - La cavité pelvienne, - La tête et le cou, - Le système biliaire 	
<p>Condition de prescription et de délivrance (France)</p>	<p>Liste I</p>	
<p>Procédure d'enregistrement</p>	<p>Procédure nationale</p>	

Titulaire d'AMM / Exploitant	GSK	Panpharma, Mylan, Sandoz
Date d'obtention de l'AMM	Clamoxyl® : 7 mars 1972 Augmentin® : 3 avril 1981	
Date de commercialisation en France	Clamoxyl® 500 mg, 1g, 2g : 01/1984, 01/1984, 05/1983 Augmentin® 500 mg/50 mg, 1g/200mg, 2g/200mg : 01/2008, 06/2001 et 01/2003 (forme sans solvant), 01/2008 /06/1985	Amoxicilline Panpharma 1g, 2g : 01/1998 Amoxicilline/acide clavulanique Panpharma 500 mg/50 mg, 500mg/100mg, 1g /100mg, 1g/200mg, 2g/200mg : 12/2007, 01/2010, 12/2007, 12/2007, 12/2007 Amoxicilline/acide clavulanique Mylan 500 mg/50 mg, 1g/100 mg, 1g/200mg, 2g/200mg : 01/2006, 01/2006, 11/2005, 11/2005 Amoxicilline/acide clavulanique Sandoz 500 mg/50 mg, 1g/200mg, 2g/200mg : 11/2007, 07/2007, 07/2007
Pays commercialisant la (les) spécialité(s)	En Europe et dans plus de 110 autres pays	-

Depuis 2010, le nombre de cas de cristallurie avérée ou suspectée à l'amoxicilline sodique notifiés aux CRPV a nettement augmenté motivant l'ouverture d'une enquête de pharmacovigilance. Celle-ci, présentée au comité technique du 12 septembre 2017 a permis de mettre en évidence la gravité possible de l'atteinte rénale avec le plus souvent une atteinte KDIGO 3 et pour 22% des patients la nécessité d'une dialyse. Elle a également mis en évidence les facteurs favorisants : forte posologie d'amoxicilline administrée, un pH urinaire mesuré ou suspecté acide, une faible diurèse par déshydratation en lien avec le jeûne préopératoire, la préparation digestive +/- la supplémentation protéique préopératoire, l'administration concomitante de médicaments néphrotoxiques et un mode de préparation et/ou d'administration non-conformes chez des patients traités en prophylaxie. Afin de diminuer ce risque de cristallurie, un rappel sur le bon usage des spécialités à base d'amoxicilline sodique a été diffusé sur le site internet de l'ANSM le 28 février 2018 et relayé par les sociétés savantes. L'objectif de cette deuxième enquête est d'évaluer l'impact du rappel de bon usage sur le nombre de cas de cristallurie avérée ou suspectée à l'amoxicilline notifiés aux CRPV et d'effectuer une analyse de tendance de l'évolution des cas de cristallurie avant la publication du point d'information (mars 2018) et après la publication (à partir d'avril 2018).

Méthode

Une extraction de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) de tous les cas graves et non graves survenus sur le territoire français avec les spécialités à base d'amoxicilline sodique ayant une imputabilité OMS « suspect » ou « interaction » a été effectuée, et prenait en compte les termes suivants : HLTG troubles rénaux (excl néphropathies) ou HLTG Signes et symptômes des voies urinaires ou PT Cristallurie ou PT Cristaux urinaires ou PT Cristaux urinaires absents ou PT Cristaux urinaires de médicament présents ou PT Cristaux urinaires présents ou PT Néphropathie cristalline
Les dates d'interrogation étaient les suivantes :

- Période P1 : 01/12/2016 au 31/03/2018
- Période P2 : 01/04/2018 au 31/12/2019

Les données provenant des laboratoires ont également été transmises pour analyse.

Résultats

Sur la période P1, 61 cas ont été retenus et 74 cas sur la période P2. Respectivement 56 (92%) et 71 (96%) cas concernent l'amoxicilline sodique seule, utilisée en curatif. Ils ont été notifiés à 26 CRPV. 2 cas (1%) concernent l'association amoxicilline sodique/acide clavulanique, utilisée principalement en prophylaxie et 6 cas (4%) concernent l'association des deux traitements. Les cas avec l'amoxicilline seule concernent les deux titulaires de l'AMM, princeps et génériques de l'amoxicilline sodique.

Discussion du CRPV rapporteur

Le taux de notification moyen reste élevé avant et après la diffusion du point d'information, entre 169 et 307 cas pour 100 000 patients-année traités. Les caractéristiques des patients, les modalités du traitement et de la description de la cristallurie sont similaires au 1^{er} rapport. Les mêmes facteurs favorisants sont retrouvés. En effet, l'atteinte rénale reste sévère (majoritairement KDIGO 3) avec la nécessité d'une dialyse chez 23 à 24% des patients, les posologies administrées sont élevées (supérieures ou égales à 12g/j). Sur la période P2, la survenue de troubles neurologiques est constatée chez 12% des patients. L'analyse histologique montre que l'atteinte rénale est secondaire à une nécrose tubulaire avec parfois néphrose osmotique. A l'arrêt de l'amoxicilline, la réhydratation et l'alcalinisation des urines, l'évolution est le plus souvent rapidement favorable.

Conclusions

L'harmonisation des Résumés Caractéristiques des Produits des spécialités à base d'amoxicilline sodique (indications, posologies, administration) et la diffusion du point d'information sur les cristalluries à l'amoxicilline du 28 février 2018 n'a pas permis de diminuer du nombre de cas de cristallurie à l'amoxicilline recueillis par les CRPV. L'estimation du nombre de cas de cristallurie à l'amoxicilline sodique reste très élevée.

Les hypothèses retenues pour expliquer la recrudescence des cas notifiés aux CRPV sont les suivantes :

- Le doublement de la posologie de l'amoxicilline/acide clavulanique utilisée en prophylaxie en cas de chirurgie (recommandations SFAR de 2010) et la chute du nombre de cas rapportés dans le second rapport après changement de l'antibiothérapie.
- Mise en place de l'étude Cristamox (2013), l'augmentation est surtout majeure après 2013. L'étude Cristamox a pour objectif principal d'estimer l'incidence de la survenue d'une cristallurie d'amoxicilline lors d'un traitement par amoxicilline intraveineuse à fortes doses.
- Mise en ligne du rappel sur le bon usage des spécialités à base d'amoxicilline sodique diffusé sur le site internet et relayé par les sociétés savantes (2018) qui a probablement permis une meilleure notification des cas.
- Utilisation de plus en plus fréquente de fortes posologies d'amoxicilline utilisées en curatif
- Une population âgée (avec une médiane d'âge de 73 à 77 ans) traitée par des posologies plus fréquemment \geq à 12 g/j.

Les facteurs favorisant la survenue d'une cristallurie à l'amoxicilline retrouvés dans ce deuxième rapport sont les mêmes que ceux du 1^{er} rapport.

L'atteinte rénale reste sévère (majoritairement KDIGO 3) avec la nécessité d'une dialyse chez 23% des patients et la survenue de troubles neurologiques chez 12% des patients. A l'arrêt de l'amoxicilline, la réhydratation et l'alcalinisation des urines, l'évolution est rapidement favorable.

Discussion du CSP

Les discussions lors du CSP ont porté notamment sur l'utilisation de ces fortes posologies d'amoxicilline en curatif et leur nécessité. Il a été précisé aux membres du CSP que les professionnels de santé qui utilisent ces posologies ont connaissance du risque de cristallurie. Ces fortes posologies sont utilisées compte tenu de la gravité de la pathologie à traiter (endocardite). Il a également été demandé si des améliorations des pratiques (alcalinisation des urines) pouvaient être envisagées. Les cas d'insuffisance rénale aiguë et de cristallurie doivent faire l'objet d'une analyse dans le prochain PSUR et doivent

prendre en compte les indications, le pH urinaire et les modalités d'administration. Une question a également été posée sur la qualité du principe actif. La substance active est conforme à la Pharmacopée européenne. Un rapport intitulé « Etat des lieux sur la substance active amoxicilline » est disponible sur le site internet de l'ANSM. Il est à noter que les résultats finaux de l'étude Cristamox sont toujours en attente.

Il a également été proposé de modifier la fréquence de survenue de ces cristalluries indiquée dans le RCP. Il semble que l'effet n'est pas si « rare », notamment en cas d'utilisation de fortes posologies.

Conclusions du CSP

Question posée : Clore l'enquête nationale de PV avec un périmètre restreint

Votes

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

Conclusions

Au vu des données de ce suivi, les membres du CSP recommandent à la majorité de clore cette enquête. La direction produit transmettra ce second rapport aux sociétés savantes avec lesquelles un échange avait été réalisé lors de l'élaboration du point d'information de février 2018.

Références documentaires

Rapports du CRPV de Paris Mondor

Nom du dossier : Suivi national de PV des spécialités à base de fentanyl à action rapide

Laboratoires	Grunenthal, Kyowa, Mylan, Takeda et Teva
Direction produit concernée	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions
CRPV Rapporteur	CRPV de Nancy

Présentation du dossier

Introduction

Sept spécialités de fentanyl à administration transmuqueuse (FTM) sont disponibles sur le marché français pour la prise en charge des accès douloureux paroxystiques cancéreux de l'adulte : ABSTRAL[®], ACTIQ[®], BREAKYL[®], EFFENTORA[®], INSTANYL[®], PECFENT[®] et RECIVIT[®]. Elles sont soumises à un plan de gestion de risque (PGR) européen et national (exception faite d'ACTIQ) ainsi qu'à un suivi national de Pharmacovigilance et d'Addictovigilance, notamment en raison des risques de mésusage (utilisation hors indication cancéreuse, traitement de fond opioïde inexistant ou insuffisant, posologie inadéquate), d'abus, de dépendance et d'intoxication accidentelle. Il s'agit du 4^{ème} point de Pharmacovigilance, les 3 points précédents ayant été présentés lors de comités techniques en 2011,

2013 et 2016. Pour RECIVIT® et BREAKYL®, ce sont les premières données présentées, ces spécialités ayant été intégrées au suivi national en 2018.

Méthode

Période d'étude :

- ABSTRAL®, ACTIQ®, EFFENTORA®, INSTANYL®, PECFENT® : du 01/01/2016 au 30/06/2019
- BREAKYL® et RECIVIT® : de la commercialisation (11/04/2013 et 01/06/2014, respectivement) au 30/06/2019

Source des données :

Données des laboratoires : fiches CIOMS et revues trimestrielles des cas graves (G) et non graves (NG) français, chiffres de vente, revues semestrielles des cas de mésusage, PSURs et PGR.

Données du réseau des vigilances : cas des réseaux des CRPV et des CEIP

Résultats

ABSTRAL® : 35 cas (23 G – 2 cas de décès) dont 32 cas avec au moins un risque identifié dans le PGR (mésusage, abus/dépendance, surdosage).

Les EI les plus fréquemment rapportés sont un état confusionnel (n=7), une somnolence (n=6), des vomissements (n=4), une constipation (n=3) avec parfois une occlusion (n=1) et un syndrome de sevrage (n=3). Les cas survenant dans un contexte de surdosage (n=12 dont 11 non intentionnels) ont doublé par comparaison avec les données du point 3. Les mésusages les plus fréquemment rapportés sont une utilisation dans une indication hors AMM (51%) et un traitement de fond opioïde inexistant ou insuffisant (46%). L'abus et/ou la dépendance sont rapportés (17%), mais dans des proportions moindres qu'avec d'autres FTM.

ACTIQ® : 80 cas (36 G – absence de cas de décès) dont 70 cas avec au moins un risque identifié.

Le profil de sécurité est très proche de celui mis en évidence lors du point précédent, avec des syndromes de sevrage (n=14) survenant lors de tentatives d'arrêt du traitement chez des patients en situation d'abus/dépendance, des effets locaux (n=11) notamment dentaires et des diminutions ou perte d'efficacité du traitement (n=10). Il n'y a pas de cas surdosage rapporté sur la période. Les mésusages fréquemment rapportés concernent une utilisation dans une indication hors AMM (64%) et d'une posologie inadéquate (41%). ACTIQ® est pourvoyeur d'abus et/ou de dépendance (50% des cas du suivi) avec chez certains patients une dépendance à la forme galénique, proche d'une sucette.

BREAKYL® : 10 cas (5 G - 1 cas de décès), tous comprenant au moins un risque identifié.

Tous les EI rapportés (n=15 pour 8 cas) sont déjà mentionnés dans le RCP de cette spécialité et classiques des opioïdes (somnolence, vertiges, nausées, vomissements, altération de l'état de conscience, dépression respiratoire et rétention urinaire). La majorité des cas survient suite à un surdosage involontaire (n=6).

Comme pour les autres spécialités, il existe du mésusage, notamment l'utilisation dans une indication hors-AMM (40%), un traitement de fond opioïde inexistant ou insuffisant (30%) et la prescription d'une posologie inadéquate (30%). L'abus et/ou la dépendance sont rapportées dans une proportion plus faible (10%) qu'avec d'autres spécialités de FTM.

EFFENTORA® : 33 cas (16 G – absence de décès) dont 32 avec au moins un risque identifié.

Pour les 34 EI du suivi (total de 12 cas), on distingue des atteintes locales (n=8) majoritairement à type d'érosion/altération dentaire conduisant à une chute des dents ou nécessitant une avulsion, syndrome de sevrage (n=3), constipation (n=2), vertiges (n=2), inefficacité (n=2). Les cas d'EI surviennent quasiment tous (n=11) chez des patients exposés au long cours à une dose excessive de fentanyl liée à la prescription d'une dose élevée et/ou d'une situation d'abus/dépendance.

Le mésusage le plus fréquemment rapporté est une utilisation hors indication cancéreuse (64% - utilisation dans près d'un tiers des cas en rhumatologie), ainsi que l'utilisation d'une posologie inadéquate (58%). EFFENTORA® est particulièrement pourvoyeur d'abus et/ou de dépendance (58%).

INSTANYL® : 75 cas (43 G - 3 cas de décès) dont 69 avec au moins un risque identifié.

L'atteinte la plus rapportée est le syndrome de sevrage (n= 10). Les autres EI fréquemment observés sont liés à des surdosages involontaires et à type de dépression respiratoire (n=5), d'altération de l'état de conscience pouvant aller jusqu'au coma (n=4) et de vertiges (n=4). Le surdosage est observé dans près d'un tiers des cas avec EI (dont 2 des cas de décès) et sont consécutifs à une prescription inadaptée d'opioïdes et/ou à une administration excessive d'INSTANYL® par les patients ou les soignants.

INSTANYL® est fortement pourvoyeur d'abus et de dépendance (65%), avec chez certains patients une dépendance au geste d'administration.

Les mésusages fréquemment rapportés concernent une indication hors AMM (57%), l'utilisation d'une posologie inadéquate (37%).

PECFENT® : 69 cas (47 G – absence de cas de décès) dont 60 avec au moins un risque identifié.

Il s'agit de la seule spécialité dont les chiffres de vente et les taux de notifications augmentent entre les points 3 et 4. Parmi les 48 EI (34 cas), l'atteinte la plus décrite est le syndrome de sevrage (n=9, dont 8 cas dans des contextes d'abus dépendance et 1 cas suite à une interaction médicamenteuse avec le naloxégon). Les autres EI fréquemment rapportés surviennent lors de surdosages involontaire : coma (n=3), somnolence (n=3), myosis serré (n=3). Deux cas d'EI locaux sont décrits, dont 1 cas de brûlure nasale. PECFENT® est particulièrement pourvoyeur d'abus et de dépendance (51%) avec chez certains patients une dépendance au geste d'administration. Les mésusages fréquemment rapportés concernent une indication hors-AMM (51%), l'utilisation d'une posologie inadéquate (45%) et/ou un traitement de fond opioïde inexistant ou insuffisant (32 %).

RECIVIT® : 26 cas (6 G – 1 cas de décès) dont 18 avec au moins un risque identifié.

L'EI le plus rapporté est l'inefficacité (n=10), survenant majoritairement dans des contextes de problèmes de dissolution du comprimé sublingual. Seul un cas EI local (douleur gingivale) est décrit.

Les risques les plus fréquemment rapportés sont l'utilisation dans une indication hors AMM (42%), un traitement de fond opioïde inexistant ou insuffisant (35%). L'abus et/ou la dépendance sont observés dans une proportion plus faible (19%) par rapport aux autres spécialités de FTM.

Discussion du CRPV rapporteur

La grande majorité des effets indésirables rapportés dans le point 4 sont typiques des opioïdes et déjà inclus dans les RCP des différentes spécialités de FTM. Les effets non listés sont peu nombreux et souvent insuffisamment documentés pour faire l'objet d'une demande d'ajout dans le RCP de ces médicaments. Seuls quelques EI nécessitent de revoir l'information relative aux FTM (avulsion dentaire et saignements locaux pour ACTIQ®, chute de dent pour EFFENTORA®, brûlure nasale pour PECFENT®, occlusion intestinale pour ABSTRAL®, possibilité d'une interaction médicamenteuse avec le naloxégon pour tous les FTM).

Concernant les risques identifiés dans le PGR, il convient de souligner que si les cas d'abus et de dépendance existent avec toutes les spécialités, ils sont particulièrement nombreux avec EFFENTORA®, ACTIQ®, INSTANYL® et PECFENT®. Un rôle du geste d'administration et de la forme galénique est mis en évidence pour les sprays nasaux et le comprimé à applicateur buccal d'ACTIQ, proche d'une sucette.

Pour le mésusage, toutes les spécialités sont concernées. Le mésusage le plus fréquemment rapporté, quelle que soit la spécialité est l'utilisation hors indication cancéreuse. C'était déjà le cas lors du point 3. Les autres mésusages largement représentés sont l'utilisation d'un FTM chez des patients naïfs d'opioïdes ou avec un traitement de fond insuffisant ainsi que la prescription d'une dose excessive de FTM. L'existence de ces mésusages suggère que certains prescripteurs ne maîtrisent pas correctement l'utilisation des spécialités de FTM et exposent involontairement les patients à des surdosages, aux conséquences potentiellement graves.

Conclusions

L'actualisation des données de pharmacovigilance confirme que de nombreux patients se voient toujours prescrire des spécialités de FTM dans des conditions ne respectant pas l'autorisation de mise sur le marché (non-respect de l'indication ainsi que des modalités de prise, en particulier, l'absence de

traitement opioïde de fond, l'absence d'une période de titration et/ou l'utilisation d'un schéma posologique inadapté). Aussi il convient de prendre des mesures permettant notamment d'améliorer la prescription afin que les FTM restent destinés aux patients cancéreux. Aussi les rapporteurs proposent :

- Une sécurisation de l'accès au traitement via la subordination de la prescription à une formation spécifique habilitant les médecins spécialistes ou généralistes amenés à prendre en charge des patients cancéreux. Ceci pourrait être également proposé aux pharmaciens et aux infirmiers.
- La mise en place d'un carnet de suivi du traitement
- Une nouvelle communication à la diffusion large, relative aux résultats du suivi national
- Une modification des systèmes de délivrance de doses des FTM afin d'inclure un blocage et un comptage des doses délivrées
- De réfléchir à l'intérêt d'une éventuelle coprescription de naloxone
- De travailler en concertation avec d'autres agences (ARS/HAS) ainsi qu'avec les caisses d'assurance maladie (profils des prescripteurs, édition de plaquettes d'information)

Une restriction du cadre du suivi national de Pharmacovigilance aux cas de décès et de mise en jeu du pronostic vital, aux cas G et NG de mésusage, de surdosage, d'exposition pédiatrique et d'exposition durant la grossesse et l'allaitement. L'abus et la dépendance restent suivis en parallèle par l'Addictovigilance.

Conclusions du CSP

Question posée : Poursuivre le suivi de pharmacovigilance avec un périmètre restreint

Votes

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

Question posée : Revoir l'information produit

Votes

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

Question posée : Revoir les documents éducationnels

Votes

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

Conclusions

Les CSP propose de poursuivre le suivi de PV avec un périmètre restreint comme suggéré par le rapporteur.

Références documentaires

Rapport du CRPV