

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

## Comité scientifique permanent de surveillance et pharmacovigilance – Formation restreinte expertise Séance du 29 juin 2021

### Ordre du jour

#### Programme de séance

	Sujets abordés	Action
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>	
1.1	Ordre du jour	Pour adoption
1.2	Gestion des liens d'intérêts	Pour information
<b>2.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances</b>	
2.1	Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité COSENTYX® (sécukimumab)	Pour discussion
2.2	Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité AUBAGIO® (térfunomide)	Pour discussion
2.3	Enquête nationale de pharmacovigilance sur le risque d'hypertension artérielle pulmonaire sous léflunomide	Pour discussion
2.4	Suivi national de pharmacovigilance sur le profil de sécurité de sonidégib (ODOMZO®) et vismodégib (ERIVEDGE®)	Pour discussion
2.5	Enquête nationale de pharmacovigilance sur les toxicités graves des spécialités contenant du 5-fluorouracile ou de la capécitabine en lien avec un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase	Pour discussion
<b>3.</b>	<b>Point divers</b>	

## Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Excusé
<b>Membres</b>			
BAUDRU Patrick	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DRICI Milou-Daniel	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FEDRIZZI Sophie	Membre suppléant	<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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>
PERAULT-POCHAT Marie-Christine	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PELÉ Gérard	Membre suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
PIERSON Marie-Michèle	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PINEL Sylvine	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Experts</b>			
POLARD Elisabeth	Experte ponctuelle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EL ARIDI Layal	Experte ponctuelle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHOUCHANA Laurent	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JONVILLE-BERA Annie-Pierre	Experte ponctuelle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
COTTIN Judith	Experte ponctuelle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LACROIX Isabelle	Experte ponctuelle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>ANSM</b>			
<b>CASAR</b>			
JOUANNEAULT Aude-Marie	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>			
MOUNIER Céline	Directrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VIAL Thierry	Conseiller scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle sécurisation</b>			
FERARD Claire	Cheffe de pôle / Modératrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEVRAUT Mathieu	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PAGE Annabelle	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PERRIOT Sylvain	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TONNAY Véronique	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle pilotage</b>			
GUERRIB Celina	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JACQUOT Baptiste	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QUERO Nolwenn	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle gestion du signal</b>			
BIDAULT Irène	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIERRON Evelyne	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Cellule grosseesse</b>			

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Excusé
BERBAIN Thomas	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION MEDICALE MEDICAMENT 1</b>			
YOLDJIAN Isabelle	Directrice par intérim	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle 1 : Oncologie solide</b>			
BRUNEL Liora	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MAHUNGU Janine	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MATTON Alexandre	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VIDIL Faustine	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION MEDICALE MEDICAMENT 2</b>			
<b>Pôle 1 : Neurologie, psychiatrie</b>			
DEGUINES Catherine	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LOUKIL Mariem	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle 2 : Antalgie, anesthésie, médicaments des addictions, rhumatologie</b>			
GIROD Laurence	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle 3 : Dermatologie, déficits enzymatiques, médecine interne, hépatologie, gastro-entérologie</b>			
CROMMELYNCK Samuel	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUMARCET Nathalie	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
2.1	LEBRUN-VIGNES Bénédicte	Participation à des travaux scientifiques financés par NOVARTIS	1	10/10/2013 à aujourd'hui	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
2.3	DRICI Milou-Daniel	Participation à des travaux scientifiques financés par SANOFI	1	01/07/2015 - 30/09/2019	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
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"/>

2.3 + 2.5	MASMOUDI Kamel	Invitation à des congrès de neurologie organisés par TEVA	1	01/01/2013 - 01/01/2020	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
--------------	-------------------	---	---	----------------------------	---

## Dossiers

### Nom du dossier : Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité COSENTYX® (sécukinumab)

Laboratoire	Novartis Europharm Limited
Direction médicale médicament concernée	DMM2
Expert	CRPV de Tours

## Présentation du dossier

### Introduction

Le sécukinumab est un anticorps monoclonal anti-IL17 indiqué chez l'adulte dans le psoriasis en plaques modéré à sévère, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante, et chez l'enfant (> 6 ans) dans le psoriasis modéré à sévère nécessitant un traitement systémique. Suite aux conclusions du premier suivi, l'EMA avait proposé une modification du résumé des caractéristiques du produit (RCP) avec ajout dans les mises en garde (4.4) du risque d'infections graves et de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (rectocolite hémorragique), et ajout dans les effets indésirables (4.8) de maladie inflammatoire chronique de l'intestin et dermatite exfoliative. Le plan de gestion des risques (PGR) également modifié, intégrait les comportements et idées suicidaires comme risque potentiel à la demande du PRAC (Comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance). Le second suivi avait notamment identifié de nouveaux signaux à savoir les cancers solides (risque potentiel du PGR) et les sepsis, et confirmé certains signaux du premier suivi : les infections bactériennes graves, en particulier cutanées, les effets cardiovasculaires artériels, les effets psychiatriques, les psoriasis, et les aphtoses et ulcérations buccales. Enfin, il avait été proposé de poursuivre le suivi en se limitant aux effets indésirables graves.

### Méthode

Tous les cas graves déclarés aux CRPV ou à la firme entre le 01/01/2020 et le 31/12/2020 pour lesquels COSENTYX® était imputé « suspect » ou « interaction » ont été analysés.

### Résultats et Discussion du rapporteur

Entre le 01/01/2020 et le 31/12/2020 (12 mois), 218 cas graves ont été enregistrés. Après exclusion de 105 cas (doublons, cas de la littérature), l'analyse porte sur 107 cas graves (53 cas de CRPV et 54 cas de firmes) comptabilisant 107 effets indésirables (EI). Les effets graves les plus fréquemment notifiés restent les infections (28%), les effets digestifs (12%) et les effets oncologiques (12%).

Les infections sont au premier rang des effets indésirables graves (18%). Elles restent essentiellement bactériennes (63%) et majoritairement cutanées, plus rarement virales et fongiques. Pour les infections virales, il s'agit dans 88 % des cas, d'infections à Sars-Cov-2. Cependant, aucun risque particulier n'a été mis en évidence que ce soit dans le dernier PSUR (rapport périodique actualisé relatif à la sécurité) ou dans la littérature, de survenue d'infection à Sars-Cov-2 ou d'aggravation des infections à Sars-Cov-2 chez les patients traités par sécukinumab. Ce risque est connu, car rapporté dès les essais cliniques, et s'explique également par le rôle des IL-17 dans les processus infectieux. Bien qu'une information sur

le risque d'infections graves ait été ajoutée dans les mises en garde, elle ne figure pas dans la rubrique effets indésirables. Les infections graves, particulièrement cutanées doivent faire l'objet d'un suivi attentif.

Les effets indésirables digestifs sont au second rang des infections graves (12%). Il s'agit principalement d'atteintes iléales ou coliques avec principalement des maladies de Crohn de novo. Dans ce suivi, le CRPV rapporteur compte 2 cas d'atteintes digestives hautes avec 1 aphtose buccale et 1 gingivostomatite ulcéreuse.

Les effets indésirables oncologiques représentent 12 % des effets indésirables graves, avec une diminution de l'incidence des cas notifiés par rapport au dernier suivi. Il s'agit principalement de cancers solides (77%), chez des patients jeunes (âge médian de 54.5 ans) et plus d'un tiers des patients étaient traités pour rhumatisme psoriasique. Cependant, bien que les résultats des études précliniques soient contradictoires, les données chez l'Homme sont plutôt en faveur d'un rôle pro-cancérigène de l'IL-17. Le risque de tumeurs malignes est un risque identifié comme potentiel dans le PGR. Toutes ces données constituent un signal fort qui doit conduire à un suivi attentif de ce type d'effets indésirables.

Les effets indésirables cardiovasculaires représentent 11 % des notifications d'effets indésirables graves, ce qui est similaire au suivi précédent. Il s'agit dans un tiers des cas d'accidents vasculaires artériels, dont un s'est aggravé en décès, et pour lesquels 75 % des patients présentaient un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires. Le mécanisme d'action, les données des essais cliniques, les cas observés en post-AMM et l'existence d'effets similaires avec un autre anticorps diminuant l'IL-17 sont en faveur d'un possible lien entre le sécukinumab et les EI cardiovasculaires artériels principalement chez les patients à risque. Toutes ces données constituent un signal fort qui doit conduire à un suivi attentif de ce type d'effets indésirables.

Les effets indésirables cutanés graves sont principalement représentés par des psoriasis (de novo, paradoxal). Cependant, le signal positif dans la Détection Automatisée du Signal (DAS) pour les vascularites (vasculite cutanée, purpura vasculaire), les 6 cas rapportés dans le dernier PSUR, 1 cas grave de vascularite nécrosante pour cette période de suivi, et les cas rapportés dans la littérature pour lesquels soit un effet paradoxal (tel que pour les anti-TNF) ou alors un effet direct sur les vaisseaux (dépôt d'immuns complexes) est évoqué, en font un signal modéré. Ce signal est déjà pris en compte par le PRAC avec une demande pour rajouter les vascularites cutanées en 4.8 comme effet indésirable rare.

Dans ce suivi, le CRPV rapporteur ne compte qu'un seul effet indésirable grave psychiatrique, il s'agit d'un syndrome anxiodépressif avec un rechallenge positif.

Enfin parmi les effets rénaux, 1 cas de protéinurie est notifié, soit 3 cas depuis la mise en place du suivi sans qu'aucune étiologie ne soit évoquée ou retrouvée. Ceci incite à y être attentif pour les prochains rapports.

### Conclusions du rapporteur

Bien que le taux de notification des effets indésirables graves rapportés avec le sécukinumab soit en diminution par rapport aux 2 derniers suivis, il reste élevé et le profil des effets indésirables graves est quasi-identique. En effet, les infections et les effets indésirables digestifs sont toujours les plus fréquemment rapportés, ce qui confirme les signaux des 2 premiers suivis. Les infections bactériennes restent les plus fréquemment notifiées, en particulier celles de localisation cutanée dont une s'est aggravée en décès. Les cancers dont le taux de notification a diminué dans ce suivi occupent toujours le 3<sup>ème</sup> rang des effets indésirables graves rapportés.

En conclusion, les nouveaux signaux identifiés sont les vascularites. Les signaux déjà identifiés et confirmés dans ce troisième rapport sont les risques de cancers (risque potentiel du PGR), d'infections bactériennes graves et en particulier cutanées et d'effets cardiovasculaires artériels (risque potentiel du PGR), les psoriasis (de novo et paradoxaux), les aphtoses et ulcérations buccales, ainsi que les effets psychiatriques (risque potentiel du PGR).

Le CRPV rapporteur propose de poursuivre le suivi des effets indésirables graves.

### Discussion en CSP

Les discussions ont principalement porté sur :

- Le risque de cancer. Ce risque est présent comme risque important potentiel dans le PGR et suivi dans les PSUR annuels. Du fait de son mécanisme d'action, l'ANSM a demandé au

laboratoire d'effectuer un suivi plus attentif en comparant le nombre de patients avec un cancer dans la population générale et le nombre de patients avec un cancer et un psoriasis. Les cancers et les risques cardiovasculaires font l'objet d'un suivi à travers le registre Corrona qui suit les effets indésirables de plusieurs biothérapies dont COSENTYX®. Les résultats intermédiaires de ce registre sont communiqués régulièrement dans le cadre du PSUR, et les résultats finaux sont prévus pour 2030. A ce stade, ce registre n'a pas montré de risque de cancer supérieur avec cette spécialité par rapport à d'autres thérapies.

- Les effets indésirables qualifiés d'allergiques et la question de la réadministration de la spécialité après survenue de ce type d'effet indésirable. Il a été évoqué la difficulté de savoir si la réaction était réellement une allergie (IgE médiée) ou s'il s'agissait d'une réaction à la perfusion. En effet, cette dernière permet le plus souvent la reprise du traitement, ce qui n'est pas le cas de l'allergie vraie. Cette problématique a été évoquée dans le PSUR du mois de mai 2021 avec demande d'une revue cumulative de la littérature dans le prochain PSUR.
- L'augmentation du nombre de patients traités par COSENTYX® sur l'année 2020 qui pourrait être en lien avec l'extension à la population pédiatrique, mais cela paraît peu probable.
- La poursuite du suivi sur les effets indésirables graves, y compris les effets indésirables infectieux et digestifs.

## Conclusions du CSP

### Conclusions

Les membres du CSP sont d'accord avec les propositions du rapporteur. Ils proposent de poursuivre le suivi des effets indésirables graves.

### Références documentaires

Rapport du CRPV de Tours

## Nom du dossier : Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité AUBAGIO® (tériflunomide)

Laboratoire	Genzyme ; Sanofi Aventis
Direction médicale médicament concernée	DMM2
Expert	CRPV de Rennes

## Présentation du dossier

### Introduction

La mise sur le marché d'AUBAGIO®, traitement de fond par voie orale de la sclérose en plaques, a été accompagnée d'un plan de gestion des risques (PGR) et d'un suivi national. Le tériflunomide étant le métabolite actif du léflunomide, son profil de sécurité est comparé de manière qualitative avec celui du composé parent.

Un premier rapport de suivi, portant sur les données d'octobre 2014 à novembre 2015, et présenté au CTPV (comité technique de pharmacovigilance) en janvier 2016 ne permettait pas de valider de nouveaux signaux de sécurité. Il avait été proposé de faire apparaître les atteintes hépatiques au niveau

de la rubrique 4.8 du RCP dans le System Organ Class level (SOC) « affections hépatobiliaires », d'autant que ce risque est clairement libellé avec le léflunomide. La poursuite du suivi national d'AUBAGIO® avait été décidée sur les effets indésirables (EI) suivis par le rapporteur européen, ainsi qu'un suivi ciblé sur les lithiases biliaires, les eczémas et les psoriasis (de novo ou exacerbation).

Un deuxième rapport de suivi, portant sur les données de décembre 2015 à décembre 2017, et présenté en juillet 2018, n'avait pas relevé de nouveaux signaux. Une mise à jour du RCP intégrant de nouveaux EI (pneumopathies interstitielles, effets hépatiques, atteintes unguéales, asthénie, lymphopénie, troubles menstruels, arthralgies, myalgies) avait été réalisée sur la période. Le CRPV rapporteur proposait d'intégrer les colites (mentionnées au RCP du léflunomide) au RCP d'AUBAGIO® et de poursuivre la surveillance sur les leucoencéphalopathies multifocales progressives (LEMP), cancers, hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), psoriasis de novo ou exacerbation et grossesses (existence de grossesses exposées malgré la contre-indication et procédure d'élimination peu respectée). A ce sujet, l'ANSM a rappelé, dans une communication, en janvier 2019 que le tériflunomide présente des effets tératogènes et embryotoxiques chez l'animal à des doses proches des doses thérapeutiques chez l'humain.

L'objectif de ce nouveau rapport est d'évaluer les données relatives aux signaux ciblés précédemment. Les conclusions apportées permettront à l'ANSM d'argumenter, si besoin, des commentaires auprès du rapporteur européen de ce dossier, dans le cadre du dépôt du rapport périodique de sécurité (PSUR) du laboratoire couvrant la période du 12/09/2017 au 12/09/2020.

## Méthode

Une requête des cas de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) sur la période du 01/01/2018 au 31/12/2020 a été effectuée. Les cas marquants remontés sur la période et les résultats de la Détection Automatisée du signal ont été également transmis au CRPV rapporteur par l'ANSM. Le laboratoire a fourni 3 rapports annuels de 2018 à 2020 reprenant les effets d'intérêt et les données d'exposition, ainsi que le PSUR couvrant la période du 12/09/2017 au 12/09/2020. Les commentaires initiaux du rapporteur européen ont été transmis.

## Résultats et Discussion du rapporteur

Concernant le psoriasis, un signal européen a été validé en octobre 2019 et a conduit au rajout d'une mention au RCP. Concernant les colites, les données du PSUR permettent de valider ce signal. Une mise à jour du RCP est en cours. Concernant les LEMP, les données de pharmacovigilance françaises ne sont pas contributives, mais il existe un signal de disproportion dans VigiLyze. Il n'y a pas de nouveau cas depuis celui publié par Lorefice en 2018. La surveillance doit se poursuivre.

Sur les cancers, il est difficile de conclure sur la survenue des tumeurs car la notification spontanée ne permet pas d'appréhender le potentiel sur risque induit par le tériflunomide. Il est important de demander au laboratoire des études pharmaco-épidémiologiques adaptées pour apporter des réponses sur ce risque.

Sur les HTAP, un cas bien documenté permet de retenir le tériflunomide comme facteur aggravant d'une HTAP. Il existe un cas publié dans la littérature. Concernant le léflunomide, les données confirment que le nombre de cas d'HTAP est faible, mais qu'il existe une plausibilité pharmacologique à sa toxicité vasculaire pulmonaire. Enfin, le léflunomide apparaît sur la liste de médicaments identifiés comme facteur de risque d'HTAP. Le signal avec le tériflunomide est retenu et à risque important.

Les données concernant la grossesse ne permettent pas de conclure quant aux effets malformatifs du tériflunomide. Il persiste un nombre important de grossesses exposées au tériflunomide malgré sa contre-indication. Il faut continuer à communiquer sur la prise en charge des grossesses et insister sur la nécessité du processus d'élimination accélérée du tériflunomide grâce aux documents de réduction du risque. Il est important de poursuivre le suivi des grossesses et des issues, en particulier dans le registre des grossesses mis en place par le laboratoire.

Concernant les lithiases urinaires, l'imputabilité du médicament dans les cas de la BNPV est renforcée par la plausibilité pharmacologique. Le signal est retenu.

## Conclusions du rapporteur

Le CRPV rapporteur est en accord avec l'analyse européenne du PSUR sur la majorité des EI d'intérêt suivis dans ce rapport. Deux commentaires ont été faits par l'ANSM dans le cadre de l'évaluation

européenne : l'un sur l'HTAP, l'autre sur les lithiases urinaires. Ils ont conduit le rapporteur européen à proposer une mention dans le RCP pour l'HTAP et une revue cumulative des cas dans le prochain PSUR pour les lithiases urinaires. Le suivi et l'information sur les grossesses doivent se poursuivre. Le CRPV rapporteur propose de clore le suivi national et de poursuivre la pharmacovigilance de routine.

### Discussion en CSP

Les discussions ont principalement porté sur :

- Le suivi au travers d'un registre des grossesses chez les femmes des partenaires exposés à AUBAGIO®.
- La possibilité de mettre en place de nouvelles mesures de réduction du risque concernant la prescription d'AUBAGIO® au cours de la grossesse. L'ANSM mène actuellement des réflexions pour placer sur le conditionnement du médicament un QR code qui renverrait directement vers une carte patient sur le site de l'ANSM.
- Les cas de lithiase urinaires. Des cas ont été analysés dans ce rapport et des cas ont également été rapportés dans les essais cliniques, en revanche, les lithiases ne sont pas listées dans le RCP. L'ANSM a fait remonter cette problématique au rapporteur européen, une revue cumulative des cas a été demandée au laboratoire. Les facteurs de risque connus des lithiases urinaires sont nombreux, comme notamment les vessies neurologiques. Le lien entre la survenue de lithiase urinaire et la prise de tétriflunomide dans le traitement de la sclérose en plaques qui est en elle-même un facteur de risque de lithiase urinaire a été discuté. Le cas d'un patient qui avait une lithiase sans vessie neurologique a été abordé (cas publié cité dans le rapport). L'effet uricosurique du tétriflunomide a été rappelé ; la prévention des lithiases urinaires par une bonne hydratation serait une information utile pour les prescripteurs et les patients.
- Le risque de cancer sous tétriflunomide. Un membre a évoqué la possibilité de demander une étude pharmaco-épidémiologique au laboratoire pour étudier ces risques. Le risque de cancer est suivi par le rapporteur européen et une étude est en cours au niveau européen.

### Conclusions du CSP

#### Conclusions

Les membres du CSP sont favorables à la clôture du suivi national de pharmacovigilance.

#### Références documentaires

Rapport du CRPV de Rennes

### Nom du dossier : Enquête nationale de pharmacovigilance sur le risque d'hypertension artérielle pulmonaire sous léflunomide

Laboratoires	Sanofi ; Mylan ; EG ; Teva
Direction médicale médicament concernée	DMM2
Expert	CRPV de Rennes

### Présentation du dossier

#### Introduction

Le léflunomide, immunomodulateur par voie orale, a pour indication la polyarthrite rhumatoïde (PR) et le rhumatisme psoriasique depuis 2000. Une enquête sur le risque d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) sous léflunomide avait été présentée en Comité Technique de Pharmacovigilance en juin 2015, de même qu'un signal européen discuté en juillet 2015. L'agence européenne (EMA) avait confirmé en septembre 2015 le risque d'HTAP associé au léflunomide, avec une recommandation de modification du RCP/notice. Depuis la mise à jour de l'information produit sur ce risque d'hypertension pulmonaire (HTP), aucune action de communication ou de surveillance complémentaire n'a été mise en place au niveau européen ou national. Il apparaissait nécessaire de refaire le point sur le risque d'HTAP associé au léflunomide à distance de la confirmation du signal par l'EMA en 2015, pour décrire la fréquence de ce risque et les caractéristiques des cas (indication, dose, délai de survenue, présence de facteurs favorisants et évolution), au travers des données de pharmacovigilance et de la littérature.

### Méthode

Il a été demandé aux laboratoires (Sanofi-Winthrop, Mylan, EG et TEVA) leurs observations codées dans la Standardised MedDRA Query (SMQ) large « Hypertension pulmonaire » de mai 2015 à février 2021. Une requête sur les mêmes critères a été réalisée dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) avec le léflunomide codé en suspect/interaction/concomitant. Les données du registre français des HTP ont été transmises aux CRPV. Les cas validés d'HTAP selon les critères diagnostiques en vigueur ont été retenus pour un diagnostic porté dans la période d'étude.

### Résultats et Discussion du rapporteur

Les données de la BNPV analysées sur la période de mai 2015 à février 2021 permettent de retenir 12 cas. L'imputabilité du léflunomide dans la survenue d'une HTAP est discutée dans 2 cas mais possible dans un seul cas suffisamment documenté. Les 10 autres cas rapportés concernent des HTP pour lesquelles d'autres facteurs de risque sont présents, dans lesquels le léflunomide apparaît comme un facteur aggravant ou contributif. Le léflunomide étant indiqué dans la PR, pathologie non associée à la survenue d'HTAP, la toxicité vasculaire pulmonaire du léflunomide ne peut être écartée, ce d'autant que les études in vitro vont dans ce sens. Le délai entre le diagnostic d'HTP et le début du traitement par léflunomide est très variable (de 6 mois à 120 mois), il est donc difficile de déterminer une période à risque permettant de cibler la surveillance des signes d'appel. Les données d'exposition montrent une stabilité du nombre de patients traités annuellement par léflunomide sur la période et permettent d'estimer un nombre de patients de 50 000 pour un seul cas certain d'HTAP. Les données de la littérature confirment que le nombre de cas d'HTAP sous léflunomide est faible, mais qu'il existe une plausibilité pharmacologique à la toxicité vasculaire pulmonaire du léflunomide. Enfin, le léflunomide apparaît sur la liste de médicaments identifiés comme facteur de risque d'HTAP avec une association probable dans les publications de référence, comme le Protocole National de Diagnostic et de Soins sur l'HTAP publié en 2020.

### Conclusions du rapporteur

Les données analysées pour ce nouveau rapport montrent que le risque d'HTAP sous léflunomide reste rare. La molécule, pour laquelle il existe des arguments pharmacologiques en faveur de sa toxicité vasculaire pulmonaire, peut être un facteur contributif ou aggravant d'HTP. Ce risque est mentionné au RCP des spécialités concernées et le léflunomide est cité dans les articles de référence sur les HTP comme possible cause d'HTAP.

Le CRPV rapporteur propose de clore l'enquête en poursuivant la pharmacovigilance de routine.

### Discussion en CSP

Les discussions ont principalement porté sur l'importance de sensibiliser les prescripteurs et plus largement certains spécialistes (ex : cardiologues, médecins vasculaires...) sur le risque d'HTAP avec le léflunomide. Cette sensibilisation pourra notamment se faire au travers de certaines sociétés savantes en contact avec l'ANSM. Un membre a relevé que dans le rapport d'enquête, la majorité des

HTAP survenait chez des hommes alors que la polyarthrite rhumatoïde et les rhumatismes psoriasiques surviennent plutôt chez les femmes.

## Conclusions du CSP

---

### Conclusions

Les membres du CSP sont d'accord avec les propositions du rapporteur de clôturer l'enquête nationale de pharmacovigilance.

### Références documentaires

Rapport du CRPV de Rennes

Pour la suite du CSP, Madame Pierson a rejoint la réunion et Madame Lebrun-Vignes a été remplacée par sa suppléante Madame Pinel.

## Nom du dossier : Suivi national de pharmacovigilance sur le profil de sécurité de sonidégib (ODOMZO®) et vismodégib (ERIVEDGE®)

Laboratoires	Sun Pharma et Roche
Direction médicale médicament concernée	DMM1
Expert	CRPV de Brest

## Présentation du dossier

---

### Introduction

Le sonidégib est commercialisé sous le nom de spécialité ODOMZO® par le laboratoire Sun Pharma pour le traitement des patients adultes présentant un carcinome basocellulaire (CBC) localement avancé, qui ne relève pas d'une chirurgie curative ou d'une radiothérapie.

Les risques potentiels à surveiller dans les PSURs sont : l'apparition de cancers secondaires, l'altération de la fertilité, les effets post-nataux, les fractures, les interactions avec les substrats BCRP avec un index thérapeutique étroit, l'interaction avec les médicaments avec un risque de myopathie, les événements cardiaques (ischémie myocardique, insuffisance cardiaque et arrêt cardiaque), les troubles de la cornée et les syncopes.

Par ailleurs, le sonidégib est une molécule tératogène chez l'animal. Un plan de pharmacovigilance de prévention de la grossesse a été adossé à son autorisation de mise sur le marché (AMM) pour prévenir l'exposition des femmes enceintes.

Le vismodégib est commercialisé sous le nom de spécialité ERIVEDGE® par le laboratoire Roche pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome basocellulaire métastatique symptomatique et/ou de carcinome basocellulaire localement avancé pour lequel la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas appropriées.

ERIVEDGE® a eu une AMM conditionnelle européenne le 12 juillet 2013, puis une AMM « normale » en novembre 2016.

Les risques potentiels qui ont été surveillés dans les PSURs sont : l'apparition de cancers cutanés spinocellulaires et de cancers secondaires, la mort subite, l'altération de la fertilité, les utilisations hors-AMM (médulloblastome en pédiatrie, CBC pour lequel le traitement chirurgical est approprié et dans les

autres cancers), les kératites, les fractures, les évènements thromboemboliques veineux et les syncopes.

Le vismodégib est une molécule tératogène chez l'animal. Un plan de pharmacovigilance de prévention de la grossesse a été adossé à son AMM pour prévenir l'exposition des femmes enceintes.

## Méthode

Les données analysées dans les suivis nationaux sont :

- Les données des laboratoires (cas grossesse et cas graves) du 01/01/2020 au 31/12/2020 pour le vismodégib et du 01/01/2020 au 30/09/2020 pour le sonidégib ;
- Les données de la BNPV du 01/01/2020 au 30/03/2021 pour les deux substances ;
- Les données issues de la littérature.

Le CRPV rapporteur a également analysé les PSURs.

## Résultats et Discussion du rapporteur

En 2020, l'exposition de la population française au vismodégib est en très légère baisse.

Au cours de la période 2020, la notification française est marquée par un cas d'atteinte hépatique, un accident vasculaire cérébral hémorragique avec hypertension artérielle, un cas de décès/mort inexpliqué (cas laboratoire peu informatif) et un cas de paresthésie dans le cadre d'une neuropathie périphérique.

Le taux de notification est en baisse au cours de cette dernière année de suivi avec 8 notifications d'effets indésirables dont 6 cas graves. Dans 3 cas (37%), le traitement a été interrompu pour un problème d'effet indésirable: hépatite, accident vasculaire cérébral hémorragique et hypertension artérielle, et crampes musculaires.

A partir de la notification internationale au cours de la période 2020, aucun signal n'a été identifié ni au niveau de la notification, ni au niveau des PSURs.

L'exposition au cours de la grossesse concerne 2 cas internationaux : il s'agit de deux cas d'exposition transséminal qui n'apporte pas de nouvel élément concernant la tératogénicité.

En ce qui concerne le sonidégib, la notification française recense 2 cas. Il s'agit d'un cas de myalgie avec rhabdomyolyse et d'un cas de cancer de la thyroïde.

Au niveau international, 2 cas d'atteintes cardiaques et 1 cas de cancer secondaire sont rapportés. Ces risques sont surveillés dans les PSURs.

Aucun cas d'exposition au cours de la grossesse n'est rapporté au niveau national et international.

## Conclusions du rapporteur

Pour ERIVEDGE®, l'analyse de ce sixième rapport du suivi national montre une légère baisse des expositions en 2020 par rapport à 2019. La notification française des effets indésirables est en baisse continue (58 notifications en 2018 vs 8 notifications en 2020).

En France, aucun cas d'exposition pendant la grossesse n'a été recensé.

Concernant le signal d'ulcère digestif, il n'y a pas eu de nouveau cas rapporté au cours de la période 2020. Ce signal n'est pas à prendre en compte.

Il est également important de noter la suppression des carcinomes spinocellulaires parmi les précautions d'emploi du vismodégib.

De plus, le sixième rapport du suivi national ERIVEDGE® n'apporte pas d'élément en faveur d'une modification de l'information médicale contenue dans le RCP.

Concernant ODOMZO®, il est commercialisé en France depuis 3 ans et la notification française et internationale fournie par le laboratoire ne montre pas de risque spécifique par rapport à ceux identifiés avec le vismodégib.

Aucun nouveau signal (en termes de gravité ou de nouveauté) n'a été identifié dans le dernier PBRER fourni (couvrant la période du 29/12/2018 au 29/06/2019). Ce troisième rapport du suivi national d'ODOMZO® n'apporte pas d'élément en faveur d'une modification de l'information médicale contenue dans le RCP.

Sur les 3 rapports présentés, aucun signal et aucun élément en faveur d'une modification de l'information médicale contenue dans le RCP n'a été identifié. Ainsi, au vu de l'ensemble des données, le CRPV rapporteur propose la clôture du suivi.

Au vu de l'ensemble des données, le CRPV rapporteur propose la clôture de ces deux suivis nationaux de pharmacovigilance.

### Discussion en CSP

Les discussions ont principalement porté sur les modalités de transmission des données discutées au niveau européen (notamment les PSUR) au CRPV rapporteur dans le cadre de l'enquête de pharmacovigilance.

## Conclusions du CSP

### Conclusions

Les membres du CSP sont d'accord avec les propositions du rapporteur de clôturer les suivis nationaux de pharmacovigilance.

### Références documentaires

Rapports du CRPV de Brest

Madame Miremont-Salame s'est absentée avant la présentation de l'enquête nationale de pharmacovigilance sur les toxicités graves des spécialités contenant du 5-fluorouracile ou de la capécitabine en lien avec un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase, elle n'a pas pris part aux discussions sur ce dossier.

## Nom du dossier : Enquête nationale de pharmacovigilance sur les toxicités graves des spécialités contenant du 5-fluorouracile ou de la capécitabine en lien avec un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase

Laboratoires	Accord, Arrow, Biogaran, Cristers, Ebewe, EG, Fair Med, KRKA, Medac, Mylan, Novartis, Pfizer, Reddy, Roche, Sanofi, Sandoz, Teva, Zentiva
Direction médicale médicament concernée	DMM1
Expert	CRPV Paris Cochin

## Présentation du dossier

### Introduction

Le 5-Fluorouracile (5-FU) et sa prodrogue, la capécitabine, sont des fluoropyrimidines, largement utilisés dans de nombreux types de cancer. La prévention des effets indésirables en lien avec une toxicité sévère des fluoropyrimidines passe essentiellement par le dépistage pré-thérapeutique du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), devant être effectué systématiquement avant de

débuter un traitement par fluorouracile ou capécitabine depuis les recommandations conjointes de la Haute Autorité de Santé (HAS) et de l'Institut National du Cancer (INCa) de décembre 2018. Dans ce contexte, une enquête de pharmacovigilance avait été ouverte. Le présent rapport est le 3ème rapport de l'enquête ayant pour objectif d'évaluer l'impact de ces recommandations sur la survenue des cas graves, en lien avec un déficit en DPD.

## Méthode

Les données analysées sont, sur la période définie par l'enquête, (i) l'ensemble des cas graves issus de la BNPV (analyse macroscopique), (ii) les cas graves issus de la BNPV où une recherche de déficit en DPD est mentionnée (analyse ciblée). Une revue de la littérature sur les expériences françaises de suivi thérapeutique pharmacologique depuis 2019 a été effectuée. Le rapport qui a été présenté couvre la période de janvier 2020 à décembre 2020.

## Résultats et Discussion du CRPV rapporteur

Sur 2020, le nombre de tests de recherche du déficit en DPD est important et est fondé sur le phénotypage, tel que recommandé par la HAS/INCa, vraisemblablement par dépistage pré-thérapeutique. Le recueil n'étant pas exhaustif pour 2020, le volume d'activité au niveau national est difficilement comparable à celui de 2019 (estimé entre 4000 et 6000 tests mensuels).

Sur la période de 2020, 285 cas graves ont été notifiés et 279 ont été inclus dans l'enquête, incluant 23 décès. Parmi ces cas graves, 44 (15,8%) mentionnant une notion de recherche de déficit en DPD ont été inclus dans l'analyse ciblée, comprenant 5 décès, dont 2 chez des patients ayant un déficit partiel en DPD (posologie adaptée dans un cas). Pour les cas où cela a été précisé, la recherche du déficit en DPD correspondait à un dépistage pré-thérapeutique, excepté dans 3 cas : (i) un cas fatal (notifié en 2020 mais survenu en octobre 2018 avant les recommandations de l'INCa/HAS), typique d'une toxicité aux fluoropyrimidines, chez une patiente déficitaire partielle en DPD et chez qui le fluorouracile a été débuté avant d'avoir le résultat du dépistage ; (ii) un cas de colite sous capécitabine chez un patient non dépisté (pas de déficit en DPD retrouvé a postériori) ; (iii) un cas de diarrhées sévères sous 5-FU chez un patient non dépisté mais ayant un antécédent de 17 cures de 5-FU bien tolérées (pas de déficit en DPD retrouvé a postériori). Sur la période, il y a également deux cas graves d'effets indésirables, attribuables à une toxicité typique des fluoropyrimidines, sous capécitabine mentionnant que le dépistage du déficit en DPD n'avait pas été effectué. La mention de la réalisation du dépistage est pourtant indispensable à la dispensation de la capécitabine par la pharmacie, conformément aux nouvelles Conditions de Prescription et Dispensation (CPD) de 2019. Par ailleurs, sur la période, il n'y a pas de cas grave rapporté chez des patients ayant un déficit complet en DPD. Concernant spécifiquement les 23 cas de décès rapportés sur la période, 8 sont très probablement ou possiblement attribuables à une toxicité typique des fluoropyrimidines, dont 3 pour lesquels l'information du dépistage du déficit en DPD est connue (un cas sans déficit, un cas survenu en 2018 avec déficit partiel non dépisté, un cas avec déficit partiel dépisté et posologie réduite).

Plus généralement, au vu des données disponibles dans les dossiers inclus dans cette enquête, l'analyse de l'évolution des cas de décès ou de mise en jeu du pronostic vital (MEJPV) montre que, depuis 2018, il n'y a plus de cas notifiés de décès en lien avec un déficit complet en DPD (seul un cas de MEJPV en 2019). Sur 2020, il n'a pas été retrouvé de cas rapporté pour lequel un déficit en DPD n'aurait pas été pris en compte, ce qui n'était pas le cas sur 2019 et surtout avant décembre 2018 où le déficit en DPD était généralement identifié a postériori.

Concernant le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) du fluorouracile, les études récentes montrent une grande variabilité d'exposition plasmatique, notamment chez les patients déficients en DPD et chez qui la posologie a été réduite de manière hétérogène et en l'absence d'abaques standardisées. Le STP pourrait avoir un rôle dans l'optimisation de l'exposition plasmatique (sous-dosage et surdosage) chez ces patients.

## Conclusions du rapporteur

Les données issues de ce rapport, bien que portant sur un nombre limité de cas, sont globalement rassurantes sur la réduction des risques liés au déficit en DPD lors d'un traitement par fluoropyrimidines. Sur 2020, il n'a pas été retrouvé de cas rapportés de décès ou de mise en jeu du pronostic vital pour lequel un déficit en DPD n'aurait pas été pris en compte. Les points d'attention identifiés dans ce rapport concernent (i) l'initiation d'une chimiothérapie par 5-FU avant l'obtention du résultat du dépistage du déficit en DPD (pouvant conduire à des effets indésirables graves voire un « décès toxique » en cas de déficit en DPD) et surtout (ii) l'initiation d'une chimiothérapie par capécitabine, médicament dispensé en pharmacie d'officine, sans dépistage de déficit en DPD. Cela pourrait être possiblement en lien avec une banalisation des risques cytotoxiques de la capécitabine administrée par voie orale. Le maintien d'une information envers les médecins prescripteurs de fluoropyrimidines et les pharmaciens semblent important.

Le rapporteur propose la clôture de cette enquête dans sa forme actuelle. Une surveillance spécifique des cas de décès ou de mise en jeu du pronostic vital, en lien avec un déficit en DPD, pourrait être poursuivie si nécessaire.

### Discussion en CSP

La direction médicale médicament (DMM1) a présenté les actions menées par l'ANSM sur la période de l'enquête comme notamment le nouveau relai de la recommandation nationale sur le dépistage pré-thérapeutique via le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (CNOP) en avril 2021. L'ANSM a également adressé des courriers de demande de dépôt des modifications d'AMM aux laboratoires titulaires des spécialités à base de 5-FU utilisées en oncologie afin d'harmoniser les résumés des caractéristiques des produits (RCP) :

- la rubrique « 4.9 Surdosage » : concernant la possibilité d'utiliser l'antidote uridine triacétate (Vistogard) en France ;
- ajouter des mentions concernant le suivi thérapeutique, les conditions d'utilisation et les adaptations posologiques avant et en cours de traitement, en accord avec le Quality Review of Documents (QRD) du 09/02/2021 ;
- renforcer la sécurité et mettre en conformité des rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 4.6 du RCP, en lien avec les recommandations de l'EMA et les conclusions du PSUSA capécitabine.

L'ANSM propose de poursuivre cette enquête nationale de pharmacovigilance en modifiant la méthodologie de l'enquête.

Les discussions ont principalement porté sur :

- la poursuite de l'enquête nationale de PV avec une méthodologie révisée. En effet, la poursuite de l'enquête permettrait :
  - o de maintenir une surveillance renforcée notamment pour continuer de suivre l'efficacité des mesures prises dans le temps (ex : suivi des initiations de traitement par rapport au nombre de tests de dépistage réalisés) ;
  - o d'évaluer l'observance des tests de dépistages avant la délivrance du médicament et leur capacité à réduire la toxicité liée à un déficit en DPD.
- Les actions de communication et d'information supplémentaires à mettre en place sur la réalisation obligatoire du test de dépistage auprès des prescripteurs et des pharmaciens :
  - o via les fiches de prescription pour la capécitabine en collaboration avec les pharmaciens hospitaliers, les observatoires des médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques (OMEDIT) et les agences régionales de santé (ARS) ;
  - o via le Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TCND) ;
  - o via un système de notification sur les logiciels d'aide à la dispensation et à la prescription ;

- via le dossier médical pharmaceutique pour le suivi de la réalisation du test de dépistage.
- La place du STP dans la prise en charge des patients (notamment son rôle important chez les patients déficitaires partiels).
- La possibilité de lier la délivrance de ces deux médicaments à la réalisation en amont du test de dépistage.
- La possibilité de mettre en place un groupe de travail avec l'agence de biomédecine pour permettre un recueil exhaustif des tests de dépistage.

## Conclusions du CSP

---

### Conclusions

Les membres du CSP sont favorables à la clôture de l'enquête nationale de pharmacovigilance dans sa méthodologie actuelle et au maintien d'une surveillance renforcée.

### Références documentaires

Rapport du CRPV de Paris Cochin

## Point divers

Dans un premier temps, l'ANSM a présenté l'évolution du dispositif de surveillance renforcée des vaccins contre la COVID-19, notamment concernant l'enquête de PV afférente. Elle est la conséquence du bilan français de PV renforcée, de la surveillance réalisée en Europe et dans le monde, de la connaissance du profil de sécurité des vaccins et de l'élargissement de la vaccination à l'ensemble de la population adulte pour tous les vaccins et aux enfants de plus de 12 ans pour les vaccins à ARNm (Comirnaty®, Spikevax®).

La pharmacovigilance française a permis de remonter aux autorités européennes des signaux potentiels et a également été très contributive dans la confirmation de signaux remontés par d'autres voies à l'EMA. Ceci montre que le dispositif français a su accompagner la première phase de vaccination et a confirmé que le profil de sécurité de l'ensemble des vaccins est très positif dans les classes d'âges définies dans la stratégie vaccinale.

Au 10 juin 2021, 49 000 cas de pharmacovigilance ont été enregistrés dans la BNPV et ont été analysés par les CRPV pour un total de 43 millions d'injections en France. Cette enquête permet de conclure, à ce jour, à une balance bénéfices/risques favorable de l'ensemble des vaccins utilisés en France dans les populations ciblées par la stratégie vaccinale.

A partir de maintenant, la fréquence du comité de suivi est bimensuelle. La fiche de synthèse des résultats et des faits marquants sera publiée à l'issue de chaque comité. Les rapports détaillés de pharmacovigilance portent sur des données mensuelles et sont publiés de manière alternée selon le type de vaccin (ARN, vecteur viral).

Lors du CSP, une synthèse des signaux potentiels (signaux pour lesquels il y a suffisamment d'informations) et des événements à surveiller avec les vaccins Comirnaty®, Spikevax® et Vaxzevria® a été présentée.



Les CRPV rapporteurs de l'enquête nationale de PV relative aux risques liés à l'exposition des vaccins contre la COVID-19 au cours de la grossesse et de l'allaitement ont présenté les résultats de celle-ci (rapport disponible : <https://ansm.sante.fr/actualites/point-de-situation-sur-la-surveillance-des-vaccins-contre-la-covid-19-periode-du-04-06-2021-au-10-06-2021>)

Suite à cette présentation les discussions ont principalement porté sur :

- La difficulté de recueillir les informations sur la proportion de femmes enceintes vaccinées.
- L'exhaustivité des cas retrouvés dans les différents rapports d'enquêtes. Tous les cas de pharmacovigilance sont recueillis et analysés par les CRPV, certains sont discutés en comité de suivi mais les rapports d'enquête reprennent les cas de manière globale et ceux-ci sont anonymisés afin de respecter les données personnelles ainsi que le secret médical.

**Ce compte-rendu a été adopté à l'unanimité.**