

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

Comité scientifique permanent de pharmaco-surveillance et bon usage – Formation restreinte expertise et bon usage Séance du 14 novembre 2023

Ordre du jour

Programme de séance

	Sujets abordés	Action
1.	Introduction	
1.1	Ordre du jour	Pour adoption
1.2	Gestion des liens d'intérêts	Pour information
2.	Dossiers Produits – Substances	
2.1	Suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de fentanyl à action rapide	Pour discussion
2.2	Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux médicaments antiviraux dans le traitement des patients atteints de la COVID-19 (PAXLOVID)	Pour discussion
2.3	Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux inhibiteurs du VEGF	Pour discussion
2.4	Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux statines	Pour discussion
3.	Points divers	

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent à l'ANSM	Présent en visio- conférence	Excusé
Membres				
AUFFRET Marine	Membre CRPV (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BELLET Florelle	Membre CRPV (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BERDAI Driss	Membre expert	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHENAF Chouki	Membre CRPV (suppléant)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DRICI Milou-Daniel	Membre CRPV (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
FEDRIZZI Sophie	Membre CRPV (suppléante)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GERARD Alexandre	Membre expert	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GRAS-CHAMPEL Valérie	Membre CRPV (titulaire) et experte ponctuelle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JANTZEM Hélène	Membre CRPV (suppléante)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JONVILLE-BERA Annie-Pierre	Membre CRPV (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LARGARCE Laurence	Membre CRPV (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAROCHE Marie-Laure	Membre CRPV (suppléante)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LEBRUN-VIGNES Bénédicte	Membre CRPV (suppléante)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LEPELLEY Marion	Membre CRPV (suppléante)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PELE DEDIEU Gérard	Représentant d'association des usagers du système de santé	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PELLEGRINO ARONICA Audrey	Représentante d'association des usagers du système de santé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
PINEL Sylvine	Membre CRPV (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
THOMAS Laure	Membre CRPV (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
YELEHE Mélissa	Membre CRPV (suppléante)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ZAMY Michèle	Membre expert	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Experts				
BAGHERI Haleh	Experte ponctuelle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BIHAN Kevin	Expert ponctuel	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FACILE Anthony	Expert ponctuel	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FRESSE Audrey	Experte ponctuelle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GIBAJA Valérie	Experte ponctuelle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GILLET Pierre	Expert ponctuel	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM				
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE				
BENKEBIL Mehdi	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
POROKHOV Béatrice	Conseillère	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VIAL Thierry	Conseiller scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle pilotage				
JACQUOT Baptiste	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle sécurisation				
ALLUE Delphine	Référente	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent à l'ANSM	Présent en visio- conférence	Excusé
FERARD Claire	Cheffe de pôle / Modérateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PAGE Annabelle	Référente	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PERRIOT Sylvain	Référent	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SACCAL-DIAB Dahlia	Référente	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SANCTUSSY Dina	Référente	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle gestion du signal				
EMERY MOREL Frédérique	Evaluatrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENT 1				
Pôle 4 : Cardiologie, vaisseaux thrombose réanimation, antidotes stomatologie, ophtalmologie				
BENSAAD Badis-Lakhdar	Chef de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MARTIN Ludivine	Evaluatrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TIQUET Laure	Evaluatrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENT 2				
Pôle 2 : Antalgie, anesthésie, médicaments des addictions, rhumatologie				
ABOU-TAAM Malak	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle 4 : Maladies Infectieuses et émergentes				
VITORES Aurélie	Evaluatrice	<input type="checkbox"/>	<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'une situation de conflit d'intérêts a été identifiée au regard des dossiers à l'ordre du jour. La personne concernée est sortie de la salle pour ce dossier.

Lien(s) identifié(s)					
Dossier	Nom Prénom	Type de lien	Niveau de lien	Période	Si lien niveau 2
2.4	PELE DEDIEU Gérard	Responsabilité dans une structure financée par le laboratoire MSD	1	01/01/2019 au 31/12/2019	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
2.4	Béatrice PORHOKOV	Proches parents ayant des activités ou des intérêts financiers avec le laboratoire Sanofi	2	01/10/1999 à aujourd'hui	Sortie <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

Dossiers

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

Laboratoires	Arrow, Biogaran, Grünenthal, Kyowa Kirin, Meda, Sandoz, Takeda, Teva
Direction médicale médicament concernée	DMM2
Expert	CRPV de Nancy

Présentation du dossier

Introduction

Le suivi des spécialités de fentanyl transmuqueux a été mis en place en 2009 en raison du risque d'abus, d'usage détourné, d'utilisation hors AMM et d'intoxication accidentelle avec ces produits, en particulier chez l'enfant. Il a montré au cours des 4 rapports précédents une très forte prédominance des cas d'abus, de dépendance, de mésusage avec une prépondérance des cas d'utilisation hors autorisation de mise sur le marché (AMM) (indication hors douleurs chroniques d'origine cancéreuse et/ou traitement de fond insuffisant), ainsi qu'un nombre important d'effets indésirables locaux. Suite au 4^{ème} rapport de pharmacovigilance, un allègement du suivi de pharmacovigilance avait été décidé.

Méthode

Tous les cas rapportés aux CRPV, CEIP et laboratoires pharmaceutiques commercialisant les différentes spécialités de fentanyl transmuqueux entre le 01/07/2019 et le 31/12/2022 ont été analysés. Les cas correspondant aux problématiques suivantes ont été inclus dans le rapport :

- Cas graves ayant occasionné un décès ou une mise en jeu du pronostic vital ;
- Cas graves et non graves d'effets indésirables liés à une problématique de mésusage / abus / dépendance ;
- Cas graves et non graves d'effets indésirables inattendus ;
- Cas avec ou sans effet indésirable d'exposition au cours de la grossesse, de l'allaitement ou d'exposition pédiatrique.

Les données de ventes des différents laboratoires sur la période concernée ont également été compilées. Une revue de la littérature scientifique concernant le fentanyl transmuqueux parue sur la période du rapport a également été effectuée

Résultats et Discussion du rapporteur

Sur la période du rapport, 60 cas ont été inclus dans l'analyse de pharmacovigilance, dont 34 cas graves (56,7%). Il s'agissait en majorité de cas rapportés avec ACTIQ (21,7%), suivi par INSTANYL (20,0%), ABSTRAL & EFFENTORA (18,3% chacun) et PECFENT (15,0%). Tous les cas présentaient soit une problématique de prescription inadaptée (prescription hors AMM ou traitement mal conduit), soit une problématique d'abus, de dépendance et/ou de mésusage, avec une association des 2 dans 56,7%. Les cas avec indications hors AMM représentaient 76,7% des cas, avec une indication rhumatologique dans plus de la moitié des cas. Un seul cas de décès était rapporté sur la période du rapport avec une imputabilité du fentanyl non calculable. Trois cas de grossesse ont été rapportés dont 2 syndromes de sevrage néonatal. Les cinq cas d'exposition pédiatrique mettaient principalement en évidence une prescription inadaptée, ayant occasionné une pharmacodépendance dans un cas. Sur les huit cas d'effets indésirables inattendus, 2 relevaient d'un signal de sécurité, à savoir la survenue de troubles urinaires sous fentanyl. Ces cas ont notamment mis en évidence une disparité des RCP des différentes spécialités de fentanyl transmuqueux concernant les effets indésirables urinaires. Les autres effets indésirables étaient similaires en type et en fréquence à ceux du RCP avec une très forte prédominance des effets liés à des situations d'abus / dépendance. Une autre disparité a été mise en évidence entre les RCP concernant les recommandations d'emploi de la naloxone en cas de surdosage.

Conclusions du rapporteur

La problématique d'abus, de dépendance et de mésusage persiste encore à l'heure actuelle de manière importante. Deux disparités importantes entre les RCP des différentes molécules ont été relevées concernant les effets indésirables urinaires et les recommandations d'utilisation de la naloxone en cas de surdosage. Enfin, concernant la poursuite de l'enquête, le rapporteur propose la clôture de l'enquête de pharmacovigilance et une reprise éventuelle de l'enquête en cas de mise en place de mesures nationales pour limiter le mésusage.

Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

- Les résultats de l'enquête nationale de toxicovigilance présentés lors du CSP Interface avec le réseau de vigilance le 6 novembre dernier. Le rapport du centre antipoison et de toxicovigilance (CAP-TV) rapporteur portait sur les dispositifs transmuqueux et transdermiques. Le CAP-TV mentionne 15 cas d'exposition au fentanyl transmuqueux seul et 6 cas de bi-expositions. L'utilisation intentionnelle (mésusage, suicide et toxicomanie) était d'ailleurs plus élevée avec le fentanyl transmuqueux. Les cas de toxicomanie ont augmenté et les circonstances volontaires étaient majoritaires (57%), principalement des gestes suicidaires. Les circonstances accidentelles étaient essentiellement des accidents thérapeutiques, au même titre que les erreurs thérapeutiques. Sur la période considérée, la majorité des cas étaient de gravité nulle ou faible. Cette proportion est en hausse par rapport aux données du rapport précédent. Lorsque l'information sur les indications était disponible, une indication pour des douleurs liées à un cancer n'a été retrouvée que dans 4 cas ; les autres étaient des cas d'utilisation hors AMM pour des douleurs rhumatologiques chroniques et des contextes de fin de vie. Le rapport du CAP-TV rapporteur confirme la gravité potentielle des expositions au fentanyl, quelles qu'en soient la forme et les circonstances, déjà relevée dans l'enquête précédente. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié, mais les circonstances volontaires représentent près de la moitié des cas recensés et sont proportionnellement en augmentation. Le CAP-TV rapporteur a précisé que, malgré les limites du rapport lorsque l'information était disponible, des questions subsistent quant au bon usage de fentanyl en termes d'indication et de respect des contre-indications/précautions d'emploi ;
- Les résultats de l'enquête nationale d'addictovigilance qui seront présentés lors du CSP Psychotropes, stupéfiants et addictions. Le centre d'évaluation et d'information sur la pharmaco-dépendance et l'addictovigilance (CEIP-A) rapporteur a analysé 139 cas dont 70 étaient graves. Deux tiers des cas avaient une prescription en dehors de la pathologie cancéreuse, et dans près d'un tiers des cas, le traitement de fond était soit absent, soit insuffisant. La moitié des cas avaient une dose prescrite excessive et 70% dépassaient la fréquence recommandée. La prescription hors cancer restait élevée, dépassant les 50% des cas. Le rapport souligne bien la persistance de la prescription hors AMM, générant des risques d'abus, de dépendance et/ou de surdosage ;
- L'utilisation hors AMM. Sur proposition de la France, rapporteur au niveau européen des rapports périodiques de sécurité (PSUSA) pour les spécialités à base de fentanyl transmuqueux, plusieurs mesures ont été adoptées au niveau européen en 2020 pour notamment réduire l'utilisation hors AMM de ces produits et les risques associés à cette utilisation. Des mentions sur les conditionnements de l'ensemble des spécialités à base de fentanyl transmuqueux ont été adoptées pour alerter les patients sur la seule indication autorisée dans le cadre de l'AMM dans le traitement des accès douloureux paroxystiques chez des patients recevant déjà un traitement de fond pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse. Ces mentions ont également été renforcées au travers de la notice des spécialités et également des documents éducationnels qui permettent d'assurer la bonne prescription et la bonne délivrance. Ces documents sont des guides à destination des médecins prescripteurs, des pharmaciens et des patients qui les alertent sur le hors AMM, les expositions accidentelles chez les enfants et sur les overdoses. Un travail est d'ailleurs en cours avec les associations de patients, les professionnels de santé et les industriels pour faire de ces trois guides un document unique qui pourrait avoir plus d'impact. Un autre objectif de ces mentions d'alerte a aussi été adopté au niveau européen visant à réduire le risque de confusion du dispositif

d'administration des spécialités à base de fentanyl par voie nasale avec tout autre produit utilisant des dispositifs d'administration similaire. Cette mesure fait suite à la survenue d'un cas de décès en Allemagne en 2019 suite à une confusion avec un décongestionnant nasal. En 2024, toutes les boîtes de spécialités à base de fentanyl par voie transmuqueuse devraient afficher ces informations ;

- L'utilisation hors AMM en rhumatologie particulièrement. La société française de rhumatologie n'est pas favorable à cette prescription hors AMM. Dans certaines déclarations, il est mentionné que les prescriptions hors AMM sont réalisées par des médecins généralistes, l'ANSM travaille avec à la fois les rhumatologues et les médecins généralistes sur le sujet du hors AMM avec le fentanyl transmuqueux.
- La publication du dossier thématique sur la douleur à venir sur le site de l'ANSM. Il y aura un sous dossier destiné aux lombalgies avec notamment un rappel sur les alternatives non-médicamenteuses pour ces pathologies qui font l'objet d'un usage hors AMM de fentanyl transmuqueux ;
- La sous-prescription et sous-utilisation de la naloxone. La commercialisation récente d'une nouvelle spécialité par voie nasale vient étoffer l'offre thérapeutique en complément des deux kits prêts à l'emploi déjà disponibles sur le marché. Cette nouvelle spécialité est disponible en prescription médicale facultative. L'ANSM travaille actuellement sur une communication pour rappeler l'importance de la prescription de la naloxone ;
- L'harmonisation des résumés des caractéristiques produits des spécialités à base de fentanyl. Bien que la France soit rapporteur du PSUSA, l'harmonisation des RCP n'entre pas dans le périmètre des mesures envisageables dans le cadre d'une procédure de PSUSA et nécessite un consensus européen ;
- Le profil des effets indésirables et la redondance entre les cas analysés dans les rapports de pharmacovigilance et d'addictovigilance. Le CRPV rapporteur a en effet confirmé que certains cas avaient été analysés dans les deux rapports. D'autant qu'aucun cas de pharmacovigilance ne concernait un effet indésirable suite à la bonne utilisation du produit. Il y avait toujours une problématique soit de dépendance, soit de mésusage ;
- L'évolution du hors AMM depuis l'ouverture du suivi national de pharmacovigilance en 2009. L'augmentation est lente et progressive, celle-ci a peut-être été limitée par les différentes communications et interventions à ce sujet, notamment dans des congrès, au travers de communications par l'ANSM et les réseaux de vigilance concernés ;
- Les données d'exposition en France. Les données obtenues à partir du Système National des Données de Santé (SNDS) montrent qu'entre 2012 et 2022, l'exposition à ces produits est en diminution constante alors que la proportion de mésusage, et notamment celui concernant une utilisation en dehors du traitement des douleurs chroniques dans un contexte de cancer, augmente ;
- Les effets indésirables urinaires et en particulier la rétention urinaire. Cet effet est lié au mécanisme d'action des morphiniques ;
- Les effets indésirables qui font tous suite à un mésusage. Deux problématiques sont identifiées : la première est celle du non-respect de l'indication ou l'absence de prescription de traitement opioïde de fond par le médecin prescripteur ; la seconde est la délivrance en officine de fentanyl quand celui-ci n'est pas prescrit avec un traitement contre la douleur de fond. C'est pour cette raison que la question de la poursuite de l'enquête nationale de pharmacovigilance s'est posée. Cependant, une enquête nationale de pharmacovigilance n'est pas l'outil adapté pour la caractérisation du mésusage sans effet indésirable. C'est pourquoi d'autres outils pour suivre le mésusage sont à disposition tels que les dossiers d'usage non conformes pouvant être demandés aux laboratoires ou une étude de pharmacoépidémiologie. Pour les antalgiques opioïdes une étude financée par l'ANSM est en cours sur l'utilisation et la sécurité en vie réelle. L'ANSM a par ailleurs mené des réflexions avec les parties prenantes le 4 octobre 2023 sur le mésusage. Une étude d'utilisation pourrait identifier également pourquoi certains prescripteurs prescrivent du fentanyl hors AMM, et quel(s) éventuel(s) besoin est(sont) couvert(s) par ce type de prescriptions ;
- Un membre a demandé s'il était possible de distinguer au travers des cas de pharmacovigilance les patients dont la primo prescription de fentanyl transmuqueux est réalisée par des médecins généralistes de celle réalisée par des spécialistes. Le CRPV rapporteur n'a pas pu apporter de réponse précise concernant ce point, ce détail n'est pas mentionné dans les cas de pharmacovigilance ;

- Un membre a évoqué le peu d'informations disponibles concernant les effets indésirables survenant dans la population pédiatrique. Dans ce rapport, il y avait 5 cas de pharmacovigilance concernant des enfants, dont 3 cas transmis par le laboratoire et très succincts.
- Un membre, au vu de la part importante de prescriptions sans traitement de fond morphinique, questionne le rôle du pharmacien sur la vérification de ce traitement de fond via le dossier patient ou l'interrogation du patient ;
- Un membre suggère qu'un travail soit lancé avec le Collège de la médecine générale sur le fentanyl transdermique à partir du travail fait par le CRPV de Nancy, du CEIP-A de Nancy et l'ARS Grand-Est ;
- Un membre s'interroge sur les conditions de faisabilité de la recherche de la tolérance aux opioïdes avant toute prescription ou dispensation, voie qui semble prometteuse pour éviter les conséquences délétères de la prise de ces médicaments dans certaines situations ;
- Un membre a souligné le problème d'accès aux centres de la douleur pour les patients.

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP sont favorables à la fermeture du suivi national de pharmacovigilance tout en continuant à suivre l'usage hors AMM (autre indication, autre posologie, etc.) à l'aide d'autres outils qu'une enquête de pharmacovigilance.

Références documentaires

Rapport du CRPV Nancy

Nom du dossier : Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux médicaments antiviraux dans le traitement des patients atteints de la COVID-19 (PAXLOVID)

Laboratoire	Pfizer
Direction médicale médicament concernée	DMM2
Expert	CRPV Paris Pitié Salpêtrière – Saint Antoine

Présentation du dossier

Introduction

Le premier rapport d'enquête nationale de pharmacovigilance du Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) mené sur la période allant du 06/05/2022 (fin de l'AAP) au 31/07/2022, n'avait pas confirmé de nouveau signal depuis la fin de l'accès précoce. Seules les élévations de la pression artérielle avaient constitué un signal potentiel (modéré) toujours sous surveillance depuis l'AAP (signal à ce jour validé avec ajout dans le RCP). Les douleurs abdominales et les malaises avaient été ajoutés dans la section 4.8 du RCP et les réactions d'hypersensibilité étaient en cours d'évaluation au niveau européen (signal à ce jour validé avec ajout dans le RCP).

Les événements « inattendus » à surveiller particulièrement concernaient les syndromes confusionnels et les éruptions cutanées (hors réaction d'hypersensibilité immédiate).

Parmi les effets attendus, les cas d'inefficacité et d'interaction médicamenteuse devaient faire l'objet d'une attention et d'une surveillance particulière.

Méthode

Ce deuxième rapport d'enquête nationale de pharmacovigilance a été réalisé à partir des cas enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance et des cas transmis par le laboratoire sur la période du 01/08/2022 au 30/06/2023, ainsi qu'à partir des données de la littérature internationale (Pubmed) et de la base mondiale de Pharmacovigilance (VigiBase).

Résultats et Discussion du rapporteur

Entre le 01/08/2022 et le 30/06/2023, sur 737 cas initiaux, 464 cas (dont 146 cas graves) ont été retenus pour l'analyse finale après recherche de doublons (analyse de concordance basée sur les paramètres d'âge, de sexe, de dates d'initiation Paxlovid et de nature d'effets). Le sexe ratio est de 1.6 femmes pour 1 homme et l'âge moyen est de 64 ans au moment de l'effet.

Les principaux événements d'intérêt concernent les erreurs médicamenteuses (N=88), les interactions médicamenteuses (N=52 dont 33 en lien avec un surdosage en immunosuppresseur), les décès (N=11), les inefficacités (N=11), les éruptions cutanées non immédiates (N=24 tous sans signe de gravité clinique), les récurrences/récurrences de la maladie (N=9), les insuffisances rénales non secondaires à une interaction médicamenteuse (N=8), les altérations – généralement cytolytique - du bilan hépatique (N=13) ainsi que les neutropénies (N=9) et les sensations vertigineuses (N=8).

Les données de la littérature, de la base mondiale de pharmacovigilance, du PSUR et de la mise à jour de l'extraction issue de la base nationale de pharmacovigilance confirment les événements d'intérêt susmentionnés, mais ne font pas émerger de nouveaux signaux potentiels.

Conclusions du rapporteur

Ce deuxième rapport concerne la surveillance du profil de sécurité et du bon usage du Paxlovid en France sur une période de presque 1 an. Il fait suite au rapport précédent ayant couvert la période du 06/05/2022 (fin de l'AAP) au 31/07/2022.

Les seuls nouveaux signaux (tous modérés) identifiés concernent les confusions, les sensations vertigineuses, les saignements digestifs et les éruptions cutanées non immédiates. A ces signaux s'ajoutent des effets nécessitant de notre point de vue une surveillance particulière, notamment (au regard de leur gravité potentielle) les neutropénies, les hypotensions, les insuffisances rénales et les troubles du rythme cardiaque.

Concernant les altérations du bilan hépatique, une mise en garde figure actuellement dans le RCP. Au regard des éléments disponibles à ce jour, cette information paraît suffisante. Ces effets doivent malgré tout faire l'objet d'une surveillance.

Les cas d'interaction médicamenteuse, d'inefficacité, de récurrence et de décès nécessitent une attention et la poursuite d'une surveillance particulière.

En ce qui concerne le risque d'interaction médicamenteuse, un rappel au DGS urgent du 12/10/2022 sur le bon usage du Paxlovid, avec un rappel concernant le risque d'interaction et sur les risques d'erreur concernant le risque d'interaction semble souhaitable. En conclusion, l'enquête nationale du Paxlovid est à poursuivre, incluant la surveillance de l'ensemble des effets / événements indésirables graves et non graves, y compris en lien avec les interactions médicamenteuses.

Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

- Les actions déjà menées concernant le risque d'interactions médicamenteuses. En mars 2023, un encart sur le risque d'interactions médicamenteuses avec PAXLOVID a été intégré dans le point de situation sur les traitements contre le COVID publié sur le site de l'ANSM et repris à chaque publication ultérieure sur le suivi des effets indésirables. Il était notamment rappelé d'envisager une approche pluridisciplinaire pour la gestion des cas complexes d'interaction. Un numéro vert (qui n'existe plus actuellement) avait également été mis en place à cette fin. Récemment, la liste des interactions médicamenteuses a été mise à jour dans l'information produit de PAXLOVID. Certaines interactions (incluant des contre-indications) qui étaient listées dans le RCP américain ont été ajoutées dans le RCP européen. A l'inverse, le niveau de certaines interactions a été revu pour tenir compte des remontées de terrain, du fait que certaines contre-indications avaient été listées au moment de l'AMM sur la base du RCP du

ritonavir sans prendre en compte la durée de traitement de 5 jours et également du fait que le RCP de PAXLOVID recommande maintenant un avis pluridisciplinaire pour la gestion de certaines interactions. Une nouvelle communication apparaît donc nécessaire et des discussions en ce sens sont en cours dans le cadre du PSUR actuel. Un travail sera également à mener avec la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT) afin de mettre à jour leurs recommandations thérapeutiques dans le cadre d'associations de médicaments avec le nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid)) et de mieux comprendre certains résultats paradoxaux montrés par le rapport, notamment pour les traitements par AVK. Une information pour rappeler l'importance de consulter régulièrement le RCP européen et les recommandations de la SFPT, sujets à évolution, sera à effectuer. En dehors des actions déjà menées sur les interactions médicamenteuses, un membre a posé une question sur la réalisation de dosages qui permettrait d'objectiver l'importance des interactions. L'information sur les dosages réalisés n'est pas présente dans les cas de la BNPV excepté pour les cas avec des immunosuppresseurs ;

- La révision du RCP sur les éruptions cutanées en cours. Une autre demande de modification du RCP a été faite à la demande du laboratoire pour ajouter deux effets indésirables cutanés dans la rubrique 4.8 : les syndromes de Stevens Johnson et de Lyell. A cette occasion, il conviendrait de mieux définir les éruptions cutanées: actuellement, rash et prurit sont listés dans la classe organe (SOC) 'Affections du système immunitaire'. Or, il serait plus approprié de les lister dans la SOC 'Affections de la peau et du tissu sous-cutané', tout en laissant la précision que les réactions d'hypersensibilité peuvent se manifester par des réactions cutanées.
- Pour information, le risque de myalgies sera rajouté prochainement dans la section 4.8 du RCP ;
- Les revues cumulatives en attente dans le prochain rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR) : des revues sur les troubles oculaires, le risque de confusion, les événements hémorragiques (notamment les diarrhées hémorragiques), les troubles hépatiques et rénaux sont également surveillés via les PSUR ;
- Les erreurs médicamenteuses. De nombreux cas d'erreurs ont été déclarés, majoritairement au laboratoire et sans effet indésirable associé. Ces cas sont succincts et ne permettent pas d'identifier une cause en lien avec le produit lui-même et/ou la présentation du produit. La problématique des erreurs médicamenteuses va donc être revue au niveau européen ;
- L'ordonnance conditionnelle à mieux faire connaître et à valoriser. Celle-ci pourrait être utilisée comme outil d'anticipation pour la gestion des interactions médicamenteuses, notamment chez les patients immunodéprimés ;
- Les cas d'inefficacité. Il a été rappelé que PAXLOVID doit être utilisé dans les cinq jours suivant l'apparition des symptômes du COVID et non pas dans les cinq jours après le résultat du test diagnostic. Or beaucoup de cas d'effets indésirables n'indiquent que la date de prise après le test PCR ;
- La qualité des cas émanant des laboratoires qui est à améliorer de façon significative car ces cas sont peu ou pas documentés. Il est à noter que les laboratoires font régulièrement l'objet d'inspections de pharmacovigilance au cours desquelles cet aspect est vérifié. De plus, lorsqu'il y a un problème qualité des cas détectés, cela est remonté au niveau européen via les PSUR.

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP sont favorables à la poursuite de l'enquête.

Références documentaires

Rapport du CRPV Paris Pitié Salpêtrière-Saint Antoine

Nom du dossier : Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux inhibiteurs du VEGF

Laboratoires	Novartis, Roche, Bayer, Samsung, Biogen
Direction médicale médicament concernée	DMM1
Expert	CRPV de Toulouse

Présentation du dossier

Introduction

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une maladie dégénérative de la macula dont l'âge est le facteur de risque principal. Par ailleurs, un excès de facteurs pro-angiogéniques particulièrement le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), incite à la croissance de néo-vaisseaux sous-rétiniens. Il est donc reconnu que le VEGF (et d'autres facteurs angiogéniques) joue un rôle central dans la pathologie de la DMLA. Quatre médicaments sont commercialisés en France sur la période de l'enquête dans cette indication, sous forme de solutions injectables (diverses présentations en flacon ou en seringue préremplie) : aflibercept (EYLEA 40 mg/mL), ranibizumab (LUCENTIS, RANIVISIO 10 mg/mL) et le bévaccizumab selon un Cadre de Prescription Compassionnel (CPC AVASTIN, 25 mg/mL, solution à diluer pour perfusion). D'autres biosimilaires du ranibizumab sont autorisés : BYOOVIZ et XIMLUCI 10 mg/mL, solutions injectables, mais non encore commercialisés. La spécialité brolucizumab (BEOVU 120 mg/ml, solutions injectables en flacon ou en seringue préremplie) avec AMM européenne est mise à disposition en France depuis février 2022 par le programme d'accès « Managed Access Program »¹. Enfin, une autre spécialité, le faricimab (VABYSMO 120 mg/mL, solution injectable en flacon) ayant une AMM européenne n'est pas encore commercialisée en France. En 2019, un signal européen sur les anti-VEGF utilisés par voie systémique (cancérologie) et intra-vitréenne a été évalué par le PRAC (Comité Européen de Pharmacovigilance) concernant le risque d'anévrisme / dissection artérielle (effet systémique). Pour les anti-VEGF utilisés par voie intra-vitréenne, l'analyse des cas n'a pas confirmé le risque d'effet indésirable systémique du fait de la présence de facteurs de risques (ex. âge, diabète, hypertension...) et du faible passage systémique. Suite aux discussions lors du CSP Surveillance et Pharmacovigilance Expertise de janvier 2021, il a été décidé d'élargir l'enquête à toute la classe des anti-VEGF en intra-vitréen.

Méthode

Pour la spécialité LUCENTIS (ranibizumab)

Le CRPV a disposé des données de la BNPV et de Vigilyze jusqu'au 30/06/2023, des PSURs (données du 06/10/2020 au 05/10/2022), des PGR (datés du 30/08/2021). Le CRPV rapporteur présente les données de la BNPV sur la période considérée pour les effets indésirables incluant un effet indésirable systémique thrombotique ou une hypertension artérielle, ainsi que les complications de cicatrifications. Les cas d'endophtalmie, infection oculaire, réaction allergique locale ou généralisée et d'effets systémiques non-cardiovasculaires n'ont pas été inclus dans cette analyse. L'ANSM a fourni les données sur les chiffres de vente de la spécialité Lucentis 10 mg/ml (de décembre 2022 à juin 2023).

Pour la spécialité BYOOVIZ (ranibizumab biosimilaire)

Le CRPV a disposé uniquement des données du PGR du 19/10/2022 et du 1er PSUR du 18/08/2021 au 05/10/2022, du fait de la non-commercialisation de BYOOVIZ en France.

Pour la spécialité BEOVU (brolucizumab)

Le CRPV a disposé des données de la BNPV et de Vigilyze jusqu'au 30/06/2023, des PSUR (données du 07/04/2022 au 06/10/2022 pour le brolucizumab) et des PGR (datés du 21/02/2022).

Pour la spécialité AVASTIN (bévaccizumab)

¹ Cf avis de la Commission de transparence de la HAS du 05/07/2023. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20239_BEOVU_DMLA_PIC_INS_AvisDef_CT20239.pdf

Le CRPV a disposé des cas issus de la notification spontanée enregistrés dans la base de pharmacovigilance du Laboratoire Roche et la BNPV jusqu'au 15/12/2022, incluant les cas rapportant un effet indésirable systémique thrombotique ou une hypertension artérielle. Une recherche complémentaire a été effectuée avec une extraction de la BNPV par l'ANSM envoyée en incluant les cas de complications de cicatrisation et en élargissant la période au 30/06/2023. Les données d'exposition en termes de nombre de patients ne sont pas disponibles pour estimer le taux de notification des effets indésirables. Le rapport d'analyse des données du CPC d'AVASTIN sur la période du 01/07/2021 au 30/06/2022 a également été fourni. Le PSUR disponible de la spécialité AVASTIN concernait son utilisation en cancérologie et n'a donc pas été utilisé pour cette enquête.

Pour la spécialité EYLEA (aflibercept)

Le CRPV a disposé des données de la BNPV et de la base de données de pharmacovigilance internationale de l'OMS VigilLyze sur une période postérieure à l'enquête précédente (qui s'étendait du début de la commercialisation jusqu'au 30/06/2020) soit du 01/07/2020 au 30/06/2023. Il a revu tous les cas et retenu toutes les déclarations incluant un événement thrombotique, une hypertension artérielle ou une complication de cicatrisation. De même, il a disposé des données du dernier rapport PSUR (01/12/2019 au 30/11/2022) et PGR du Laboratoire (daté du 09/11/2022). L'ANSM a fourni les données sur les chiffres de vente des spécialités EYLEA 40 mg/ml (de décembre 2022 à juin 2023).

Résultats et Discussion du rapporteur

L'interrogation de la BNPV jusqu'au 30/06/2023 a permis d'identifier, pour LUCENTIS, un total de 74 cas d'événements thrombotiques ou HTA correspondant à 103 effets indésirables (EI), soit 1,39 EI par cas avec les caractéristiques démographiques récapitulées dans le tableau (majorité féminine, 58% et une médiane d'âge de 81,5 ans [76-86]) et un cas de retard de cicatrisation peu informatif. Parmi les antécédents (n=290), on retrouve l'HTA dans 40 cas (14%), le diabète dans 18 cas (6%), la cardiopathie ischémique dans 5 cas (1,7%), l'AIT et l'AVC ischémique dans 4 cas pour chacun (1,4%). Dans 2 cas, on note un « rechallenge » positif pour une thrombose veineuse et un AIT. Le délai médian de survenue est de 48,5 jours pour l'AVC et 31 jours pour l'HTA. Le taux de notification pour les effets indésirables sus-cités (n=85 cas) s'élève à environ 2,5/100000 patients. L'interrogation de Vigilyze jusqu'au 30/06/2023 a permis d'identifier 337 notifications d'événements d'intérêt dont des événements thrombotiques (n=254), hypertension artérielle (n=74) et retard de cicatrisation (n=9).

Concernant BYOVIZ, le nombre de patients exposés est estimé à 256 patient-traitement-année. Aucun signal n'est identifié dans le PSUR.

Concernant BEOVU, compte tenu de sa mise à disposition récente en France, aucun cas d'effet indésirable n'a été identifié lors de l'interrogation de la BNPV. Le CRPV disposait du PSUR relatif au brolocizumab couvrant la période du 07/04/2022 au 06/10/2022 avec un nombre estimé de patients exposés de 34234 patient-traitement-année. Les risques importants identifiés figurant dans le PGR de BEOVU restent inflammation intraoculaire, occlusion vasculaire rétinienne/vascularite rétinienne, endophtalmie, décollement/déchirure rétinienne et augmentation transitoire de la pression intraoculaire. Les événements non-oculaires (événements thromboemboliques artériels/veineux, hémorragie non-oculaire et hypertension) y figurent en tant que risques potentiels importants.

Concernant AVASTIN, un total de 3 539 cas d'effets indésirables issus de la base de pharmacovigilance du laboratoire a été transmis : 23 cas correspondant à 34 effets indésirables systémiques sont survenus avec AVASTIN en utilisation par voie intravitréenne, dont 12 cas rapportant un événement thromboembolique ou hypertensif ou d'autres effets systémiques (dont 7 cas doublon avec les cas BNPV). Le CRPV a retenu 10 cas dont 4 cas d'embolie pulmonaire, 2 cas d'accident vasculaire cérébral, 2 cas de syndrome néphrotique (dont 1 cas d'aggravation), 1 cas d'hypertension et 1 cas marquant d'entérocolite nécrosante chez un prématuré en association avec les médicaments atropiniques. En dehors du cas de céphalée survenu chez un homme quinquagénaire, l'âge varie de 79 à 96 ans pour les effets indésirables cardiovasculaires. Le CRPV n'a pas identifié de cas de retard de cicatrisation.

Concernant EYLEA, sur toute la période de l'enquête, le CRPV a identifié 41 cas suspects avec l'aflibercept (tout effet indésirable confondu) dans la base nationale de Pharmacovigilance dont 10 cas depuis le 01/07/2020 avec la répartition suivante : AVC (n=18 dont 1 nouveau cas), HTA (n=8 dont 2

nouveaux cas), AIT (n=10 dont 3 nouveaux cas), thrombose rétinienne (n=3 dont 2 nouveaux cas), embolie pulmonaire (n=1 nouveau cas) et retard de cicatrisation (n=1 nouveau cas).

Conclusions du rapporteur

Une série d'arguments pharmacologiques et de pharmacovigilance suggèrent un risque thrombotique rare, pour le ranibizumab comme pour les autres médicaments anti-VEGF par voie intravitréenne. La force du signal peut être considérée comme faible pour cette spécialité compte tenu de la rareté des effets indésirables et l'existence de facteurs de risque potentiels. Le Résumé des Caractéristiques du Produit de LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable et LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie indique en tant qu'« effets indésirables liés à la classe » qu'« il existe un risque théorique d'évènements thromboemboliques artériels suite à l'utilisation intravitréenne des inhibiteurs du VEGF, incluant accident cérébrovasculaire et infarctus du myocarde. Un taux d'incidence faible d'évènements thromboemboliques artériels a été observé dans les études cliniques menées avec LUCENTIS chez les patients atteints de DMLA, d'œdème maculaire diabétique (OMD), de rétinopathie du prématuré (RDP), d'occlusion veineuse rétinienne (OVR) et de néovaisseaux choroïdiens (NVC) et aucune différence majeure n'a été constatée entre les groupes traités par le ranibizumab comparativement aux groupes contrôles», sans mention du risque d'HTA ou d'aggravation d'HTA. De plus, le RCP des spécialités LUCENTIS recommande parmi les mises en garde spéciales et précautions d'emploi (« Effets systémiques suite à une utilisation intravitréenne ») chez les patients atteints « d'OMD », « d'œdème maculaire dû à l'OVR », « de NVC secondaire à une MF » et « ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique » que « la prudence s'impose lors du traitement de ces patients » à risque, sujets pour lesquels les données sont limitées. Cette information reste floue et ambiguë pour le praticien et mérite précision. Les rares cas d'hypertension artérielle identifiés dans cette enquête, avec une chronologie évocatrice, suggèrent la nécessité de suivi de cet effet indésirable dans le cadre des PSUSA ou de tout autre procédure européenne appropriée en cours ou à venir. Enfin, concernant le retard de cicatrisation, le seul cas peu informatif ne permet pas de conclure à un signal. Le rapporteur propose la clôture de l'enquête.

Concernant BEOVU, le CRPV rapporteur ne dispose pas de données de pharmacovigilance en France, issues de la BNPV pour cette spécialité compte tenu de sa nouveauté. Les données des documents PSUR et PGR concernent essentiellement les données d'essais cliniques. Les effets non-oculaires (notamment thromboemboliques artériels/veineux, hémorragie non-oculaire et hypertension) sont indiqués comme des risques potentiels importants dans le PGR, suivis dans le cadre d'une activité de pharmacovigilance classique alors que le rapporteur européen du médicament indique dans le PSUSA que le laboratoire a conclu à l'absence de nouveaux signaux de sécurité identifiés. Le RCP indique un risque théorique d'effets systémiques tels que notamment les événements artériels thromboemboliques et, comme les RCP d'autres spécialités anti-VEGF utilisées par voie intravitréenne, recommande de prendre des précautions chez les sujets à risque (patients présentant une DMLA, un OMD, antécédent d'AVC, d'AIT ou d'IDM au cours des trois derniers mois) pour lesquels les données sont limitées. Cette information reste floue et ambiguë pour le praticien et mérite précision.

Concernant BYOVIZ, le manque de recul ne permet pas d'évaluer ce médicament dans le cadre de cette enquête, avec un profil de sécurité similaire à celui de LUCENTIS.

Concernant AVASTIN, l'analyse fait état d'une dizaine de cas d'effets systémiques cardiovasculaires. Comme tous les autres médicaments anti-VEGF, l'âge et le terrain du patient restent des facteurs de confusion. L'utilisation d'AVASTIN par voie intra-vitréenne dans un Cadre de Prescription Compassionnelle reste marginale par rapport à d'autres spécialités ayant l'AMM dans la même indication. Une estimation partielle faite à partir des données du CPC suggère un taux de notification rare d'environ 1/1000. La force du signal peut être considérée comme faible pour cette spécialité compte tenu de la rareté des effets indésirables et l'existence des facteurs de risque. Néanmoins, les données chronologiques pour certains cas et la plausibilité pharmacologique s'avèrent être en faveur du médicament avec un rôle aggravant dans la survenue de l'évènement cardiovasculaire. En dehors des évènements thromboemboliques, cette spécialité est la seule de la classe à mentionner dans son RCP, « des cas d'hypertension sans pouvoir établir un lien ». Comme pour les autres spécialités de cette classe médicamenteuse, la mention de la nécessité de prudence ou des précautions à prendre chez des patients avec facteurs de risque, constituant la majorité de la population cible, reste peu précise.

Concernant EYLEA, dans le cadre de l'évaluation du précédent PSUSA relatif à l'aflibercept, les effets indésirables systémiques thromboemboliques ou cardiovasculaires du bilan précédent de pharmacovigilance ont été discutés au niveau européen en juillet 2020. Au vu du peu d'éléments nouveaux émergents et des arguments jugés insuffisants pour une éventuelle mise à jour du RCP des spécialités EYLEA concernant les effets indésirables systémiques, le suivi étroit de ces risques potentiels importants a été maintenu dans le cadre des PSUSA. Le laboratoire écartant la question en persistant sur les mêmes arguments et l'existence de facteurs de risque chez les patients exposés à l'anti-VEGF par voie intra-vitréenne, une revue plus approfondie a été demandée par le rapporteur européen (FR) en vue du prochain PSUR. Une série d'arguments pharmacologiques et de pharmacovigilance suggère un risque thrombotique rare, de l'aflibercept. La force du signal peut être considérée comme faible pour cette spécialité compte tenu de la rareté des effets indésirables et de l'existence de facteurs de risque potentiels. Enfin, concernant le retard de cicatrisation, le seul cas identifié à ce jour, ne permet pas de conclure à un signal.

Compte tenu de toutes ces données, le rapporteur propose la fermeture de l'enquête.

Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

- Les actions menées concernant la spécialité EYLEA. En 2021, les événements thromboemboliques artériels (non-infarctus du myocarde et événements cardiovasculaires ischémiques) et veineux, les hypertensions et les hémorragies non-oculaires ont été supprimés des risques potentiels importants dans le plan de gestion des risques européen. Cependant, ces risques sont toujours suivis dans le PSUSA (France rapporteur). Il a été constaté également que les cas d'effets indésirables transmis par le laboratoire étaient peu ou pas documentés. Une étude du Groupement d'intérêt scientifique EPI PHARE a été publiée en 2022 et montrait une augmentation faible mais non-statistiquement significative du risque d'AVC chez les nouveaux utilisateurs d'aflibercept par rapport au ranibizumab parmi les patients diabétiques.² Une spécialité dosée à 8 mg d'aflibercept (140,3 mg/mL) en flacon fait l'objet d'une nouvelle demande d'AMM (France rapporteur).³ L'évaluation est en cours et tient notamment compte du profil d'effets indésirables de la spécialité actuellement commercialisée à 2 mg d'aflibercept (40 mg/mL) par rapport aux risques potentiels, identifiés ou informations manquantes à investiguer concernant ce dosage plus élevé ;
- Les actions menées concernant les spécialités LUCENTIS, BYOOVIZ et RANIVISIO. L'ANSM a commenté en avril 2023 le PSUSA relatif au ranibizumab, à la suite de deux cas marquants de pharmacovigilance rapportés sur la période couverte : un cas de crise hypertensive et un autre d'infarctus du myocarde. Il a été proposé que le laboratoire soumette dans le prochain PSUSA une revue cumulative des cas d'hypertension, des événements thromboemboliques artériels et des cas d'infarctus du myocarde, ainsi qu'une analyse de la littérature. Le rapporteur européen, suivi par le PRAC, a partiellement accepté cette proposition, en ne considérant qu'une revue des cas d'hypertension et de crises hypertensives ;
- Les actions menées concernant la spécialité BEOVU. Les événements non-oculaires (événements thromboemboliques artériels, veineux, hémorragies non oculaires et hypertension) font partie des risques potentiels importants suivis dans le cadre du PSUSA relatif au brolocizumab ;
- Les actions menées concernant la spécialité AVASTIN. L'ANSM a renouvelé le cadre de prescription compassionnelle (CPC) d'AVASTIN dans le traitement de la DMLA néovasculaire jusqu'au 1^{er} septembre 2024. Dans le cadre du CPC, le suivi de pharmacovigilance est réalisé par le CRPV de Lyon. Il est constaté également pour ce médicament, que les cas d'effets indésirables transmis par le laboratoire sont peu ou pas documentés par celui-ci. Par ailleurs, un membre suggère que la rédaction de recommandations concrètes et pratiques pour les professionnels prescripteurs soit faite pour préciser « la prudence dans l'utilisation de ce médicament » pour certaines catégories de patients ;

² Billioti de Gage, S., Bertrand, M., Grimaldi, S., & Zureik, M. (2022). Risk of Myocardial Infarction, Stroke, or Death in New Users of Intravitreal Aflibercept Versus Ranibizumab: A Nationwide Cohort Study. *Ophthalmology and therapy*, 11(2), 587–602. <https://doi.org/10.1007/s40123-021-00451-1>. <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/antivegf-infarctus-avc-deces-2022/>

³ https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-meeting-6-9-november-2023_en.pdf

- La commercialisation de la spécialité BEOVU. Le service médical rendu par BEOVU (brolocizumab) a été évalué comme insuffisant dans la DMLA exsudative jusqu'en juillet 2023. La Haute Autorité de Santé (HAS) a rendu le 5 juillet 2023 un avis favorable au remboursement dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) rétrofovéolaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), chez les adultes. Cette spécialité est sollicitée par certains ophtalmologues pour des patients qui ne tolèrent pas les autres anti-VEGF. Les rapports contenant les données collectées dans le cadre du programme d'accès de BEOVU à titre gracieux en France sont soumis à la HAS. Les déclarations d'effets indésirables suivent le système national de déclaration ;
- Le risque d'hypertension passagère et les AVC hémorragiques avec LUCENTIS. Un membre demande s'il n'est pas nécessaire de réaliser un INR (International Normalized Ratio) avant l'injection chez un patient traité par anticoagulant. Les patients sont de plus en plus traités par des anticoagulants oraux directs, pour lesquels il n'existe aucun moyen de mesurer le degré d'anticoagulation (les tests d'hémostase courants ne reflétant pas le niveau d'anti-coagulation) contrairement au dosage de l'INR chez les patients traités par antivitamines K. Une piste de réflexion serait de travailler préférentiellement sur une procédure de suivi des patients sous anticoagulant, dont le traitement peut être déséquilibré, avant comme après l'injection de l'anti-VEGF (cela nécessiterait de disposer de données robustes, déterminer une durée/rythme de surveillance...). Le fait de vérifier systématiquement la tension artérielle avant l'injection a été évoqué ;
- Le sujet des interactions médicamenteuses. Un membre s'étonne qu'il n'y ait pas de données à ce sujet analysées dans le rapport. En effet, le passage systémique étant faible, les données sur les interactions médicamenteuses sont limitées ;
- Sur l'évolution des mentions des RCP européens concernant la prudence qui s'impose chez les patients à risque d'effets systémiques lors de l'utilisation d'anti-VEGF par voie intravitréenne. Les libellés existants sur le risque théorique ont été très discutés dans le cadre des PSUSA. Les RCP n'ayant pas vocation à se substituer à des recommandations de bonne pratique, les sociétés savantes seraient plus à même de proposer des recommandations nationales. A cet effet, la DMM envisage de se rapprocher de la Société Française d'Ophthalmologie (SFO) pour partager les conclusions de l'enquête, voire du CSP Thérapie et Risque cardiovasculaire.

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP sont favorables à la fermeture de l'enquête de PV et à la sollicitation de sociétés savantes sur la rédaction d'éventuelles recommandations, prenant en compte la prudence qui s'impose avec ces produits dans certaines populations à risque.

Références documentaires

Rapports du CRPV de Toulouse

Nom du dossier : Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux statines

Laboratoire	Accord, Almus, Alter, Arrow, Biogaran, Cevibra, Cristers, EG Labo, Evolugen, Galenicum, HCS, HEC, KRKA, Liconsa, Mylan, Sandoz, SUN, TEVA, Viatris, Mylan, Zentiva, Zydus
Direction médicale médicament concernée	DMM1

Présentation du dossier

Introduction

Un 1^{er} rapport d'enquête de pharmacovigilance sur le profil de sécurité global des statines avait été présenté au CTPV du 15/05/2018 dont l'objectif était de mettre en évidence d'éventuels nouveaux signaux de sécurité, mais aussi d'harmoniser les rubriques 4.8 « effets indésirables » des différentes spécialités en travaillant à partir des RCP des six spécialités princeps commercialisées à cette époque en France (*correspondant à 5 principes actifs : atorvastatine fluvastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine*). Un 2^{ème} rapport présenté au CSP expertise du 20/07/2020 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 du premier rapport d'enquête mais dont les données étaient trop limitées pour conclure. Le CSP expertise proposait à son issue de poursuivre l'enquête nationale de PV avec un périmètre restreint aux colites microscopiques, aux aphasies, aux hallucinations et un élargissement aux syndromes extrapyramidaux afin de pouvoir statuer sur leur qualification en potentiels signaux. Ce 3^{ème} rapport a pour objectif de surveiller le profil de sécurité des statines en ciblant l'analyse sur les nouveaux signaux et les signaux identifiés dans les rapports précédents (*la pitavastatine commercialisée depuis le 01/04/2020, en France, a été ajoutée à l'enquête*).

Méthode

Les cas d'EI issus de l'ANPV non listés dans les RCP des statines ont été analysés sur une période de 3 ans et demi supplémentaire (du 01/11/2019 au 31/05/2023) par rapport à la fin de période de la précédente enquête. L'analyse s'est également basée sur les cas issus de la base EudraVigilance, la détection automatisée des signaux (DAS), les cas marquants (CM) et la veille de la littérature. Les chiffres de vente et Plans de Gestion des Risques (PGR) des statines ont également été fournis. Un focus particulier sur les 4 EI précédemment cités et les EI graves d'intérêt a été réalisé.

Résultats et Discussion du rapporteur

L'atorvastatine, est la statine ayant encore sur cette période le plus d'effets indésirables notifiés (indépendamment d'un lien de causalité) mais c'est également celle qui totalise le plus de boîtes vendues en France. Quelle que soit la statine, les classes de systèmes d'organes (SOC selon la convention MedDRA), affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif, hépatobiliaires, de la peau et du tissu sous-cutané et gastro-intestinales sont les plus représentées et correspondent à des effets majoritairement attendus en référence aux RCP de ces spécialités.

L'extraction de l'ANPV relève 2083 cas (1173 graves) correspondant à 3785 EI qui, après exclusion de ceux déjà aux RCP des statines et ceux codés non graves, totalisent 597 EI. Après lecture des résumés des cas correspondant, 64 EI correspondant à 11 types d'EI uniques ont été retenus pour investigation : 4 EI focus (aphasie, colite microscopique, hallucinations et syndromes extrapyramidaux), 3 cas issus des cas marquants (anémie hémolytique, tentative de suicide, photosensibilité), et 4 EI graves d'intérêt (pemphigoïde bulleuse, éruption lichénoïde, vascularite et dermatose à IgA linéaire).

Cette période supplémentaire d'analyse a permis au CRPV rapporteur de conclure sur les points restés en suspens dans le précédent rapport. Le CRPV rapporteur a retenu « la colite microscopique » comme signal de force et de risque faibles car le rôle favorisant des statines sur des terrains prédisposés ne peut être formellement exclu. Par contre, ne sont pas retenus comme des signaux potentiels, « l'aphasie », « les hallucinations » et « les troubles extrapyramidaux », la plupart des cas étant insuffisamment documentés et comprenant des facteurs de confusion. De même, n'ont pas été considérées comme un signal potentiel « l'anémie hémolytique auto-immune » et « la sclérose latérale amyotrophique » dont les analyses des cas avaient été motivées respectivement, à la suite d'un cas marquant et par la veille de la littérature.

Le CRPV rapporteur demande l'ajout à tous les RCP des statines du risque « d'idées suicidaires » et de « tentative de suicide » qui sont des conséquences de la dépression caractérisée (EI figurant déjà au RCP) et ceci afin que les patients comme leur entourage soient informés, de manière explicite sur la nécessité de signaler immédiatement à leur médecin tout trouble de l'humeur et toute idée suicidaire, afin d'arrêter rapidement le traitement par statine en cas d'apparition ou d'aggravation d'idées ou de comportements suicidaires (signal potentiel de force faible et de risque élevé).

Le CRPV rapporteur réitère le signal potentiel effectué dès son 1^{er} rapport concernant « les réactions de photosensibilité » car il est important que des mesures de photoprotection soient associées à la prescription des statines et que les professionnels de santé comme les patients en soient informés (signal potentiel de force et de risque modérés).

Enfin, les informations supplémentaires issues des cas de la BNPV et de la littérature pourront être discutées dans les prochains PSUR/PSUSA suivant le calendrier de chaque statine pour « les pemphigoïdes bulleuses » (signal potentiel de force modérée et de risque élevée mais non confirmé par le PRAC), « les éruptions lichénoïdes » (signal de force faible/risque modéré), et « les vascularites » (signal de force faible/risque modéré).

Conclusions du rapporteur

L'enquête sur le profil de sécurité des statines ayant été ouverte en décembre 2016, et en l'absence de nouveaux signaux de force et de risque élevés, le CRPV propose la fermeture de ce suivi étant entendu que le rapporteur reste disponible pour l'évaluation des cas marquants ou toute analyse complémentaire si nécessaire.

Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

- Le risque de tentatives de suicide et idées suicidaires. Le risque de dépression est désormais mentionné dans le RCP et les notices des statines. Les aggravations de dépression préexistante entraînant des idées suicidaires/suicide ont fait l'objet d'une surveillance étroite au travers du PSUSA relatif à la simvastatine pour lequel la France n'est pas PRAC rapporteur. Une revue des cas de dépression et suicide/auto mutilation est en cours dans le PSUSA relatif à la pravastatine pour lequel la France est PRAC rapporteur. Concernant les autres PSUSA dont la France n'est pas PRAC rapporteur et pour lesquels il n'y a pas de suivi du risque de tentative de suicide et d'idée suicidaire, des commentaires sont envisagés (atorvastatine, pitavastatine, rosuvastatine et fluvastatine) ;
- Le risque de colites microscopiques. La France a demandé au titulaire une revue de sécurité suite à un cas marquant français en juillet 2022. Il a été conclu que le niveau de preuve n'était pas suffisant pour établir un lien de causalité.
Si nécessaire, en fonction de la pertinence des données des autres PSUSA, la France pourra également demander à ce que ce risque soit suivi pour les autres statines ;
- Les cas de photosensibilité avec l'atorvastatine. L'ANSM a demandé en 2018, dans le dernier PSUSA évalué, une revue de sécurité au laboratoire. Celle-ci sera soumise dans le prochain PSUR en janvier 2024 ;
- Les cas d'interactions médicamenteuses. Une saisine du pôle de l'ANSM en charge des interactions médicamenteuses est en cours concernant l'ensemble des interactions médicamenteuses des statines ;
- La méthodologie de l'enquête. Un membre est revenu sur le fait que cette enquête ne prenait pas en compte les données issues des laboratoires et ni celles des essais cliniques. En effet, les données des essais cliniques ne sont pas comprises dans le périmètre de cette enquête nationale de pharmacovigilance. Il existe par ailleurs une vigilance des essais cliniques. Concernant les données laboratoires, cette enquête portant sur de nombreuses substances et les données issues des laboratoires étant parfois très succinctes, il a été considéré que les données issues de la base nationale de pharmacovigilance seraient suffisantes ;
- Les cas de syndromes extrapyramidaux. Ces cas ont été revus par le CRPV Rapporteur avec un neurologue mais nécessitent d'être mieux documentés afin d'évaluer de façon plus optimale

ces évènements indésirables. De plus, bien que la chronologie soit en faveur de la statine, le mécanisme physiopathologique n'est pas encore établi.

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP sont favorables à la fermeture de l'enquête et sont en accord avec les conclusions et propositions du CRPV rapporteur.

Références documentaires

Rapport du CRPV Amiens

Point divers

La direction de la surveillance a informé les membres de la publication des comptes rendus du CSP du 19 septembre 2023 pour la séance plénière et la séance en formation restreinte.