

CT012018041  
Direction de la Surveillance  
M. Patrick Maison

## Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012018041

Séance du mardi 15mai de 09h30 à 16h00 en salles 1 & 2

Nom des participants	Présent	Absent
Valérie GRAS	X	
Laurence LAGARCE	X	
Siamak DAVANI	X	
Ghada Marie MIREMONT	X	
Dominique CARLHANT KOWALSKI	X	
Sophie FEDRIZZI	X	
Marie ZENUT	X	
Aurélie GRANDVUILLEMIN	X	
Charles KHOURI	X	
Johana BENE	X	
Sophie GAUTIER	X	
Marie-Laure LAROCHE	X	
Thierry VIAL	X	
Anne DEFAULT	X	
Marie-Andrée THOMPSON-BOS	X	
Lucie JAVOT	X	
Gwenaëlle VEYRAC	X	
Fanny ROCHER	X	
Marie-Christine PERAULT POCHAT	X	
Aurore MOREL	X	
Elisabeth POLARD	X	
Charlène BOULAY	X	
Marine AROUX	X	
Marie-Noëlle BEYENS	X	
Martine TABACHER-ALT	X	
Haleh BAGHERI	X	
Annie-Pierre JONVILLE BERA	X	
Céline LENGELLE	X	
Samy BABAI	X	
Sixtine GINISTY	X	

Nom des participants	Présent	Absent
Sylvie PINEL	X	
Delphine ABADIE	X	
Bénédicte LEBRUN VIGNES	X	
Michel BLOUR	X	
Joëlle MICHOT	X	
Laurent CHOUCHANA	X	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
<b>DIRECTION GENERALE</b>			
<b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>			
Patrick MAISON	Directeur	X	
<b>Pôle Pilotage</b>			
Anne-Charlotte SAILLY	Chef de pôle	X	
Christine LAGUIDE	Attaché pilotage des réseaux	X	
Emilie ALLIEZ	Evaluateur coordonnateur de vigilance	X	
<b>Pôle Sécurisation</b>			
Claire FERARD	Chef de pôle	X	
Mouna ABANE	Evaluateur	X	
Annabelle PAGE	Evaluateur	X	
Véronique TONNAY	Evaluateur	X	
<b>Pôle Gestion du signal</b>			
Mehdi BENKEBIL	Chef de Pôle	X	
Pascal AURICHE	Evaluateur	X	
Irène BIDAULT	Evaluateur	X	
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, TRANSPLANTATION, NEPHROLOGIE, Des PRODUITS DE THERAPIE CELLULAIRE, TISSUS ET PRODUITS SANGUINS LABILES</b>			
<b>Produits en Oncologie Solide</b>			
Emilie PATRAS DE CAMPAIGNO	Evaluateur	X	
<b>Produits en Hémovigilance, PSL, Thérapie Cellulaire, Radiopharmaceutiques</b>			
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE</b>			
Céline DRUET	Directeur adjoint	X	
<b>Produits Cardiovasculaire, Thrombose, Métabolisme, Rhumatologie, Stomatologie</b>			
Françoise GOEBEL	Evaluateur	X	

Nom des participants		Statut	Présent	Absent /excusé
Alice ARIBAUD	Evaluateur		X	
<b>Produits en Endocrinologie, Gynécologie, Urologie, CRL, Pneumologie, Allergologie</b>				
Pauline DAYANI	Evaluateur		X	
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS</b>				
<b>Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie</b>				
Catherine DEGUINES	Chef d'équipe Produits		X	
Carine CONDY	Evaluateur		X	
Lucie SAGOT	Evaluateur		X	
<b>Produits Antalgie, Anti –Inflammatoire non stéroïdiens, Ophtalmologie et médicaments de l'addiction au tabac</b>				
Sylvain GUEHO	Chef d'équipe Produits		X	
Sylvain PERRIOT	Evaluateur		X	
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES</b>				
<b>Produits en Dermatologie, hépato-gastroentérologie et Maladies métaboliques rares</b>				
Samuel CROMMELYNCK ?	Evaluateur		X	
<b>Produits Vaccins, Antifongiques et Antiparasitaire</b>				
Alexis JACQUET	Evaluateur		X	

**1. Introduction**

Déclaration des conflits d'intérêts

Adoption du compte-rendu de la séance du 6 mars 2018

**2. Dossiers Produits – Substances (National)**

2.1 Enquête nationale de pharmacovigilance sur les spécialités à base de denosumab - PROLIA® et XGEVA®

2.2 Enquête nationale de Pharmacovigilance sur les spécialités à base de duloxétine

2.3 Point intermédiaire sur les enquêtes nationales de pharmacovigilance concernant LEVOTHYROX® Nouvelle Formule et les spécialités alternatives à base de lévothyroxine

2.4 Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité TYSABRI® (Natalizumab)

Pour avis

non

2.5 Enquête de pharmacovigilance sur le profil de sécurité des statines : Utilisation de la méthode de détection automatisée des signaux (DAS)

2.6 Suivi national de pharmacovigilance des vaccins contre le virus de l'hépatite B (VHB) : Actualisation des cas d'atteintes démyélinisantes centrales et périphériques durant la période 01 Janvier 2011 – 31 Décembre 2017.

2.7 Enquête nationale de pharmacovigilance sur la spécialité COSENTYX® (secukinumab).

**3. Tour de Table & questions diverses**

--	--	--

## Déroulement de la séance

### Déclaration des conflits d'intérêts et Adoption du compte-rendu de la séance du 6 mars 2018

Direction en charge du dossier

Direction de la Surveillance

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été déclarée, ni retenue au cours de la séance du Comité technique de pharmacovigilance du 15 Mai 2018.

Le compte-rendu du comité technique de pharmacovigilance du 6 mars 2018 a été adopté à l'unanimité.

<b>Nom du dossier</b>		<b>Enquête nationale de pharmacovigilance sur les spécialités à base de denosumab - PROLIA® et XGEVA®</b>	
<b>Dossiers PROLIA® et XGEVA® – Denosumab (centralisé)</b>			
Direction en charge du dossier		Direction ONCOH	
CRPV en charge du dossier		CRPV de Reims	
<b>Références documentaires</b>			
Rapports du CRPV de Reims			
<b>Point sur l'enquête médicament : mise à jour des données</b>			
<b>Nom commercial</b>	<b>PROLIA®</b>	<b>XGEVA®</b>	
<b>DCI</b>	Denosumab		
<b>Forme pharmaceutique</b>	Solution injectable		
<b>Classe pharmacologique</b>	Anticorps monoclonal anti-RANK ligand		
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Centralisée		
<b>Indications</b>	<p>-Traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fractures.</p> <p>-Traitement de la perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif chez les hommes atteints de cancer de la prostate à risque élevé de fractures.</p>	<p>-Prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, irradiation osseuse, compression médullaire ou chirurgie osseuse) chez des patients adultes atteints de tumeurs solides présentant des métastases osseuses.</p> <p>-Traitement des adultes et des adolescents à maturité squelettique atteints de tumeurs osseuses à cellules géantes, non-résécables ou pour lesquels la résection chirurgicale est susceptible d'entraîner une morbidité sévère.</p>	
<b>Titulaire de l'AMM</b>	Amgen		
<b>Date d'obtention de l'AMM</b>	26/05/2010	13/07/2011	

## **1-Introduction**

La spécialité PROLIA® fait, depuis décembre 2011, l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance et la spécialité XGEVA® depuis octobre 2013. En effet, le dénosumab est le premier inhibiteur spécifique du ligand RANK et le premier anticorps monoclonal utilisé dans l'ostéoporose. Ce rapport est le troisième publié dans le cadre de cette enquête, et la dernière présentation d'un point sur l'enquête en cours date du 17 mars 2015. La période couverte par ce rapport s'étend du 1<sup>er</sup> janvier 2015 au 30 septembre 2017.

## **2-Méthode**

L'analyse des cas nationaux a été effectuée jusqu'au 30 septembre 2017 afin d'avoir une période d'analyse identique à celle du dernier Periodic benefit-risk evaluation report (PBRER).

Ce rapport présente l'analyse des cas provenant :

- Du laboratoire Amgen : avec des line-listings mensuels et cumulés de tous les cas survenus au niveau national et international sous format Excel et des fichiers au format PDF mensuels et cumulés des fiches CIOMS des cas français, les données de vente mensuelles depuis le début de la commercialisation (jusqu'à décembre 2017), le PBRER rédigé le 21/11/2017 et arrêté au 26/09/2017.
- Les cas de la BNPV (Base Nationale de Pharmacovigilance) : cas graves et non graves saisis entre le 01/01/2015 et le 30/09/2017
- Les données de la détection automatisée du signal
- Les données issues de la bibliographie

### **3-Résultats et discussion**

#### **3.1 XGEVA®**

- **Résultats globaux**

- Cas du laboratoire Amgen : 254 notifications ont été retenues pour analyse dont 143 sont graves (56.3%).

- Cas notifiés aux CRPV: 240 notifications ont été retenues pour analyse, dont 207 graves (86,3%).

- En cumulé, ce sont 494 notifications qui ont été analysées, dont 350 graves (70,9%). La moyenne d'âge des patients est de 66 ans. Le sex ratio est de 0,78 (249 femmes pour 194 hommes).

- **Analyse par classe organe (SOC selon le dictionnaire MedDRA)**

Sur la période du 01/01/2015 au 30/09/2017, les manifestations les plus fréquentes sont les « affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif » (n=279), les « troubles du métabolisme et de la nutrition » (n=83), les « affections gastro-intestinales» (n=68), les « lésions, intoxications et complications d'interventions» (n=67), et les « troubles généraux et anomalies au site d'administration» (n=65).

- **Signaux particuliers de sécurité identifiés sur la totalité de la période**

Parmi les cas d'intérêt identifiés sur la période, on note de nombreux cas d'ostéonécrose de la mâchoire. En effet, le nombre de déclaration d'ostéonécrose de la mâchoire pour 100000 seringues augmente entre 2014 et 2017. Cette augmentation des déclarations n'est cependant pas observée au niveau européen dans son ensemble. Cet effet indésirable, grave, est néanmoins connu pour cette spécialité.

On note également de nombreux cas d'hypocalcémie, dont un d'issue fatale. Cet effet indésirable est connu pour cette spécialité.

Dans le PBRRER fourni par le laboratoire, ces deux types d'effets indésirables sont également retrouvés, et les ostéonécroses de la mâchoire représentent 14% des déclarations.

On note également des cas d'ostéomyélites et de pneumonies, ainsi que 37 cas de cellulites. Le risque infectieux est mentionné dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de PROLIA®, mais pas dans celui de XGEVA®.

Une revue de la littérature a permis d'identifier deux cas graves d'hypocalcémie sous dénosumab et un cas d'hypersensibilité sous dénosumab prescrit pour le traitement de l'ostéoporose.

Les données des essais cliniques suggèrent un sur-risque de second cancer chez les patients traités par le dénosumab, en comparaison à ceux traités par l'acide zolédronique. Les seconds cancers sont des cancers gastro-intestinaux en majorité, mais aucun profil particulier n'a pu être identifié.

#### **3.2 PROLIA®**

- **Résultats globaux**

-Cas du laboratoire Amgen : 694 notifications ont été retenues pour analyse dont 239 sont graves (34,4%).

-Cas notifiés aux CRPV : 146 notifications ont été retenues pour analyse, dont 86 graves (58,9%).

En cumulé, ce sont 840 notifications qui ont été analysées, dont 325 graves (38,7%). La moyenne d'âge des patients est de 72,4 ans. Le sex ratio est de 0,05 (770 femmes pour 41 hommes).

- **Analyse par classe organe (SOC selon le dictionnaire MedDRA)**

Sur la période du 01/01/2015 au 30/09/2017, les manifestations les plus fréquents sont les « affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif » (n=323), les « affections gastro-intestinales » (n=208), les « troubles généraux et anomalies au site d'administration » (n=181), et les « affections de la peau et du tissu sous-cutané » (n=167). Ils correspondent également aux SOC les plus fréquents depuis le début de l'enquête.

- **Signaux particuliers de sécurité identifiés sur la totalité de la période**

Parmi les cas d'intérêt identifiés sur la période, on note 44 cas d'ostéonécrose de la mâchoire. Malgré les informations diffusées en 2015, nous observons une constante augmentation du nombre d'ostéonécrose de la mâchoire. Cet effet indésirable grave est connu pour cette spécialité.

On note également 46 cas d'hypocalcémie depuis le début de l'enquête, dont un cas avec mise en jeu du pronostic vital. Dans 14 cas, des patients sont insuffisants rénaux et dans 7 cas des patients ont subi une greffe rénale dans leurs antécédents. Cet effet indésirable est connu pour cette spécialité.

On retrouve 9 cas d'hyperparathyroïdisme depuis le début de l'enquête.

A noter également, 110 cas de pancréatite dont 4 fatals depuis la commercialisation dans les données internationales.

### **3.3 Discussion**

Concernant les ostéonécroses de la mâchoire, on note une augmentation progressive des déclarations en France depuis 2014. Des professionnels de santé questionnent la mise à disposition de la carte patient les informant du risque d'ostéonécrose. Une réflexion sur l'efficacité des mesures de réduction du risque d'ostéonécrose est proposée.

Concernant le risque infectieux, il est proposé de continuer à surveiller ce risque, et de demander un ajout au RCP avec les termes « ostéomyélites », « cellulite » et « pneumonie » pour XGEVA®.

### **4-Conclusions et propositions du rapporteur :**

- **Conclusions**

Le laboratoire doit mettre en place une étude de suivi long terme, afin d'évaluer la toxicité (cardiovasculaire et cérébrovasculaire), immunologique et cancérigène du dénosumab.

Les données de pharmacovigilance confirment le risque infectieux de XGEVA®. Ce risque n'est pas mentionné dans le RCP. Le CRPV que ce risque soit au moins indiqué tel qu'il l'est pour PROLIA® avec l'ajout des effets indésirables suivants : « ostéomyélite », « pneumonie » et « cellulite ».

Les notions d' « éruption cutanée » et d' « érythème » devraient être rajoutées à la section 4.8. Effets Indésirables du RCP de XGEVA®

Au niveau français, depuis le dernier rapport de suivi, on observe une augmentation constante des cas d'ostéonécrose de la mâchoire. A priori, malgré l'information diffusée en 2015, cette dernière ne semble pas avoir été complètement assimilée, au contraire de celle concernant les biphosphonates.

- **Propositions d'actions du CRPV :**

- Poursuite du suivi national de pharmacovigilance, une réévaluation régulière du rapport bénéfice/risque du dénosumab est nécessaire pour les deux spécialités PROLIA® et XGEVA®
- Formation d'un groupe de travail pour rédiger des recommandations sur le risque d'ostéonécrose de la mâchoire avec un relais en particulier par les ordres professionnels
- Ajout des termes « ostéomyélite », « cellulite » et « pneumonie » dans le RCP de XGEVA® en section 4.8 Effets Indésirables
- Ajout des effets indésirables « érythème » et « éruption cutanée » en section 4.8 Effets Indésirables
- Ajout de « paresthésies » et « arthralgies » dans le RCP de PROLIA® en section 4.8 Effets Indésirables
- Renforcer l'information des prescripteurs sur le risque infectieux, notamment le risque d'ostéomyélite dans le RCP de PROLIA®
- Mise en place par le laboratoire d'une étude de suivi long terme, afin d'évaluer la toxicité (cardiovasculaire et cérébrovasculaire), immunologique et cancérigène du dénosumab.



## **5-Discussion et conclusion du Comité Technique de Pharmacovigilance**

Concernant les ostéonécroses, les CRPV font remonter une inquiétude de la part des professionnels, et une méconnaissance de ce risque par les spécialistes en odontologie. La mise en place d'un groupe de travail sur le sujet est évoquée. Un registre tenu à Lille sur les ostéonécroses de la mâchoire est cité en exemple.

Le risque de fractures vertébrales multiples après l'arrêt du traitement est évoqué. Ce risque avait été identifié dans une étude clinique, et malgré la demande du laboratoire de modifier les RCP des spécialités PROLIA® et XGEVA® pour y intégrer ce risque, il a été décidé au niveau européen de ne pas confirmer ce risque pour le moment. Une inquiétude est évoquée sur ce risque qui a été rapporté chez une patiente.

Le risque de second cancer est également évoqué pour XGEVA®. Ce risque a été identifié en analysant les données de sécurité de plusieurs essais cliniques, en comparant avec les données des patients traités par bisphosphonates. Une communication a été envoyée afin d'alerter sur ce risque les professionnels de santé. La causalité de ce risque, avec un délai minimum de survenue de 1 mois, est discutée. Ce risque va continuer à être suivi dans les essais cliniques et dans une étude observationnelle par le laboratoire Amgen.

Certains CRPV s'inquiètent de la proportion de cas graves avec PROLIA® et évoquent la possibilité une réévaluation du rapport bénéfice/risque de cette spécialité.

### **Il a été décidé de:**

#### **Pour XGEVA® :**

Concernant le risque infectieux, ce risque a déjà été remonté au niveau européen, mais il n'a pas été décidé de le considérer pour le moment.

#### **Pour PROLIA® :**

Concernant les paresthésies, la demande de revue cumulative a été actée par le Rapporteur et sera soumise dans le prochain PSUR.

L'effet « arthralgie » est déjà mentionné dans le RCP sous le terme « douleurs des membres ».

Concernant les ostéonécroses de la mâchoire, les CRPV proposent que le groupe de travail qui a travaillé sur les ostéonécroses de la mâchoire sous bisphosphonates soit recomposé afin d'établir des recommandations et de relayer ce risque auprès des ordres professionnels. Deux courriers ont été envoyés en 2014 et 2015 alertant les prescripteurs mais également les odontologues sur ce risque.

En parallèle, des discussions sont en cours avec le laboratoire Amgen afin de faire un état des lieux de la mise à disposition aux prescripteurs des cartes pour les patients informant sur ce risque d'ostéonécrose et de revoir le plan de diffusion de ces cartes si nécessaire.

### **Décision adoptée à l'unanimité.**

<b>Nom du dossier</b>	<b>Enquête nationale de Pharmacovigilance sur les spécialités à base de Duloxétine</b>
Direction en charge du dossier	Direction NEURO
CRPV en charge du dossier	CRPV de Paris Saint Antoine
Rapport et présentation du CRPV de Paris Saint Antoine	
<b>Enquête de Pharmacovigilance sur Duloxétine</b>	

## 1. Introduction

<b>Nom commercial</b>	CYMBALTA® Génériques : Duloxetine BIOGARAN® ; EG® ; KRKA® ; MYLAN® ; TEVA SANTE® ; ZENTIVA®
<b>DCI</b>	Duloxétine
<b>Formepharmaeutique et dosages</b>	gélule gastro-résistante 30 et 60mg
<b>Classe pharmacologique</b>	Autres Antidépresseurs (inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline) - Code ATC : N06AX21
<b>Condition de prescription et de délivrance (France)</b>	Médicament soumis à prescription médicale
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Centralisée
<b>Date d'obtention de l'AMM</b>	17 décembre 2004
<b>Titulaire de l'AMM</b>	Eli Lilly Biogaran EG Labo HCS BVBA Generics Limited Teva santé Zentiva
<b>Avis de la commission de transparence du 02/03/2016</b>	SMR important dans le traitement de l'épisode dépressif majeur et dans le traitement des douleurs neuropathiques diabétiques périphériques SMR modéré dans le trouble anxiété généralisée

La duloxétine est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline qui possède une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France pour les trois indications suivantes : trouble dépressif majeur, douleur neuropathique diabétique périphérique et trouble anxiété généralisée. Elle a été commercialisée en France en 2008 avec d'emblée un signal concernant le risque d'atteinte hépatique justifiant la mise en place d'une enquête nationale de pharmacovigilance. Le but de ce second rapport est de faire le point sur le profil de tolérance de la duloxétine en fonction de toutes les données mises à disposition nationalement et dans les derniers rapports périodiques de sécurité rédigés par les laboratoires (PSUR-PBRER) et d'envisager l'arrêt du suivi national le cas échéant.

## 2. Méthode

Les données ayant servi à l'élaboration du rapport sont :

- Rapport d'enquête 2011
- Dossier de transparence (dossier et annexes), juin 2012
- Renouvellement d'inscription (addendum au CD-1), octobre 2013
- Documents additionnels [mise à jour du dossier 201507 (rapport du PRAC et PSUR-14) et rapport études du PGR], novembre 2015
- PSUR-PBRER\_14\_Appendix 2a
- PSUR-PBRER\_14\_Appendix 2b
- Avis du 02/03/2016 de la Haute Autorité de Santé
- Détection Automatisée du Signal effectué par l'ANSM (période du 01/01/2000 au 02/01/2018)
- PSUR-PBRER\_17
- PRAC PSUR assessment report
- Données fournies par Lilly France

### **3. Résultats et discussion**

Plusieurs génériques sont apparus sur le marché et ont pris une part très importante du marché en France. Il en résulte une diminution importante de la consommation de la duloxétine commercialisée par Lilly depuis 2016.

Concernant le risque hépatique, au total, il n'existe pas de fait marquant récent susceptible d'orienter le risque hépatique vers une majoration mais plutôt un faisceau de données rassurantes ramenant ce risque à celui qui est observé avec d'autres antidépresseurs de même classe pharmacologique ou de classe voisine. En termes de réduction du risque hépatique, les rubriques 4.3 contre-indications, 4.4 Mise en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 Effets indésirables du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) ont été modifiées en septembre 2014.

Cinq signaux ont été évalués au cours du dernier PSUR-PBRER:

- Pour 3 de ces signaux (« trouble socio-comportemental », « cataracte » et « spasmes artériels cérébraux réversibles»), la relation de causalité n'a pas été établie. Néanmoins, une évaluation du risque de vasospasme cérébral réversible a été demandée pour le prochain PSUR.
- Le signal « colite microscopique » a été confirmé durant l'intervalle du PSUR et renseigné dans les rubriques 4.4 Mise en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 Effets indésirables
- A la demande de l'Agence Européenne du Médicament (EMA), la suicidalité a été évaluée, à l'aide de la base de donnée des praticiens anglais (CPRD, anciennement GPRD), dans une population de femmes présentant une incontinence urinaire de stress. L'analyse statistique montre un sur-risque compris entre 3 et 5 pour cette population. Cependant cette étude présente des limites importantes. Le rapporteur estime que ce sur-risque ne peut pas être exclu et que la suicidalité reste un effet indésirable majeur à surveiller.

A la suite de l'article de Rosenberg et al. (Clin IntervAging 2017), une revue cumulative des cas de pneumopathie interstitielle a été demandée dans le cadre d'un signal qui est en cours d'évaluation par le pays rapporteur.

### **4. Conclusion et propositions du rapporteur**

L'enquête nationale de pharmacovigilance avait été initiée dès sa commercialisation en France pour suivre le potentiel hépatotoxique de la duloxétine. En 2018, ce potentiel reste modéré et comparable à celui de ses comparateurs. Un suivi de pharmacovigilance classique européen semble suffisant.

Au cours de l'enquête, un sur-risque de suicidalité avait été individualisé. A partir du précédent PSUR, ce sur-risque avait été modulé par les résultats d'études pharmaco-épidémiologiques. Cependant, ce sur-risque ne peut être éliminé formellement à la suite des résultats de l'étude réalisée chez les femmes présentant une incontinence urinaire de stress. Ce type d'effet ne peut être suivi qu'à l'échelon européen. Pour ces deux classes d'effets indésirables des informations ont été introduites sous les rubriques 4.4 Mise en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 Effets indésirables.

Les autres signaux soulevés dans le dernier PSUSA ont été soit réfutés, soit ils ont fait l'objet d'ajouts sous les rubriques concernées du RCP (colite microscopique), soit ils sont en cours d'évaluation (spasmes artériels cérébraux). Le signal de pneumopathie interstitielle est en cours d'évaluation dans le cadre d'une procédure de signal.

En conclusion, dans la limite des données mises à disposition, le profil de sécurité d'emploi de la duloxétine n'est pas remis en cause et le suivi européen apparaît adapté aux risques.

**Les propositions du rapporteur sont les suivantes :** Clôture de l'enquête nationale de pharmacovigilance concernant la duloxétine.

### **5. Discussion et conclusion du Comité Technique de Pharmacovigilance**

Compte tenu des données présentées, les membres du CTPV se sont prononcés favorablement à l'unanimité pour la clôture du suivi national de pharmacovigilance.

**L'avis du comité technique de pharmacovigilance a été rendu à l'unanimité.**

<b>Nom du dossier</b>	<b>Point intermédiaire sur les enquêtes nationales de pharmacovigilance concernant LEVOTHYROX® Nouvelle Formule et les spécialités alternatives à base de lévothyroxine</b>
Direction en charge du dossier	Direction CARDIO
CRPV en charge du dossier	LEVOTHYROX®: CRPV de Rennes (rapporteur) / CRPV de Lille (relecteur) Spécialités à base de lévothyroxine : CRPV Toulouse (rapporteur) / CRPV de Bordeaux (relecteur)

**Point intermédiaire sur les enquêtes nationales de pharmacovigilance concernant LEVOTHYROX® Nouvelle Formule et les spécialités alternatives à base de levothyroxine**

Présentation des résultats intermédiaires

**1- Introduction / LEVOTHYROX® NF:**

LEVOTHYROX® est une spécialité contenant de la lévothyroxine sodique sous forme de comprimés, autorisée et majoritairement vendue, depuis plus de 30 ans en France. Ses indications sont l'hypothyroïdie et les circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où il est nécessaire de freiner la TSH. L'enquête de pharmacovigilance ouverte en mars 2017 pour surveiller le profil de sécurité lié au changement de formule entre LEVOTHYROX® ancienne formule (AF) et nouvelle formule (NF), notamment les potentielles perturbations de l'équilibre thyroïdien est toujours en cours. Un point a été prévu en mai 2018 afin de faire un point d'étape des cas rapportés auprès des CRPV depuis la dernière présentation de l'enquête en janvier 2018. Pour rappel, les deux précédents rapports d'enquêtes présentés en Octobre 2017 et Janvier 2018 avaient recensés respectivement 5 062 et 12 248 cas.

**2- Méthode / LEVOTHYROX® NF:**

Les données issues de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) ont été extraites sur une période allant du 01/12/2017 au 17/04/2018, par une requête large (tous les cas saisis sur cette période). Les cas pour lesquels LEVOTHYROX® NF était codé en suspect ou interaction ont été extraits. Les données issues de la BNPV ont été analysées selon les approches suivantes : 1) une approche générale par l'analyse du nombre de cas et la description des effets indésirables (EI) par classe organe, description des cas de décès et mise en jeu du pronostic vital (MEJPV) ; 2) Détection automatisée des signaux (DAS) sur la BNPV permettant de relever les disproportionnalités sur certains EI déclarés car la précédente (présentée en janvier 2018) comprenait des données de la BNPV jusqu'en septembre 2017. La présente DAS inclut les données jusqu'à janvier 2018.

Les données de ventes transmises par le laboratoire ont également été analysées.

**3- Résultats et Discussion / LEVOTHYROX® NF:**

Depuis janvier 2017, le nombre de boîtes vendues était maximum en Juin 2017 lors de l'introduction de la NF avec un décrochage des ventes vers décembre 2017.

Au total sur la période, 14 101 cas (correspondant à 79 360 effets indésirables (EI)) ont été rapportés. Les cas graves d'intérêt sont en diminution par rapport aux précédentes enquêtes (1,3% versus 2,8% en janvier 2018).

La majorité des cas concerne des femmes (91%), avec un âge moyen de 56 ans +/- 13 ans.

Les déclarants sont essentiellement des patients (92%). On recense environ 5 EI déclarés par patient en moyenne. L'évolution du nombre de cas saisis dans la BNPV selon la date de notification montre que le pic de déclaration a eu lieu avant novembre 2017 et que depuis décembre 2017, le nombre de cas a baissé de 70% environ restant assez stable mensuellement depuis (avec une chute notable en avril mais les données s'arrêtent au 17.04). Dans la majorité des cas, le switch a eu lieu entre mai et juin 2017 et le pic de signalement est observé en Aout 2017.

Ces données complémentaires confirment un pic de survenue des premiers symptômes en juin-juillet 2017, au moment où il n'y avait plus que LEVOTHYROX® NF. On n'observe pas d'effets indésirables qui apparaissent après plusieurs mois de traitement.

Le profil d'EI global par système d'organe est similaire pour toutes les périodes enquêtes. Le profil des EI est similaire entre cas graves et non graves.

Les EI les plus fréquents sont : Fatigue/asthénie, céphalée-migraine/perturbation de l'attention, insomnie/dépression/irritabilité/troubles du sommeil, contractures musculaires/myalgies/arthralgies/extrémités douloureuses, troubles digestifs (nausées, diarrhées, douleur abdominale), alopecie/hyperhydrose, perte ou prise de poids/TSH augmentée ou normale, vertiges, palpitations/tachycardie, bouffées de chaleur, troubles visuels, dyspnée...

Les cas ayant comme critère de gravité « décès » ou « mise en jeu du pronostic vital » sont analysés au cas par cas. Sur la période, deux cas de décès ont été rapportés chez des patients ayant des antécédents multiples. Dans aucun des deux cas un lien formel peut être établi entre le décès du patient et LEVOTHYROX® NF, compte tenu soit des pathologies sous-jacentes du patient ou du fait que le patient n'était plus sous LEVOTHYROX® NF au moment du décès. Un cas de mise en jeu du pronostic vital a été rapporté sans lien avec LEVOTHYROX® NF. La DAS n'a pas identifié de nouveaux signaux.

#### **4- Conclusions et propositions du rapporteur / LEVOTHYROX® NF**

Le nombre d'EI rapportés avec LEVOTHYROX® NF reste inédit avec cependant une diminution des déclarations depuis le début de l'enquête. La part des cas graves est elle aussi en diminution. Le profil des EI reste identique lors des différentes périodes d'analyse et la nature des EI ne varie pas selon la gravité des cas.

Ce point permet donc de confirmer le profil d'EI déjà déterminé dans les analyses précédentes sans qu'aucun nouveau signal n'ait été identifié sur les données BNPV.

Le rapporteur propose de compléter ce point d'étape par une analyse, en plus des cas graves (décès et MEJPV), des cas pédiatriques, grossesse et idées suicidaires issus de la BNPV, qui seront rediscutés avec des experts médicaux (anesthésistes-réanimateur, endocrinologue, généraliste, psychiatre).

Les données de l'enquête de pharmacovigilance seront à mettre en regard des données des études épidémiologiques en cours.

Le rapporteur a également soulevé la nécessité de revoir les objectifs de la poursuite de cette enquête de PV, puisqu'il a déjà été rappelé dans la précédente présentation en janvier 2018, que les données de pharmacovigilance ne permettront plus d'identifier de nouveaux éléments utiles à générer des hypothèses explicatives.

---

#### **1- Introduction / autres spécialités à base de lévothyroxine:**

Dans le contexte du changement de formule du LEVOTHYROX® et de la déclaration d'EI, il a été mis à disposition des spécialités contenant de la lévothyroxine à partir d'octobre 2017. Avant mars 2017, et mis à part la spécialité LEVOTHYROX®, il existait 2 autres spécialités contenant de la lévothyroxine : EUTHYRAL® (Lévothyroxine + Liothyronine) commercialisé par Merck et L-THYROXINE SERB® (Lévothyroxine en gouttes) commercialisée par SERB. Depuis octobre 2017 et la diversification de l'offre en lévothyroxine, les spécialités suivantes sont arrivées sur le marché :

- EUTHYROX® (équivalent de LEVOTHYROX®AF en Europe) commercialisé par Merck ;
- L-THYROXINE HENNING® commercialisé par Sanofi
- THYROFIX® (Lévothyroxine) commercialisé par Eurodep Pharma ;
- T-CAPS® (Lévothyroxine) commercialisé depuis avril 2018 par Genevrier.

#### **2- Méthode / autres spécialités à base de levothyroxine:**

Les cas issus de la BNPV pour les spécialités EUTHYROX® et L-THYROXINE HENNING® ont été extraits depuis leur date de mise à disposition (octobre 2017) jusqu'au 31 mars 2018. Pour les spécialités déjà commercialisées avant la mise à disposition de LEVOTHYROX® NF, les cas ont été extraits du 27 mars 2017 au 31 mars 2018. Les cas laboratoire ayant été transmis avec du retard, leur analyse est reportée.

### **3- Résultats et Discussion / autres spécialités à base de lévothyroxine:**

Au total 261 cas correspondants à 1251 EI ont été retrouvés.

Comme pour l'enquête LEVOTHYROX<sup>®</sup> NF, la majorité des cas sont déclarés par des femmes (95%). La moyenne d'âge est de 60 ans +/- 12 ans. Les patients déclarent en moyenne 5 EI / cas.

La plupart des notifications viennent des patients (83%) et sont notifiées via le portail dans 57%.

L'indication principale est l'hypothyroïdie (45%).

La plupart des EI sont déclarés avec L-THYROXINE HENNING<sup>®</sup> (64% des cas), puis par ordre décroissant, EUTHYROX<sup>®</sup> (18%), L-THYROXIN SERB<sup>®</sup> (9%) ; EUTHYRAL<sup>®</sup> (6%) et THYROFIX<sup>®</sup> (3%). Dans 256 cas il s'agit d'EI déclarés, dans 1 cas il y a eu un surdosage accidentel avec L-THYROXINE SERB<sup>®</sup>, 1 cas d'interaction avec EUTHYROX<sup>®</sup> et des erreurs médicamenteuses avec EI dans 3 cas (2 cas L-THYROXINE SERB<sup>®</sup> et 1 cas EUTHYRAL<sup>®</sup>).

Sur les 260 cas rapportés, 87 présentaient un critère de gravité : 2 décès (dont l'un discuté dans le rapport de LEVOTHYROX<sup>®</sup> NF) sans lien établi avec les spécialités concernées ; une MEJPV (homme ayant présenté une probable réaction allergique à EUTHYROX<sup>®</sup>) ; 10 hospitalisations essentiellement liées à une altération de l'état général ; 1 « incapacité » rapportant des EI très généraux ayant entraîné un arrêt de travail.

Dans les cas rapportés il a été possible d'établir la chronologie de prise des différentes spécialités :

- Dans 152 cas (58%) les patients passaient de LEVOTHYROX<sup>®</sup> NF vers une alternative
- Dans 60 cas (23%) les patients passaient d'une spécialité à base de lévothyroxine vers une autre.

Il n'est pas possible d'attribuer l'apparition des EI à une spécialité en particulier car les délais moyens d'apparition des EI sont souvent non renseignés ou les EI persistent malgré un switch vers une autre spécialité.

Pour toutes les spécialités, le profil général des EI est similaire à celui du LEVOTHYROX<sup>®</sup> NF. Les EI les plus fréquemment observés toutes spécialités confondues sont asthénie, céphalées, vertiges, insomnies, myalgies, palpitations, nausées/vomissements, troubles gastro-intestinaux, alopecie, anxiété/dépression.

### **4- Conclusions et propositions du rapporteur / autres spécialités à base de lévothyroxine**

Il n'y a pas de signal particulier identifié avec ces autres spécialités à base de lévothyroxine. Les premières observations transmises par les laboratoires retrouvent le même type d'EI. Le profil d'EI observé avec ces spécialités est identique à celui de LEVOTHYROX<sup>®</sup> NF.

Une analyse à distance des mises sur le marché des différentes alternatives permettra de voir si le nombre de déclaration diminue après rétablissement de l'équilibre hormonal des patients.

Le CRPV propose une présentation des données BNPV + Laboratoire en Septembre 2018 et non pas en Juillet afin d'avoir un recul suffisant.

### **5- Discussion du Comité technique de pharmacovigilance / Commune aux deux enquêtes**

La présentation des résultats de l'étude épidémiologique n'ayant pu avoir lieu au comité technique en Mai, est programmée pour le CT de Juillet 2018.

L'objectif de cette enquête de pharmacovigilance a été rappelé, à savoir analyser les données de pharmacovigilance qui parviennent aux CRPV sur LEVOTHYROX<sup>®</sup> NF et les alternatives afin de s'assurer de l'absence de nouveau signal. Une analyse à distance de ces cas permettra aussi de voir l'évolution des patients, en particulier si le nombre de notification diminue suite à des switches.

Il apparaît de la notification spontanée que ce sont surtout les patients qui ont switché de l'AF à la NF qui ont présenté des EI et non pas les initiateurs de traitement par NF.

Le service de communication sera également informé de la publication d'articles de presse qui expliquent les EI de la nouvelle formule sur des éléments non avérés.

## **6- Conclusions du Comité technique de pharmacovigilance/ Commune aux deux enquêtes**

La prochaine présentation des enquêtes de pharmacovigilance concernant LEVOTHYROX® NF et les autres spécialités aura lieu en Juillet 2018 bien que les rapporteurs aient été favorables à une présentation en septembre 2018 afin d'avoir un recul suffisant sur les cas.  
Les résultats de l'étude épidémiologique seront également présentés lors de cette séance.

<b>Nom du dossier</b>	<b>Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité TYSABRI® (Natalizumab)</b>
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NL30570
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants
CRPV en charge du dossier	CRPV de Nice

#### Critères de passage

Analyse des données de sécurité ciblée sur le risque d'infections et de cancers  
3<sup>ème</sup> rapport

#### Références documentaires

Présentation et rapport d'expertise du CRPV

#### Suivi national de pharmacovigilance

<b>Nom commercial</b>	TYSABRI®
<b>DCI</b>	natalizumab
<b>Forme pharmaceutique</b>	solution à diluer pour perfusion comportant 300mg de natalizumab
<b>Classe pharmacologique</b>	<b>Agent immunosuppresseur sélectif (code ATC : L04AA23)</b>
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Procédure centralisée
<b>Date d'AMM</b>	27/06/2006
<b>Date de commercialisation</b>	12/04/2007
<b>Titulaire de l'AMM</b>	BIOGEN IDEC LIMITED
<b>Indication</b>	Indiqué en monothérapie comme traitement de fond chez les adultes présentant des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente pour les groupes de patients suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond</li> </ul> ou <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.</li> </ul>

#### 1-Introduction

TYSABRI® (natalizumab) a obtenu une AMM européenne en Juin 2006 en procédure centralisée dans le traitement de fond de la Sclérose en Plaques (SEP). Du fait de son mécanisme d'action original, du risque de LeucoEncéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP) qui a motivé un retrait sur le marché américain puis une remise à disposition ainsi que des incertitudes quant à son profil général de pharmacovigilance, sa commercialisation en France s'est accompagnée d'un suivi national de pharmacovigilance. Plusieurs présentations sur la synthèse des données analysées dans ce suivi national ont déjà été effectuées, en Comité technique de Pharmacovigilance en 2010 et 2012 et en Commission Nationale de Pharmacovigilance en 2008 et 2011. A l'issue de la dernière présentation, il avait été décidé d'une restriction du suivi des données aux infections sévères et aux cas de cancers. Ce rapport présente une synthèse des données actualisées de 2012 à 2018 pour TYSABRI®.

#### 2-Méthode

Les données de pharmacovigilance évaluées sont issues d'une analyse de la littérature, des données du dernier rapport périodique de sécurité (PSUR) et du Plan de Gestion des Risques (PGR), des notifications enregistrées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) et des cas marquants, des notifications transmises par le Laboratoire Biogen (graves et non graves) entre le 01/02/2012 et le 31/01/2018. Les



notifications « doublons » entre les cas de la BNPV et ceux du laboratoire ont été recherchées et retirées de l'évaluation.

### **3-Résultats et discussion**

Le nombre total de cas rapportés sur la période et entrant dans le champ de ce suivi national restreint est de 189. La moyenne d'âge des patients concernés était de 40 ans avec une grande prédominance féminine de par la maladie sous-jacente. Un total de 17 décès est retrouvé, incluant 10 cas de LEMP et 7 cas de cancers. Le profil des effets indésirables évalués dans ce suivi national de pharmacovigilance de TYSABRI® est superposable aux informations déjà connues avec, pour l'essentiel :

Pour le risque de LEMP, 57 cas dont 10 fatals ont été rapportés sur la période. Les données sont comparables à ce qui est retrouvé au niveau international, voire un profil plus favorable avec une plus faible incidence de cas asymptomatiques, un délai plus long de survenue et un taux de mortalité plus faible. Ces données peuvent suggérer une bonne prise en compte des mesures de réduction du risque sur le plan national. Il n'est par conséquent pas relevé de nouveau signal national sur ce risque ;

Des infections sévères ont été déclarées, 37 cas, qui se superposent également à ce qui est identifié au niveau international, avec pour l'essentiel des infections à *Herpesvirus*, parfois sévères avec atteintes systémiques dont un cas avec séquelles oculaires. Il n'y a pas de cas fatal mis à part une pneumopathie infectieuse dans un contexte de LEMP. Deux infections à mycobactéries sont rapportées dont une réactivation de tuberculose. Ce sujet fait l'objet d'une surveillance au niveau européen et une revue des données cumulées en fonction du pays a été demandée par le Rapporteur ;

Pour les cancers, 95 cas ont été identifiés dans ce suivi dont 7 cas fatals. La majorité des cas rapportent des cancers du sein, de la peau, du poumon et des hémopathies. Certains cancers bénéficient d'un diagnostic précoce avec bon pronostic, notamment pour les mélanomes et les cancers du sein, reflet probable d'une surveillance scrupuleuse des patients. Une revue cumulée des cas de lymphomes du système nerveux central a été demandée au niveau européen, ainsi que des précisions sur les cancers du sein, testicules, mélanomes et leucémies.

### **4-Conclusion du rapporteur**

TYSABRI® est commercialisé depuis 11 ans en France ; plusieurs présentations et synthèse des données ayant déjà été soumises, il avait été décidé d'un suivi national restreint aux infections sévères et aux cancers. Son profil d'effets indésirables est bien connu et les risques majeurs sont déjà inclus dans le RCP, notamment les infections sévères dont les LEMP. L'analyse de l'ensemble des effets indésirables sur la période étudiée correspond à ce qui est déjà connu pour le natalizumab, et n'a pas identifié de nouveau signal majeur de pharmacovigilance sur le plan national.

Cette spécialité continue d'être suivie et surveillée au niveau européen avec une périodicité annuelle des PSURs et des synthèses particulièrement détaillées et complètes sur les infections dont les infections à JC Virus et les cancers. Il est à noter que des informations complémentaires ont été demandées au niveau européen concernant des cas de tuberculose et certains types de cancers et seront donc évalués dans le prochain PSUR (octobre 2018).

A la lumière de l'ensemble de ces informations et en l'absence de nouveau signal majeur, il est proposé de fermer ce suivi national de pharmacovigilance.

### **5-Discussion et conclusion du Comité technique de pharmacovigilance**

Le CTPV approuve les propositions du rapporteur. La clôture du suivi a été approuvée à l'unanimité.

<b>Nom du dossier</b>	<b>Enquête nationale de pharmacovigilance sur le profil de sécurité des statines</b> : Utilisation de la méthode de détection automatisée des signaux (DAS)				
Direction en charge du dossier	Direction CARDIO				
CRPV en charge du dossier	CRPV d'Amiens				
<b>Références documentaires</b>					
Rapport et présentation du CRPV d'Amiens ;					
<b>Spécialités Princeps contenant une statine</b>					
<b>PRINCEPS</b>					
<b>Nom commercial</b>	<b>TAHOR®</b>	<b>LESCOL®</b>	<b>ELISOR® VASTEN®</b>	<b>CRESTOR®</b>	<b>ZOCOR®</b>
<b>DCI</b>	atorvastatine	fluvastatine	pravastatine	rosuvastatine	simvastatine
<b>Forme pharmaceutique et dosage</b>	Cp 10, 20, 40, 80mg	Gélule 20,40mg Cp LP 80mg	Cp 10, 20, 40mg	Cp 5,10, 20mg	Cp 5, 20, 40mg
<b>Classe pharmacologique</b>	Hypolipémiants, inhibiteur sélectif de l'HMG-CoA réductase				
<b>Indications</b>	HCT, prévention primaire des ECV	Dyslipidémie, prévention secondaire des ECV	HCT, prévention primaire et secondaire des ECV	HCT, prévention primaire des ECV	HCT, prévention primaire et secondaire des ECV
<b>CPD en France</b>	Liste 1 Remboursé à 65%				
<b>Procédure d'enregistrement</b>	RM Allemagne rapporteur	RM République Tchèque	RM France rapporteur	RM Hollande rapporteur	RM UK rapporteur
<b>Titulaire AMM /Exploitant</b>	PFIZER holding France	NOVARTIS PHARMA SAS	BRISTOL MYERS SQUIBB SANOFI-AVENTIS France	ASTRA ZENECA	MSD France
<b>Date obtention AMM</b>	21/03/1997	04/09/1995	10/08/1989	11/06/2003	06/05/1988
<b>SMR</b>	Important				

(ECV : évènements cardiovasculaires HTC : hypercholestérolémie)  
Tous les princeps sont actuellement génériques.

## 1. Introduction

Les statines sont des inhibiteurs sélectifs et compétitifs de l'HMG-CoA réductase, enzyme responsable du contrôle de la transformation de la 3-hydroxy-3 méthylglutaryl coenzyme A en mévalonate, précurseur du cholestérol. Le principal site d'action des statines est le foie, organe cible pour la baisse du cholestérol.

A dosage identique, la fluvastatine et la pravastatine entraînent la plus faible réduction de LDL-c, tandis que la rosuvastatine et l'atorvastatine entraînent les réductions les plus importantes. La simvastatine se situe au milieu. Par ailleurs, on observe que l'efficacité biologique des cinq statines croît avec l'augmentation des doses. Les statines ont des caractéristiques pharmacocinétiques variables dues à leurs différentes propriétés physico-chimiques.

En raison du nombre élevé de notifications et de publications d'effets indésirables (EI) rapportés aux statines, une enquête a été ouverte dans le but de mettre à jour le profil de sécurité des statines en travaillant à partir du RCP des six princeps.

## 2. Méthodes

L'objectif principal de cette enquête était de mettre en évidence de nouveaux signaux concernant le profil de sécurité des statines.

L'objectif secondaire avait pour but de comparer les informations présentes à la rubrique 4.8 « effets indésirables » des RCP des 6 spécialités princeps.

Dans un premier temps, la Détection Automatisée de Signaux a permis de réaliser un premier tri des 16 647 « PreferredTerm » (PT selon le dictionnaire MedDRA) issus de l'ensemble des cas comprenant une statine. Une première analyse générale de l'ensemble de ces cas par statine, par classe organe (SOC selon le dictionnaire MedDRA) et par PT a mis en évidence certains effets indésirables non mentionnés dans les Résumés des Caractéristiques Produit (RCP) des spécialités princeps ou seulement dans certaines d'entre elles.

Dans un deuxième temps, en concertation avec l'ANSM, plusieurs foci spécifiques ont été proposés sur les effets d'intérêts identifiés.

Dans un troisième temps, pour chacun de ces points, une analyse plus détaillée a été réalisée à partir d'une requête des cas sur la BNPV (selon les StandardisedMedDRAQueries (SMQ) si existantes ou au niveau High LevelTerm (HLT) du dictionnaire MedDRA), d'une analyse de la littérature et d'une nouvelle extraction DAS par statines princeps uniquement répartis en SOC-HLGT (High Level Group Term)-HLT-PT (extraction jusqu'au 04.12.2017)

### **3. Résultats**

L'atorvastatine, la pravastatine et la simvastatine sont les statines les plus consommées en France. Ce sont aussi les statines ayant le plus d'effets indésirables notifiés (respectivement 6941, 3723 et 3024). Les SOC affections musculaires, investigations, affections gastro-intestinales et affections neurologiques sont les plus représentés.

L'analyse ciblée a permis de mettre en avant :

- des nouveaux signaux qui ne figurent dans aucun RCP des statines princeps : Déchirure musculaire, Myasthénie, Pemphigoïde bulleuse, Fibrose pulmonaire, Epanchement pleural, Purpura thrombocytopénique.
- des discordances entre les différents RCP des statines pour certains effets indésirables : Lupus érythémateux, Neuropathie Périphérique, Gynécomastie, Erythème Polymorphe, Stevens Johnson, Syndrome de Lyell, Photosensibilité/Photodermatose, Dermatomyosite, Eczéma.
- Des effets indésirables d'intérêt mais dont les données sont actuellement trop limitées tels Aphasie, Dermatose bulleuse à IgA linéaires, Hallucinations, ou dont le libellé actuel paraît suffisant tel Dysfonction érectile.

Par ailleurs l'analyse macroscopique des 404 interactions médicamenteuses impliquant une statine a objectivé certaines interactions ne figurant pas dans leur RCP alors qu'un mécanisme est plausible et que dans certains cas l'information figure déjà au RCP du médicament co-administré.

### **4. Conclusions et propositions du rapporteur**

Les différentes AMM des statines étant en procédure de reconnaissance mutuelle, il n'est pas possible de proposer d'emblée une harmonisation de leurs RCP pour tous ces effets indésirables.

Différentes propositions et actions sont proposées :

- Faire remonter au PRAC 2 signaux priorisés - Pemphigoïde bulleuse et Myasthénie - sélectionnés en raison de leur caractère nouveau, de leur gravité, des cas BNPV/littérature pertinents. Ces effets concernant toutes les statines, le signal au Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) à l'Agence Européenne du Médicament permettrait de prendre en compte un effet de classe et d'implémenter rapidement les RCP.
- Proposer l'ajout d'effets indésirables, molécule par molécule, via les procédures PSUSA.
- Continuer à surveiller les effets dont les données sont actuellement limitées : Aphasie, Dermatose bulleuse à IgA linéaires, Hallucinations.
- Effectuer un travail approfondi sur les interactions médicamenteuses des statines allant au-delà des 10 associations médicamenteuses mises en évidence dans cette enquête et se basant sur une analyse complète de la littérature.

### **5. Discussion du Comité technique de pharmacovigilance**

Les membres du comité technique ont salué l'importance et la qualité du travail effectué par le CRPV rapporteur. Concernant le signal « purpura thrombocytopénique », il a été rappelé que le terme « thrombopénie » est déjà mentionné dans 4 des 6 RCP des statines et qu'une thrombopénie peut s'accompagner d'un purpura. Ce signal n'apparaît pas prioritaire actuellement d'autant qu'il n'y a pas de cas pertinents issus de la BNPV ou de la littérature avec la pravastatine (VASTEN®/ELISOR®), seules spécialités qui n'ont pas la « thrombopénie » répertoriée dans leur RCP.

De même la fibrose pulmonaire est l'évolution ultime de la pneumopathie interstitielle qui est listée pour l'ensemble des statines.

Il a donc été proposé de se focaliser en priorité sur les effets présentant un caractère de nouveauté, de gravité, importants à connaître pour le prescripteur en termes d'adaptation thérapeutique, et ayant des références bibliographiques pertinentes.

Ainsi, 3 effets indésirables sont particulièrement concernés : « photosensibilisation », « déchirure musculaire » et « eczéma ». Leur ajout aux RCP sera proposé pour chaque statine au cours des procédures européennes PSUSA.

« Lupus » doit être mentionné dans le RCP de l'atorvastatine et de la rosuvastatine qui sont les deux statines à ne pas faire figurer cet effet dans leur RCP.

« Myasthénie » et « Pemphigoïde bulleuse » feront l'objet d'un signal au PRAC.

Les PSUSA atorvastatine et rosuvastatine seront commentés prochainement, en mai et juin 2018 respectivement. Pour les autres statines, les commentaires suivront le calendrier des procédures PSUSA.

<b>Nom du dossier</b>	<b>Suivi national de pharmacovigilance des vaccins contre le virus de l'hépatite B (VHB) : Actualisation des cas d'atteintes démyélinisantes centrales et périphériques durant la période 01 Janvier 2011 – 31 Décembre 2017.</b>
Dossiers Produits – Substances (National)	
Direction en charge du dossier	Direction DP4
CRPV en charge du dossier	CRPV de Strasbourg
<b>Références documentaires</b>	
Rapport et présentation du CRPV de Strasbourg	
<b>Suivi national de pharmacovigilance des vaccins HEVAC B<sup>®</sup>, ENGERIX B<sup>®</sup>, GENHEVAC<sup>®</sup>, HBVaxPro<sup>®</sup>, HBVAXDNA<sup>®</sup>, HEXAVAC<sup>®</sup>, INFANRIX HEXA<sup>®</sup>, TWINRIX<sup>®</sup> et HEXYON<sup>®</sup> : Actualisation des cas d'atteintes démyélinisantes centrales et périphériques concernant les vaccins indiqués dans la prévention de l'hépatite B (VHB) sur la période 01 Janvier 2011 – 31 Décembre 2017.</b>	
<b>1. Introduction</b>	
Le Comité Technique de Pharmacovigilance a pris connaissance :	
<ul style="list-style-type: none"><li>- Du contexte épidémiologique de l'hépatite B dans le monde et en France;</li><li>- De la mise à jour du bilan des cas d'atteintes démyélinisantes centrales et périphériques recueillies par le réseau national des CRPV et par les laboratoires concernés (GSK pour ENGERIX B<sup>®</sup> et TWINRIX<sup>®</sup>, MSD pour HBVaxPro<sup>®</sup> et HbVaxDNA<sup>®</sup>, HEXAVAC<sup>®</sup> et Sanofi Pasteur pour HEVAC B<sup>®</sup>, GENHEVAC B<sup>®</sup> et HEXYON<sup>®</sup>) depuis le 1<sup>er</sup> Janvier 2011 jusqu'au 31 Décembre 2017 dans le cadre de l'enquête officielle de pharmacovigilance des effets indésirables (EI) initié par l'Agence du Médicament (ANSM à ce jour) en mai 1994 et confiée au CRPV de Strasbourg ;</li><li>- Des données récentes de la littérature et de pharmacovigilance.</li></ul>	
<b>Contexte épidémiologique</b>	
<p>La décision d'étendre la vaccination contre l'hépatite B en France, pays de faible prévalence et incidence de l'infection par le VHB pour la France métropolitaine, s'est inscrite dans les suites des recommandations de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) de diminuer la prévalence des infections à VHB au niveau mondial. L'OMS recommandait en 1992, dans le plan mondial concernant la lutte contre l'hépatite B, l'extension de la politique vaccinale aux enfants et aux adolescents en précisant que ces programmes de vaccination généralisés devaient être mis en place avant 1997 dans les pays de faible endémie.</p> <p>En 2010, on notait 378 millions de patients porteurs chroniques avec une incidence de 4,5 millions d'infections par an. En 2015, l'OMS estime à 257 millions le nombre de patients porteurs chroniques (soit une prévalence de 3,5% de la population mondiale).</p> <p>Le VHB est un puissant oncogène et est, par ailleurs, à l'origine d'une morbi-mortalité importante et évitable par une vaccination bien menée. La prévalence des infections chroniques dans la population générale étant inférieure à 1%. La vaccination contre le VHB permet également de diminuer la co-infection par le virus delta.</p>	

En France, la prévalence du portage d'Ag Hbs qui mesure le réservoir du virus est de 0,65 % en 2004 ; l'incidence des formes aiguës mesure la circulation virale dans la population : entre 2004 et 2007, 633 cas d'hépatite aiguë B symptomatique ont été notifiés. Le total des infections symptomatiques et asymptomatiques dues au VHB a été estimé à 2578 infections par an.

Les données du Sniiram (Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie) notent une augmentation du nombre de patients en ALD pour une hépatite B chronique de 18 500 personnes en 2013 à 20 350 personnes en 2015 (+10%).

La mortalité associée et imputable au VHB a été estimée par une étude des certificats de décès de 2001 : pour le VHB, l'analyse aboutit à 1507 décès associés dont 1327 imputables (mortalité par cirrhose avec une association dans certains cas à un hépatocarcinome).

En 2002, l'évaluation du rapport bénéfice/risque du vaccin faite par l'INVS (Institut de veille sanitaire) dans une cohorte d'adolescents et d'adultes à risques montrait que le nombre de porteurs chroniques du virus, de cirrhose et de cancers du foie évités par la vaccination était très supérieur à celui des éventuels événements indésirables imputés. (Levy – Bruhl , 2002).

La couverture vaccinale en France était encore l'une des plus basses d'Europe (en 2004-2007) chez les enfants de moins de 2 ans, alors que les pays ayant adopté une politique vaccinale des nourrissons ont une couverture vaccinale > 80 %. En 2007, la couverture vaccinale contre le VHB est passée à 41,9% à l'âge de 24 mois (BEH Web n°1 – mai 2010) à 74,2 % en 2011 et 88,1 % en 2015. (données Drees).

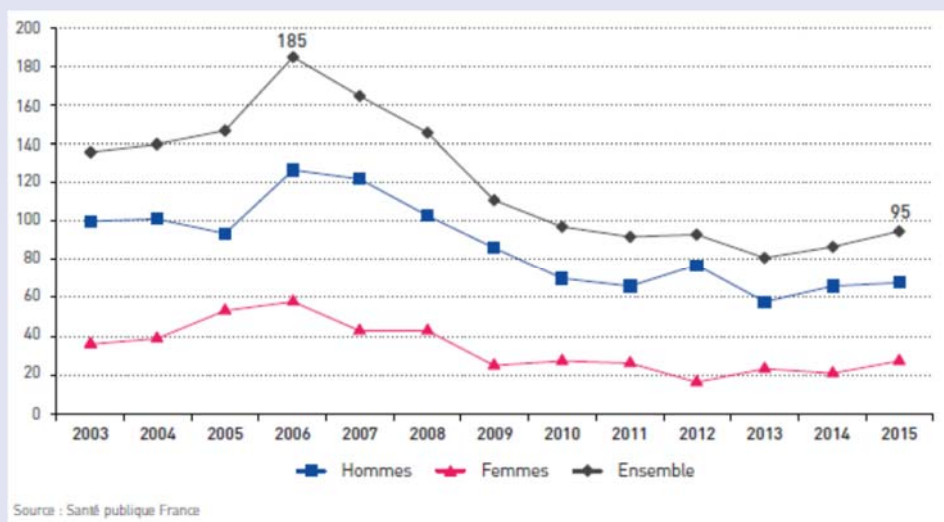


Figure 1 – Evolution du nombre annuel de cas d'hépatite B aiguë déclarés entre 2003 et 2015, par sexe (déclarations obligatoires au 01/12/2016)

La politique vaccinale contre l'hépatite B en France repose, à l'heure actuelle, sur deux stratégies :

L'identification et la vaccination des personnes à risque élevé d'exposition et, dans la perspective de contrôle à plus long terme de l'hépatite B, la vaccination des nourrissons et le rattrapage des enfants et adolescents jusqu'à l'âge de 15 ans révolus (Haut Conseil de Santé Publique du 14 décembre 2007).

2. **Bilan national des cas d'atteintes démyélinisantes centrales et périphériques rapportés au décours d'une vaccination contre l'hépatite B entre le 1er janvier 2011 et le 31 décembre 2017.**

135 observations ont été notifiées dont 72 aux CRPV et 63 aux firmes.

**- Atteintes démyélinisantes centrales (n= 129)**

Le nombre des scléroses en plaques (SEP) s'élève à 122 dont 119 cas de première poussée. 7 cas d'affection démyélinisante sans les critères de dissémination dans le temps et dans l'espace (ADSN) ont été signalés dont 4 cas de myélite, 2 encéphalomyélites aiguës disséminées et 1 cas d'ADEM.

Les patients se répartissent en 41 hommes et 82 femmes, le rapport H/F est de 0,50 alors qu'il était de 0,38 en 2006 et de 0,45 au 31/12/2005 et de 0,36 en 2011.

L'âge est connu dans 99 cas, la moyenne est de 26,1 ans (0,9 – 58).

Le délai de notification moyen est de 11,5 ans (14 j – 26,5 ans), il n'est pas connu dans 37 cas.

Ces observations se caractérisent par un délai de survenue moyen de 2,98 ans (1 j – 20 ans).

La mention de SEP familiale apparaît chez 3 patients.

51 (37,77%) de ces observations correspondent à des fiches signalées par le Réseau Vaccination Hépatite B (REVAHB) et concernent des SEP 1<sup>ère</sup> poussée.

Chez les enfants âgés de 15 ans ou moins ont été dénombrées 13 SEP 1<sup>ère</sup> poussée chez des filles dont les délais de survenue s'échelonnent de 1,9 à 9,3 ans dans 11 cas, non précisé dans deux cas. 3 SEP 1<sup>ère</sup> poussée chez des garçons dont les délais de survenue sont de 13,4 à 15 ans.

#### **- Atteintes démyélinisantes périphériques (n= 6)**

Quatre syndromes de GUILLAIN-BARRE et deux syndromes de PARSONAGE-TURNER ont été notifiés.

### **3. Actualisation des notifications de démyélinisation au 31 décembre 2017**

1911 atteintes démyélinisantes centrales et périphériques ont été rapportées jusqu'au 31/12/2017 dont 1779 atteintes centrales et 132 atteintes périphériques.

Dans le même temps, 1542 cas de sclérose en plaques et 237 cas d'affection démyélinisante sans dissémination dans le temps et dans l'espace (ADSNC) ont été notifiés, tout délai de survenue confondu. De même, 132 cas d'atteintes démyélinisantes périphériques ont été notifiés.

Des données épidémiologiques concernant l'incidence et la prévalence de la SEP en France ont été publiées en 2009 (Fromont, 2009). La prévalence est évaluée entre 143 et 60 pour 100 000 habitants avec de grandes variations régionales. Les taux d'incidence varient entre 4,1 et 8,2 pour 100 000 en fonction des régions.

Une étude réalisée à partir des données de la CNAM entre octobre 2003 et octobre 2004 a permis de noter une prévalence de la SEP de 94,7 pour 100 000 habitants (94,3-95,1). Cette prévalence est de 130,5 (129,8-131,2) chez les femmes et de 54,8 (54,4-55,3) chez les hommes. L'incidence globale est de 7,5 pour 100 000 habitants (7,3-7,6) ; elle est respectivement de 10,4 (10,2-10,6) chez les femmes et de 4,2 (4,0-4,3) chez les hommes (Fromont, 2010).

### **4. Discussion**

#### **a. Données de la littérature et des études**

Les études menées n'ont pas noté que la vaccination contre le VHB était un facteur de risque pour le début ou les poussées de SEP. (Ramagopalan et al. 2009 et Langer-Gould et al. 2014 ,Eftekharian et al. 2014).

La littérature retrouve des méta-analyses reprenant un certain nombre d'études cliniques présentées dans la discussion du précédent rapport de pharmacovigilance discuté en 2011. Il est important de souligner qu'il s'agit de méta-analyses d'études observationnelles (Farez MF 2011, Martinez-Sernandez V 2013, Mouchet J 2018). Ces méta-analyses ne retrouvent pas d'OddsRatio significatifs.

#### **b. Données de pharmacovigilance**

Baxter (2016) s'est intéressé aux données la base Vaccine SafetyDatalink (collaboration entre le CDC et différents systèmes de santé permettant une collecte de données aux USA.) sur une période allant de janvier 2007 à décembre 2012, période durant laquelle 64 millions de doses tous vaccins confondus ont été administrées. Les effets d'intérêt étaient les myélites transverses ainsi que les ADEM diagnostiquées par un neurologue. Une revue des cas par un neurologue expert en pathologie démyélinisante a été effectuée. Les auteurs ont défini 2 fenêtres de temps jugées comme compatibles avec la survenue d'affections démyélinisantes : un intervalle allant de 5 à 28 jours suivant la vaccination et un second intervalle allant de 2 – 42 jours dans l'optique de ne pas omettre de risque par rapport à l'intervalle précédant. Toutes les doses vaccinales les 9 mois précédant l'effet indésirable rapporté ont été relevées. Les auteurs ne notent pas d'association entre une vaccination contre le VHB et ces 2 affections démyélinisantes.

En 2018, une analyse de disproportionnalité a été réalisée à partir des données de la VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) en prenant en considération les délais de survenue allant jusqu'à 120 jours chez des patientes âgées entre 19 et 49 ans. Cette analyse a noté que les cas de première poussée de SEP étaient rapportés 5 fois plus fréquemment dans les suites d'une vaccination contre le VHB qu'avec les vaccins contenant d'autres valences; la zone géographique de survenue (USA versus non USA) n'a pas été retrouvée comme jouant un rôle majeur. (Mouchet J, 2018) les auteurs considèrent que des études supplémentaires sont nécessaires.

## 5. Conclusion et perspectives

Concernant les observations notifiées entre 2011 et 2017, les dates de survenue des affections démyélinisantes centrales s'échelonnent de 1988 à 2016. Les délais de survenue s'allongent, ils sont supérieurs à 1 an dans 28% des cas et supérieurs à 5 ans dans 14% des cas. La notification de 2011 à 2017 rapporte 122 cas de SEP survenus sur une période de 28 années, soit 7,9% des SEP globales.

Le nombre de cas de SEP survenues et notifiées durant les sept dernières années est en nette diminution. Dans cette mise à jour, rien ne particularise ces observations tant sur le plan clinique qu'épidémiologique et aucun facteur de risque n'a été mis en évidence.

Les données cumulées de la notification spontanée et de l'analyse de la littérature ne permettent pas de confirmer le signal initialement évoqué en 1994 et ne sont pas en faveur d'une association entre un risque d'atteinte démyélinisante centrale ou périphérique et la vaccination contre l'hépatite B.

Tout comme les années précédentes, les données recueillies jusqu'en 2017 ne modifient pas les conclusions antérieures ; le rapport bénéfice/risque de la vaccination contre le VHB n'est pas remis en cause.

## Références

- Baxter R, Lewis E, Goddard K, Fireman B, Bakshi N, DeStefano F, Gee J, Tseng HF, Naleway AL, Klein NP Acute Demyelinating Events Following Vaccines: A Case-Centered Analysis. *Clin Infect Dis*. 2016 Dec 1;63(11):1456-1462.
- Brailon A., Dubois G, Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory, *Neurology* 2009;72:2053.
- Debouverie M., Rumbach L, Clavelou P. Données épidémiologiques et analyse de l'offre de soins de la sclérose en plaques en France, *Rev Neurol (Paris)* 2007 ; 163 : 6-7, 637-645.
- Eftekharian MM1, Mousavi M2, Hormoz MB2, Roshanaei G3, Mazdeh M4. Multiple sclerosis and immunological-related risk factors: Results from a case-control study, *Human Antibodies* 23 (2014/2015) 31-36.
- Farez MF, Correale J. Immunizations and risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis, *J Neurol*. 2011 Jul; 258(7):1197-206.
- Frederiksen JL, Topsoe Mailand M, Vaccines and multiple sclerosis, *Acta Neurol Scand*. 2017;136(Suppl. 201):49-51.
- Fromont A, Binquet C, Clerc L et al. Epidemiology of multiple sclerosis: the special situation in France. *Rev Neurol* 2009; 165 : 671-5.
- Fromont A, et al. Geographic variations of multiple sclerosis in France, *Brain* 2010 : 133 ; 1889-1899.
- International multiple sclerosis genetics Consortium and the Wellcome trust case control consortium2. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature* 2011 ; 476 : 214-9.
- Kew MC. Epidemiology of chronic hepatitis B virus infection, hepatocellular carcinoma, and hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma. *Path Biol* 2010 ; 58 : 273-7.
- Langer-Gould A , Qian L , Tartof SY , Brara SM , Jacobsen SJ , Beaber BE , Sy LS , Chao C , Hechter R , Tseng HF . Vaccines and the risk of multiple sclerosis and other central nervous system demyelinating diseases. *JAMA Neurol*. 2014 Dec; 71(12):1506-13
- Lambert PH, Vaccination et auto-immunité : quel est le problème ?, *Rev Med Suisse* 2003 ; vol 1.22929.
- Lassmann H. Experimental models of multiple sclerosis. *Rev Neurol* 2007 ; 163(6-7) : 651-5.
- Le Houézec D. Evolution of multiple sclerosis in France since the beginning of hepatitis B vaccination, *Immunol Res* (2014) 60:219-225.
- Martinez-Sernandez V, Figueiras A, Central nervous system demyelinating diseases and recombinant hepatitis B vaccination: a critical systematic review of scientific production, *J Neurol* (2013) 260:1951-1959.
- Mouchet J., B. Bégaud B. Central Demyelinating Diseases after Vaccination Against Hepatitis B Virus: A Disproportionality Analysis within the VAERS Database, Springer International Publishing AG, part of Springer Nature 2018.
- Mouchet J, Salvo F, Raschi E, Poluzzi E, Antonazzo IC, De Ponti F, Bégaud B. Hepatitis B vaccination and the putative risk of central demyelinating diseases - A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2018 Mar 14;36(12):1548-1555.
- Ramagopalan SV1, Valdar W, Dymont DA, DeLuca GC, Yee IM, Giovannoni G, Ebers GC, Sadovnick AD: Canadian Collaborative Study Group. Association of infectious mononucleosis with multiple sclerosis. A population-based study. *GC Neuroepidemiology*. 2009; 32(4):257-62.
- Romano L, Paladini S, Van Damme P et al. The worldwide impact of vaccination on the control and protection of viral hepatitis B. *Digest Liver Disease* 2011; 43S : S2-S7.
- Romanò L. Twenty years of universal vaccination against hepatitis B in Italy: achievements and challenges, *Journal of Public Health Research* 2012; vol 1:e18
- Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M. et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature* 2011; 476(7359) : 214-9.
- World Health Organization, Global Hepatitis Report, 2017.
- World Health Organization, Weekly Epidemiological record, 2017, n°27, 92-369-392.
- Williamson EML, Chahin S, Berger JR. Vaccines in Multiple Sclerosis, *Curr Neurol Neurosci Rep* (2016) 16:36.
- Plan national de lutte contre les Hépatites B et C, 2009-2012.
- Surveillance des hépatites B et C, Santé Publique France, juin 2017.
- Global Hepatitis Report 2017 WHO.

<b>Nom du dossier</b>	<b>Enquête nationale de pharmacovigilance sur la spécialité COSENTYX® (sécukinumab)</b>
Direction en charge du dossier	Direction INFHEP
CRPV en charge du dossier	CRPV de Tours
Rapport et présentation du CRPV de Tours	
<b>Enquête de Pharmacovigilance sur COSENTYX®</b>	
<b>1. <u>Introduction</u></b>	
<b>Nom commercial</b>	COSENTYX®
<b>DCI</b>	Sécukinumab
<b>Forme pharmaceutique et dosages</b>	Solution injectable en seringue préremplie à 150 mg Solution injectable en stylo prérempli à 150 mg
<b>Classe pharmacologique</b>	Immunosuppresseurs sélectifs, inhibiteurs d'interleukine
<b>Condition de prescription et de délivrance (France)</b>	Médicament soumis à prescription médicale
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Procédure centralisée Pays rapporteur : ES
<b>Date d'obtention de l'AMM</b>	15/01/2015
<b>Titulaire de l'AMM</b>	Novartis Europharm LTD
<b>2. <u>Méthode</u></b>	
<p>Analyse de tous les cas (graves et non graves) déclarés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) entre la commercialisation et le 31/12/2017 pour lesquels COSENTYX® était imputé, en « suspect » ou en « interaction » et de tous les cas transmis par la firme pour la même période.</p>	
<b>3. <u>Résultats et discussion</u></b>	
<p>Entre le 08/07/2016 et le 31/12/2017 (17 mois), 690 cas ont été enregistrés. Après exclusion de 78 cas (doublons et défauts qualité), l'analyse des effets indésirables notifiés porte sur 521 cas, dont 182 graves (35%), 109 à la firme et 73 aux CRPV dont 5 dédoublés et 339 non graves (65%), 265 à la firme et 74 aux CRPV correspondant à 583 effets indésirables (EI).</p>	
<p>Les effets indésirables les plus fréquemment notifiés sont :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Les infections (20 %)</li><li>- Les effets digestifs (18 %)</li><li>- Les effets cutanés (17 %).</li></ul>	
<p>Les infections sont au 2<sup>ème</sup> rang des effets indésirables graves notifiés (104 dont 41 graves). Les infections graves sont essentiellement bactériennes et plus rarement fongiques (candidose) ou virales (HSV). L'incidence des infections observées dans les essais cliniques était proche de celle de l'étanercept, avec cependant un profil différent. Le mécanisme d'action du COSENTYX®, via l'IL17, explique le risque majoré d'infection à candida et pourrait expliquer également un sur risque d'infection bactérienne ou virale.</p>	
<p>Les effets indésirables digestifs (91 cas dont 49 graves) sont des atteintes iléales ou coliques et des atteintes digestives hautes. Il s'agit de maladie de Crohn (de novo), de poussée chez un patient ayant un Crohn, de colite, d'iléite et de diarrhée sévère. Plusieurs données sont en faveur d'un lien très probable entre poussées de Crohn (plus rarement de rectocolite hémorragique) et sécukinumab, en particulier son mécanisme d'action et les résultats défavorables des essais cliniques dans cette indication, s'agissant de plus, de patients à risque en raison de leurs particularités génétiques (psoriasis, spondylarthrite ankylosante et Crohn). Les cas d'atteinte digestive haute sont le plus souvent des aphotoses.</p>	
<p>Parmi les effets indésirables cutanés, souvent non graves figurent des psoriasis induits et des aggravations de psoriasis pour lesquels un effet paradoxal est évoqué, via l'IL17A.</p>	



Les EI cardiovasculaires représentent 10 % des cas graves. Il s'agit dans la moitié des cas (10/19) d'accident vasculaire artériel à type d'infarctus du myocarde (dont un décès), d'angor instable et d'accident ischémique transitoire chez des patients avec des facteurs de risque cardiovasculaire. Le mécanisme d'action, les données des études cliniques, les cas observés en post AMM et l'existence d'effets similaires avec un autre anticorps (Ac) diminuant l'IL 17 sont en faveur d'un probable lien entre le sécukinumab et les EI cardiovasculaires artériels, mais uniquement chez des patients athéromateux. Ce lien est à confirmer par des études de pharmacoépidémiologie.

Les effets indésirables psychiatriques sont peu nombreux (n=18) mais la moitié sont graves. Il s'agit de syndromes dépressifs ou anxiodépressifs avec comportement suicidaire. Le rôle éventuel de l'IL 17 a été évoqué dans la dépression, mais là encore il est difficile de faire la part des choses avec le rôle de la pathologie sous-jacente, même si des dépressions sont rapportées avec un autre Ac ciblant l'IL17. Lors de l'analyse du précédent PSUR, le risque dépressif /suicidaire a été évoqué et fait l'objet d'un suivi.

#### **4. Conclusion et propositions du rapporteur**

Les données de ce premier suivi permettent de pointer que les effets indésirables graves ont une incidence élevée et que pour plusieurs effets indésirables une information est souhaitable en raison du nombre de cas notifiés en France et en Europe, des données des essais cliniques, de la littérature et du mécanisme d'action du sécukinumab.

Les propositions sont :

- De poursuivre le suivi national
- De transmettre aux autorités européennes les propositions de :
  - o contre-indication en cas d'infection fongique en cours,
  - o renforcement des mises en garde et précautions d'emploi concernant : les risques de maladie inflammatoire du tube digestif, les infections fongiques et les pathologies cardiovasculaires graves,
  - o ajout en rubrique 4.8 « Effets indésirables » du Résumé des Caractéristiques du Produit : aphtose digestive (orale et oesophagienne), exacerbation de Maladie de Crohn, colite et iléite, infection grave en particulier bactérienne pulmonaire et cutanée, psoriasis (première atteinte ou aggravation), éruption psoriasiforme,
  - o suivre attentivement les événements cardiovasculaires majeurs et les dépressions et suicides.

#### **5. Discussion du Comité Technique de Pharmacovigilance**

L'ensemble du Comité Technique de Pharmacovigilance est d'accord pour considérer le suivi de COSENTYX® comme très important au vu de l'incidence élevée des effets indésirables graves déclarés en Pharmacovigilance, les études scientifiques mettant en évidence des mécanismes d'actions propres à l'IL17 et aux anti-IL17 dans ces effets indésirables. Par ailleurs, le RCP a été considéré comme très peu informatif.

La Direction Produit de l'ANSM (DP) suit de près COSENTYX® et a reçu le rapport périodique de sécurité (PSUR) et le rapport du LMS (Lead Member State) couvrant la période du 26/12/2016 au 25/12/2017 le matin même du CTPV. Au vu de l'enquête réalisée par le CRPV, la DP va analyser ces documents et faire remonter au niveau du Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) les éléments présents dans l'enquête du CRPV.

#### **6. Conclusion du Comité Technique de Pharmacovigilance**

- Maintien du suivi et de l'enquête sur COSENTYX® par le CRPV.
- Revue du PSUR et du rapport du LMS de COSENTYX® par la DP4.

Concertation entre le CRPV et la DP pour les commentaires à faire remonter au niveau du PRAC dans le cadre du PSUR (commentaires à faire pour le 13/06/2018).

