

CT01201801
 Direction de la Surveillance
 M. Patrick Maison

Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT01201801

Séance du mardi 30 janvier 2018 de 09h30 à 18h00 en salles 1 & 2

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Valérie GRAS	Suppléante	X	
Laurence LAGARCE	Suppléante	X	
Marie-Blanche VALNET RABIER	Suppléante	X	
Antoine PARIENTE	Membre	X	
Hélène JANTZEM	Suppléante	X	
Sophie FEDRIZZI	Suppléante	X	
Marie ZENUT	Membre	X	
Aurélie GRANDVUILLEMIN	Membre/Suppléante de la présidente	X	
Camille FLECK	Suppléante	X	
Michel MALLARET	Membre	X	
Marion LEPELLEY	Suppléante	X	
Sophie GAUTIER	Suppléante	X	
Hélène GENIAUX	Suppléante	X	
Thierry VIAL	Membre	X	
Anne DEFAULT	Suppléante	X	
Dominique HILLAIRES-BUYS	Membre	X	
Lucie JAVOT	Suppléante	X	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Gwenaëlle VEYRAC	Suppléante	X	
Milou-Daniel DRICI	Membre	X	
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre/Présidente du CTPV	X	
Thierry TRENQUE	Membre	X	
Elisabeth POLARD	Suppléante	X	
Nathalie GUILLEMANT-MASSY	Membre	X	
Marie Noëlle BEYENS	Membre	X	
Martine TEBACHER-ALT	Membre	X	
Haleh BAGHERI	Suppléante	X	
Isabelle BOURGEOIS	Suppléante	X	
Frédérique BEAU-SALINAS	Suppléante	X	
Laure THOMAS	Suppléante	X	
Pirayeh DUFOUR-LAMARTINIE	Membre	X	
Sixtine GINISTY	Suppléante	X	
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Membre	X	
Delphine ABADIE	Suppléante	X	
Michel BIOUS	Membre	X	
Laurent CHOUCHANA	Suppléant	X	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
DIRECTION GENERALE			
Christelle RATIGNIER	Directeur général adjoint	X	
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Patrick MAISON	Directeur	X	
Caroline LABORDE	Coordinatrice Affaires internationales	X	
Pôle Pilotage			
Anne-Charlotte SAILLY	Chef de pôle	X	
Christine LAGUIDE	Attaché pilotage des réseaux	X	
Emilie ALLIEZ	Evaluateur coordonnateur de vigilance	X	
Pôle Sécurisation			
Claire FERARD	Chef de pôle	X	
Annabelle PAGE	Evaluateur	X	
Véronique TONNAY	Evaluateur	X	
Pôle Evaluation			
Nathalie GRENE-LEROUGE	Evaluateur	X	
Emmanuelle RIPOCHE	Evaluateur	X	
Pôle Gestion du signal			
Mehdi BENKEBIL	Chef de Pôle	X	
Irène BIDAULT	Evaluateur	X	
Marie-Laure VEYRIES	Référent Information scientifique	X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, TRANSPLANTATION, NEPHROLOGIE, Des PRODUITS DE THERAPIE CELLULAIRE, TISSUS ET PRODUITS SANGUINS LABILES			
Produits en Hématologie, Transplantation, Néphrologie, MDS			
Violaine VERMILLARD	Evaluateur		
Produits en Oncologie Solide			
Vincent GAZIN	Chef d'équipe Produits	X	
Liora BRUNEL	Evaluateur	X	
Emilie PATRAS DE CAMPAIGNO	Evaluateur	X	
Produits en Hémo-vigilance, PSL, Thérapie Cellulaire, Radiopharmaceutiques			
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE			
Jean-Michel RACE	Directeur	X	
Produits Cardiovasculaire, Thrombose, Métabolisme, Rhumatologie, Stomatologie			

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Gwennaëlle EVEN	Evaluateur	X	
Alice ARIBAUD	Evaluateur	X	
Produits en Endocrinologie, Gynécologie, Urologie, CRL, Pneumologie, Allergologie			
Isabelle YOLDJIAN	Chef d'équipe Produits	X	
Benjamin BURRUS	Evaluateur	X	
Pauline DAYANI	Evaluateur	X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS			
Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie			
Catherine DEGUINES	Chef d'équipe Produits	X	
Lucie SAGOT	Evaluateur	X	
Produits Antalgie, Anti –Inflammatoire non stéroïdiens, Ophtalmologie et médicaments de l'addiction au tabac			
DIRECTION DES MEDICAMENTS ANTI -INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES			
Produits en Virologie et Thérapie			
Nathalie MORGENSZTEJN	Chef d'équipe Produits	X	
Aurélie VITORES	Evaluateur	X	
Produits en Dermatologie, hépato-gastroentérologie et Maladies métaboliques rares			
Nathalie DUMARCET	Chef d'équipe Produits	X	
Cécile DOP	Evaluateur	X	
Johanne GAFSI	Interne	X	
Stéphanie HUEBER	Evaluateur	X	
Produits Vaccins, Antifongiques et Antiparasitaire			
Alexis JACQUET	Evaluateur	X	
Cécile CHOQUET	Evaluateur	X	
AUTRES			
Fenarediam			
CNPEDMM			
CNP			
CMG			

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
CNOM			
CNOP			
AFMT			
SFE			
FSM			
VST			
SFEDP			

Sujets abordés	Avis EU nécessaire avant publication	
<u>1. Introduction</u>		
Déclaration des conflits d'intérêts	Pour adoption	
<u>2. Dossiers Produits – Substances (National)</u>		
2.1 LEVOTHYROX® et autres spécialités à base de lévothyroxine		
2.2 Vémurafenib, Cobimetinib ZELBORAF® COTELLIC®		
2.3 Anastrozole ARIMIDEX®		
2.4 Tocilizumab ROACTEMRA®	Pour avis	non
2.5 Daclastavir DAKLINZA® Sofosbuvir SOLVADI®, HARVONI® et EPCLUSA®		
2.6 Préparations coliques		
<u>3. Tour de Table & questions diverses</u>		

Déroulement de la séance

Déclaration des conflits d'intérêts

Direction en charge du dossier	Direction de la Surveillance
--------------------------------	------------------------------

Le membre du CRPV de Tours n'a pas participé à la présentation ni aux délibérations relatives au suivi national de pharmacovigilance de Daclastavir DAKLINZA® Sofosbuvir SOLVADI®, HARVONI® et EPCLUSA®, en raison de l'existence d'un conflit d'intérêt.

Aucune autre situation de conflit d'intérêt majeur n'a été déclarée ni retenue au cours de la séance du Comité technique de pharmacovigilance du 30 janvier 2018.

Nom du dossier	Enquête officielle de pharmacovigilance concernant LEVOTHYROX Nouvelle Formule
----------------	--

Direction en charge du dossier	Direction CARDIO
--------------------------------	------------------

CRPV en charge du dossier	CRPV de Rennes (rapporteur) CRPV de Lille (relecteur)
---------------------------	--

Enquête officielle de pharmacovigilance concernant LEVOTHYROX Nouvelle Formule

Rapport du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV de Rennes et Lille)

1- Introduction

	LEVOTHYROX ancienne formule	LEVOTHYROX nouvelle formule
Nom commercial	LEVOTHYROX®	LEVOTHYROX®
DCI	Levothyroxine sodique	Levothyroxine sodique
Excipients	<i>Lactose monohydraté, amidon de maïs, gélatine, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium</i>	<i>Mannitol, amidon de maïs, gélatine, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium,</i>

		<i>acide citrique anhydre</i>
Forme pharmaceutique et dosage	Comprimés de 25 µg à 200 µg sécables	Comprimés de 25 µg à 200 µg sécables
Classe pharmacologique	Médicaments de la thyroïde (code ATC : H03AA01)	Médicaments de la thyroïde (code ATC : H03AA01)
Indication(s)	Hypothyroïdies. Circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où il est nécessaire de freiner la TSH.	Hypothyroïdies. Circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où il est nécessaire de freiner la TSH.
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste II Remboursé à 65 %.	Liste II Remboursé à 65 %
Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)	Nationale	Nationale
Titulaire d'AMM / Exploitant	Merck Santé	Merck Santé
Date d'obtention de l'AMM	02/06/1980 (50 µg) 08/02/1982 (100 µg) 26/01/1988 (25, 75, 150 µg) 09/02/1999 (125, 175, 200 µg)	27/09/2016
Date de commercialisation en France	02/05/2000 pour les AMM les plus récentes	A partir du 27 mars 2017
Pays commercialisant la (les) spécialité(s)	Pays de l'union européenne	France

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. Jusqu'à la mise à disposition des alternatives en octobre 2017, on estime à environ 2,6 millions le nombre de personnes traitées par LEVOTHYROX® en France. Afin de garantir une stabilité plus importante de la teneur en substance active tout le long de la durée de conservation du médicament, le laboratoire Merck a réalisé, à la demande de l'ANSM, une modification de la formule de LEVOTHYROX®. En mars 2017, la nouvelle formule (NF) du LEVOTHYROX®, dont le lactose a été remplacé par du mannitol et de l'acide citrique, a été mise à disposition en France. Une enquête de pharmacovigilance a été ouverte en mars 2017 pour surveiller le profil de sécurité lié au changement de formule entre LEVOTHYROX® ancienne formule (AF) et NF, notamment les potentielles perturbations de l'équilibre thyroïdien. Les signalements réalisés en masse par les patients sur le portail du ministère de la santé à partir d'Août 2017 élargissent l'objectif initial de l'étude et conduisent à analyser l'ensemble des effets indésirables rapportés. Le présent rapport poursuit l'analyse des cas selon le même schéma que l'enquête initiale présentée au comité technique de pharmacovigilance du 10 octobre 2017.

2- Méthode

Les données globales issues des bases de données du laboratoire Merck sur la période du 11/09/2017 au 30/11/2017 et les données de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) sur la période du 15/09/2017 au 30/11/2017 ont été analysées. Les cas de décès et les cas marquants transmis dans le cadre du comité technique de PV ont été pris en compte jusqu'au 09/01/2018. Les données issues de la BNPV ont été analysées selon 2 approches : i) une approche globale par l'analyse du nombre de cas et la description des effets indésirables (EI) par classe organe ; ii) une approche approfondie au cas par cas des observations comportant une information sur le bilan thyroïdien, par l'identification et l'analyse des observations pour lesquelles la chronologie de prise de LEVOTHYROX® NF et des valeurs de TSH sont documentées (la TSH étant le marqueur le plus sensible d'un déséquilibre thyroïdien).

3- Résultats et Discussion

Sur la période du 15 septembre au 30 novembre 2017, 12 248 cas enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) ont été analysés, en complément des 5 062 cas déjà analysés dans la période de fin mars au 15 septembre 2017. Ces cas ont été très majoritairement déclarés par les patients (90 %).

Globalement, sur l'ensemble de ces deux périodes étudiées dans le cadre de l'enquête de pharmacovigilance, le pourcentage de patients signalant des effets indésirables avec le LEVOTHYROX® NF est estimé à 0,75% des patients traités.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les observations sont : fatigue / asthénie, céphalées, insomnie, vertiges, dépression, douleurs articulaires et musculaires, alopecie. Ces effets étaient déjà rapportés avec LEVOTHYROX® AF, cependant la fréquence observée avec le Levothyrox NF est inédite et inattendue.

Les cas de décès et de troubles à type d'idées suicidaires ont été analysés de façon approfondie. Les données issues de ces cas ne sont pas suffisamment complètes pour permettre d'établir un lien entre ces effets déclarés et la nouvelle formule de LEVOTHYROX®.

Parmi l'ensemble des cas déclarés, 4 030 cas comportant une information sur le bilan thyroïdien ont été identifiés dont 1 745 cas suffisamment documentés sur la chronologie de prise de LEVOTHYROX® NF et des valeurs de TSH renseignées avant ou après le changement de formule. L'analyse détaillée confirme la survenue possible (chez environ 1/3 des cas analysés) de déséquilibres thyroïdiens lors du passage de LEVOTHYROX® AF au LEVOTHYROX® NF. L'analyse montre également que 2/3 de ces patients déclarent des effets indésirables alors que leurs dosages de TSH sont dans les normes attendues. Le profil d'effets indésirables est similaire chez tous les patients en hypothyroïdie, en hyperthyroïdie ou avec une TSH dans les normes attendues. Une amélioration des symptômes était rapportée par 20% des patients.

4- Conclusions et propositions du rapporteur

Cette enquête, intégrant plus de 12 000 déclarations déclarées aux CRPV (en complément des 5 062 déjà analysées préalablement) confirme les constatations de la précédente enquête, à savoir un profil clinique d'effets indésirables rapportés avec LEVOTHYROX® NF semblable à celui de LEVOTHYROX® AF, mais avec une fréquence de signalement totalement inattendue. Elle confirme la survenue possible de déséquilibre thyroïdien, pour un nombre restreint de patients, au changement de LEVOTHYROX® AF vers NF. Elle confirme également la présence de signes cliniques identiques et aspécifiques chez les patients avec des TSH normales ou en hypo-ou hyperthyroïdie confirmée par des valeurs de TSH, sans qu'aucun facteur explicatif ne puisse être avancé.

Une discussion des données de cette enquête, particulièrement les cas graves, devra être menée au sein d'un groupe de travail intégrant les sociétés savantes. Ces données devront également être mises en regard de celles des études menées par le pôle « Epidémiologie des produits de santé » de l'ANSM sur la base médico-administrative du SNIIRAM (Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie), comprenant une étude d'utilisation et une étude de risque.

5- Discussion du Comité technique de pharmacovigilance

Une introduction sur les alternatives à base de lévothyroxine mises à disposition depuis le mois d'octobre 2017 a été faite par l'ANSM. A la date du 30 janvier 2018, les spécialités suivantes sont à disposition des patients : Levothyrox NF et Euthyrox (Merck), L-thyroxin Henning (Sanofi), Thyrofix (Unipharma), L-thyroxine gouttes (SERB). LEVOTHYROX® NF représente 90% des ventes de spécialités à base de lévothyroxine.

Dans les analyses en sous-groupe présentées dans le rapport, il a été soulevé que chez des patients euthyroïdiens, le switch (AF vers NF) a pu entraîner une variation de la TSH mais qui reste dans les valeurs normales (pour rappel 0.4 – 4 mUI/L). Cette légère variation peut entraîner chez certains patients des signes cliniques plus ou moins marqués puisqu'il y a une forte variabilité interindividuelle de la tolérance aux variations de la TSH. D'autre part, les patients dont l'équilibre thyroïdien était déjà difficile à obtenir sous AF ont pu présenter des effets plus marqués et également une variation de la TSH lors du passage à la NF.

Certains cas de décès ont été rapportés mais le lien avec LEVOTHYROX® NF n'a pas pu être établi du fait principalement du manque d'information sur : les antécédents des patients, les comorbidités et le contexte clinique précédant le décès, ces observations étant très succinctes.

Le rôle amplificateur du portail des déclarations a également été abordé. La mise à disposition de cet outil a facilité la déclaration des effets indésirables par les patients. On note que 90% des déclarations relatives au LEVOTHYROX® émanent des patients. Les médecins ont parfois considéré que des variations de TSH, nécessitant un réajustement de la dose, étaient des effets attendus dans le cadre d'un traitement substitutif thyroïdien et n'ont pas forcément déclaré ces cas. Le portail a permis à des patients, impactés au quotidien par ces effets, de les déclarer eux-mêmes. Un accompagnement des patients sur les modalités de déclaration (niveau minimal d'information à avoir) est à envisager afin de mieux les accompagner dans la démarche de déclaration d'un effet indésirable.

Jusqu'à octobre 2017, LEVOTHYROX® était en situation de quasi-monopole en France. Les premiers génériques sont arrivés sur le marché français à partir de 2009 (Biogaran puis Ratiopharm). A l'époque, des cas de déséquilibres thyroïdiens ont été rapportés lors du passage de LEVOTHYROX® au générique et ont conduit à ce que les prescripteurs et patients ne se reportent que sur la spécialité princeps, ne laissant que peu de parts de marché aux génériques qui ont fini par se retirer définitivement en 2013 pour Ratiopharm, puis 2017 pour Biogaran. LEVOTHYROX® était donc la principale spécialité prescrite, ce qui posait également des problèmes de continuité de traitement en cas de ruptures de stock (comme en 2013). De manière inattendue, des déséquilibres thyroïdiens lors du passage d'un lot de LEVOTHYROX® à un autre étaient aussi rapportés. Des analyses par le laboratoire de contrôle de l'ANSM sur la teneur en lévothyroxine dans différents lots des spécialités avaient montré une diminution de la teneur en lévothyroxine dans le temps au-delà des normes internationales admises et pouvant expliquer les déséquilibres observés. Le changement de formule de LEVOTHYROX® a été exigé par l'ANSM afin d'améliorer la stabilité en substance active durant toute la durée de conservation du produit et supprimer un excipient à effet notoire, le lactose. L'arrivée des alternatives sur le marché français depuis octobre 2017 a permis d'apporter en partie une solution aux patients qui ont été impactés par le changement de formule.

6- Conclusions du Comité technique de pharmacovigilance


Au total, l'analyse des données de pharmacovigilance a permis d'avoir une cartographie précise du type d'effets indésirables survenus sous LEVOTHYROX® NF. Ces effets ne sont pas différents de ceux déjà observés sous AF, mais sont notifiés avec une fréquence inattendue. La poursuite de l'étude de pharmacovigilance au cas par cas ne permettra pas d'apporter de nouveaux éléments.

Des experts seront sollicités pour investiguer plus amplement les cas graves qui, dans l'état actuel des informations recueillies, ne permettent pas d'établir de lien avec LEVOTHYROX® NF.

Les données de cette enquête de pharmacovigilance continueront à être analysées au regard d'investigations complémentaires. En effet, dans le cadre de la surveillance des spécialités à base de lévothyroxine, l'ANSM a lancé en octobre 2017 une étude de pharmaco-épidémiologie sur la base des données de l'Assurance Maladie visant à étudier la sécurité de la nouvelle formule du LEVOTHYROX®. Cette étude permettra 1) de décrire les caractéristiques de l'ensemble des individus qui ont switché de l'ancienne à la nouvelle formule du LEVOTHYROX® ou qui ont initié la nouvelle formule au printemps 2017 (volet descriptif) et 2) de comparer l'état de santé de ces patients après l'initiation de la nouvelle formule par rapport aux patients sous LEVOTHYROX® ancienne formule un an avant (volet comparatif).

Les résultats du volet descriptif sont prévus au premier semestre 2018.

En complément, une enquête de pharmacovigilance sur les effets indésirables des autres médicaments à base de lévothyroxine disponibles est également en cours. Une analyse des premiers résultats devrait être attendue en Mai 2018 de manière à disposer de données suffisantes.

Nom du dossier	Indicateurs Cas marquants
Direction en charge du dossier	Direction de la surveillance–
Horaire de passage	14h00
BPPV	
Présentation de la Gouvernance	
 <p>CTPV 29 01 2018 def.pptx</p>	

Nom du dossier	Enquête officielle de pharmacovigilance sur le profil général de sécurité de ZELBORAF® (véturafénib), COTELLIC® (cobimétinib) utilisés seul ou en association.
Dossiers Produits – Substances (National)	
Direction en charge du dossier	Direction ONCOH
CRPV en charge du dossier	CRPV de FRANCHE COMTE (Rapporteur) CRPV de PARIS PITIE SALPETRIERE (Relecteur)
Références documentaires	
Rapport et présentation du CRPV de FRANCHE COMTE	

Enquête officielle de pharmacovigilance sur le profil général de sécurité de ZELBORAF® (vémurafénib), COTELLIC® (cobimétinib) utilisés seul ou en association depuis leurs mises sur le marché français

Nom commercial	ZELBORAF®	COTELLIC®
DCI	vémurafenib	cobimétinib
Forme pharmaceutique	Comprimé pelliculé à 240 mg	Comprimé pelliculé à 20 mg
Classe pharmacologique	Agent antinéoplasique, inhibiteur de protéine kinase BRAF	Agent antinéoplasique, inhibiteur de la voie des MAPK, MEK1 et MEK2
Procédure d'enregistrement	AMM Européenne, Procédure centralisée CHMP pays rapporteur : Suède PRAC pays rapporteur : Suède	AMM Européenne, Procédure centralisée CHMP pays rapporteur : Suède PRAC pays rapporteur : Pays-bas
Titulaire de l'AMM	ROCHE	ROCHE

1. Introduction

Le vémurafénib, inhibiteur de la protéine BRAF est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600, en monothérapie et en association avec le cobimétinib, un inhibiteur de la voie des MAPK (mitogen-activated protein kinases) en ciblant MEK1 et MEK2 (mitogenactivated extracellular signal regulated kinases). Ces spécialités sont disponibles en France depuis le 02 avril 2012 et le 04 janvier 2016 respectivement dans le cadre de leurs Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Un couple similaire est également disponible sur le marché européen : TAFINLAR®/MEKINIST® (dabrafénib/tramétinib).

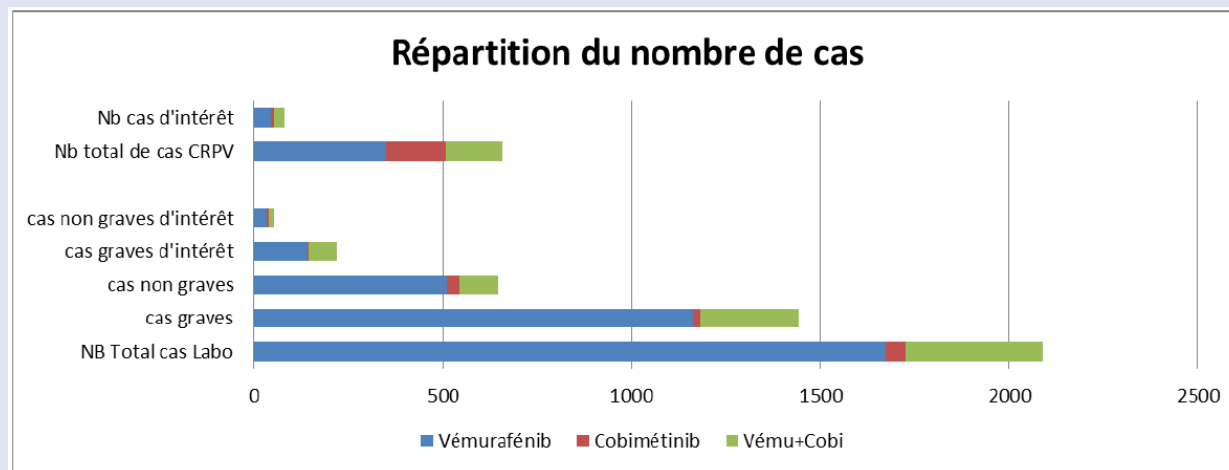
Devant une notification importante de cas de DRESS (Drug Reaction (ou Rash) with Eosinophilia and Systemic Symptoms) durant l'année 2016 et plus généralement devant le nombre important de cas marquants présentés au Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) sur ces spécialités, une enquête officielle a été ouverte en avril 2017 pour évaluer le profil de tolérance de vémurafénib et de cobimétinib utilisés seuls et en association. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a confié cette enquête au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Franche Comté.

2. Méthode

Le rapporteur a travaillé sur la totalité des cas français fournis par le laboratoire Roche depuis l'AMM de chacun des produits utilisés seul et en association. Les données de la littérature ont été fournies sous forme de line listing. Le rapporteur a également interrogé la base nationale de pharmacovigilance pour chacun des produits depuis leur date d'AMM, tous SOC (system organ class du dictionnaire MedDRA) confondus. A partir des risques identifiés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et dans le plan de gestion des risques de chacun des produits, le rapporteur a extrait des cas dits d'intérêt qui correspondent soit à un signal en cours d'évaluation, soit à un effet déjà connu mais qui nécessite plus de caractérisation ou d'information auprès des professionnels de santé, ou à des événements non encore décrits.

3. Discussion des résultats

Les cas graves, non-graves et les cas d'intérêts sont répartis de la manière suivante :



L'analyse des effets indésirables a été réalisée par SOC. Seuls les termes faisant l'objet d'une demande d'action complémentaire par le rapporteur sont discutés ci-après et organisés par SOC :

SOC « Affections du système immunitaire »:

Sarcoïdose/granulomatose : Le rapporteur demande l'ajout de sarcoïdose/granulomatose en section 4.8 « effets indésirables » du RCP de ZELBORAF® (et rubrique correspondante de la notice) avec une incidence en France évaluée à peu fréquent (14 cas). Un signal de sarcoïdose est déjà en cours d'évaluation au niveau européen.. Les premières conclusions du rapporteur européen s'orientent vers un ajout du terme sarcoïdose en section 4.8 « effets indésirables » du RCP et seront discutées au Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de février 2018. L'ajout d'une mise en garde en section 4.4 « Mises en gardes spéciales et précautions particulières d'emploi » du RCP est également discuté dans le cadre de cette procédure.

Hypersensibilité et choc anaphylactique : le rapporteur demande l'ajout des termes hypersensibilité et choc anaphylactique en section 4.8 « Effets indésirables » du RCP de COTELLIC® (et rubrique correspondante de la notice). Un signal européen a déjà été ouvert et réfuté dans le PSUR couvrant la période 24.08.2016 – 23.02.2017. Aucun nouveau cas n'a été rapporté permettant la ré-ouverture du signal. Une association est difficile à démontrer dès lors que le cobimétinib est toujours associé au vémurafénib. Les réactions d'hypersensibilité font partie des risques importants identifiés dans le plan de gestion des risques du vémurafénib (cf sections 4.4 « Mises en gardes spéciales et précautions particulières d'emploi » et 4.8 « Effets indésirables » du RCP). Une documentation des cas doit être apportée dans le cadre de la poursuite de l'enquête afin de permettre la réouverture du signal européen.

SOC « Affection gastro-intestinales » :

Hyperplasies gingivales : Le rapporteur demande l'ajout des hyperplasies gingivales en section 4.8 « Effets indésirables » du RCP de ZELBORAF®. En France, le taux de notification est de 0.2%. Néanmoins, le rapporteur propose une fréquence indéterminée car le nombre exact est difficile à comptabiliser. Un signal d'hyperplasie gingivale est déjà en cours d'évaluation au niveau européen. Les conclusions du rapporteur européen vont dans le sens d'un ajout du terme hyperplasie gingivale en section 4.8 « Effets indésirables » du RCP (fréquence indéterminée) et seront discutées au PRAC de mars 2018.

SOC « Affections hématologiques et du système lymphatique » :

Thrombopénies : Les affections hématologiques font partie des risques importants potentiels du vémurafénib et sont à ce titre suivies dans le cadre des Rapports périodiques de sécurité (PSUR). Un signal européen sur le risque de thrombopénie chez les patients exposés au vémurafénib a déjà été ouvert et réfuté dans le PSUR couvrant la période 24.08.2014 – 23.02.2015. Les cas rapportés en France depuis 2015 ne permettent la ré-ouverture du signal. Le taux de notification est estimé à 0.2%. A noter que le terme thrombopénie est listé dans le RCP d'un autre inhibiteur BRAF, le dabrafénib. Une documentation des cas doit être apportée dans le cadre de la poursuite de l'enquête afin de permettre la réouverture du signal européen.

Purpura thrombocytopenique (PTI) : 2 cas de PTI ont été rapportés avec vémurafénib dans la base nationale de pharmacovigilance. Le rapporteur demande une surveillance des cas à venir dans le cadre de la poursuite de l'enquête.

SOC « affections cardiaques » :

Myo- et péricardite : 3 cas de myocardite et 7 cas de péricardite ont été rapportés avec vémurafénib en France sur la période évaluée. Le délai de survenue moyen est de 220 jours (16 - 730 jours). Un signal européen sur le risque de péricardite chez les patients exposés au vémurafénib a déjà été ouvert et réfuté dans le PSUR couvrant la période 24.08.2014 – 23.02.2015. En effet, les cas rapportés ne permettent pas de différencier une origine médicamenteuse d'une origine néoplasique. Une revue de la littérature permet de retrouver les informations suivantes : les tumeurs cardiaques secondaires sont plus fréquentes que les tumeurs cardiaques primitives. Ces métastases cardiaques sont surtout observées dans les cancers du poumon, du sein, les lymphomes et les mélanomes. Selon une étude *post-mortem*, les mélanomes donnent des métastases cardiaques dans 64% des cas dont seulement 16% sont diagnostiquées *in vivo* (*S Lempereur-Legros et al., Rev med Liège 2009 ; 64 :1 :6-8*). Dans le cadre des mélanomes, le mode d'envahissement serait de type hématogène avec ainsi des atteintes myocardiques nodulaires liées à des embolies dans le réseau des coronaires (*G Moskovitch et al., J Radiol 2010 ; 91 :587-77*). Ainsi pour les myo- et péricardites, une surveillance des cas avec une documentation adéquate (exploration par IRM ?), devant l'absence de biopsie disponible, paraît être indispensable pour faire remonter un signal à l'Europe.

Infarctus du myocarde/syndrome coronarien aigu et syndrome de Tako-Tsubo : 5 cas d'infarctus du myocarde/syndrome coronarien aigu ont été rapportés chez des patients traités par vémurafénib avec un délai de survenue moyen de 77 jours (14 - 180 jours). 5 cas de syndrome de Tako-Tsubo ont été rapportés avec un délai de survenue moyen de 161 jours (20 - 446 jours). En raison de la présence de facteurs de risque dans la majorité des cas rapportés, le rôle de vémurafénib ne peut être ni réfuté, ni confirmé. Le rapporteur demande une surveillance des cas à venir dans le cadre de la poursuite de l'enquête.

Insuffisances cardiaques : la diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche fait partie des risques importants identifiés du cobimétinib (cf section 4.2 « Posologie et mode d'administration », 4.4 « Mises en garde et précautions particulières d'emploi » et 4.8 « Effets indésirables » du RCP). Le 27/11/2017, l'OMS a identifié un signal d'insuffisance cardiaque avec vémurafénib dont 11 cas français qui auraient été signalés. Une extraction de la BNPV a été réalisée par l'ANSM le 29/11/2017 qui identifie 21 cas avec SMQ large « insuffisance cardiaque

» pour vémurafenib. Après relecture de ces cas, seuls 14 cas correspondent réellement à des cas d'intérêt. Après avoir éliminé les cas avec diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche et exposés au cobimétinib, il reste 2 cas exploitables :

- patiente de 32 ans, BMI à 34, traitée par cobimétinib et vémurafenib à la posologie AMM, survenue d'une insuffisance cardiaque dans un contexte de syndrome hémolytique et urémique. L'évolution sera favorable.

- patiente de 75 ans IMC à 21, dont l'antécédent renseigné est un lymphome B, traitée par cobimétinib et vémurafenib à la posologie de l'AMM et qui va présenter un jour après l'introduction du cobimétinib et 71 jours après l'introduction du vémurafenib, une décompensation cardiaque avec détresse respiratoire. L'évolution est considérée comme effet ayant pu entraîner le décès.

Le rapporteur européen demande au laboratoire dans le cadre du PSUR cobimétinib couvrant la période du 24.02.2017 au 23.08.2017 une revue cumulée sur le SOC « affections cardiaques » et une analyse sur le besoin de modifier le RCP/notice au vu des données recueillies. La demande du rapporteur est en accord avec celle du rapporteur européen.

SOC « Affections hépatobiliaires » :

Les atteintes hépatiques font partie des risques importants identifiés dans le Plan de Gestion des Risques (PGR) du vémurafenib (cf section 4.4 « Mises en garde et précautions particulières d'emploi » et 4.8 « Effets indésirables » du RCP). Le RCP mentionne en section 4.8 « Effets indésirables » qu'aucune élévation de grade 4 des ALAT, des phosphatases alcalines ou de la bilirubine n'a été observée. En France, des atteintes de grade 4 ont été rapportées avec le vémurafenib avec un bilan étiologique négatif faisant suspecter des atteintes hépatiques d'origine médicamenteuse. Sur la période du dernier PSUR, ces atteintes de grade IV sont au nombre de 5 en France. Devant la gravité des cas rapportés en France sur le SOC « Affections hépatobiliaires », et afin d'informer plus efficacement les prescripteurs, le rapporteur demande une revue des cas de ce SOC et une révision du point 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ». Un commentaire sera adressé en ce sens au rapporteur européen dans le cadre du PSUR vémurafenib en cours d'évaluation.

SOC « Affections oculaires » :

Le risque ophtalmique est un risque important identifié du vémurafenib incluant des uvéites (fréquent) et des occlusions de l'artère centrale de la rétine (très fréquent) (cf section 4.4 et 4.8 du RCP) et du cobimétinib avec des rétinopathies séreuses, vision trouble (très fréquent), et défaut visuel (fréquent). A la lecture des cas et notamment au travers de la requête BNPV (N=500 cas CRPV et N=702 cas laboratoire), le rapporteur identifie 108 cas intéressants dont 92 cas graves. Il y a 34 LLT différents pour décrire ces troubles. Les principaux termes sont : uvéite (n=40) et iridocyclite (uvéite antérieure) (n=13), Décollement de la rétine (n=14), baisse de l'acuité visuelle (n=9), cécité (n=5) et maladie de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH, uvéoméningite ou panuvéite granulomateuse), n=1, panuvéite (n=5)).

Uvéites : Le rapporteur conclut que le terme uvéite n'est pas suffisant. Dans la mesure où la prise en charge thérapeutique et l'évolution d'une uvéite antérieure est différente d'une uvéite postérieure ou panuvéite, il paraît utile d'ajouter le terme d'uvéite antérieure au RCP du vémurafenib, voire la possibilité de panuvéite. De façon parallèle, l'uvéite peut faire partie du groupe de symptômes définissant une granulomatose et considérant que de nombreux cas soit de granulomatose, soit de sarcoïdose sont décrits, il est utile de rapprocher tous les troubles de la vision à une possible granulomatose. De plus, 5 cas de cécité ont été enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance. Le rapporteur demande un renforcement de l'information délivrée de la section 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP de vémurafenib où il est précisé actuellement que « *Des réactions oculaires graves, dont uvéite, iritis et occlusion de la veine rétinienne, ont été rapportées. Les patients doivent être surveillés de manière régulière afin de détecter l'apparition de réactions oculaires.* » ainsi que la diffusion d'un lettre aux professionnels de santé (ophtalmologues).

A noter que l'Institut National du Cancer (InCA) a mis à disposition des professionnels de santé des fiches de recommandations sur la prévention et la gestion des effets indésirables des anticancéreux par voie orale (<http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Anticancereux-par-voie-orale>).

Après discussion lors du CTPV, il apparaît urgent de communiquer sur le risque ophtalmique connu de ces molécules auprès des ophtalmologues de ville qui semblent méconnaître ce risque afin d'améliorer la prise en charge des patients et ainsi réduire le risque de complications graves. Une analyse ad-hoc approfondie sur le SOC oculaire à l'image de l'expertise réalisée sur les DRESS par le Docteur Lebrun-Vignes est nécessaire dans un second temps pour mieux caractériser ce risque et envoyer une analyse consolidée à l'ensemble de la communauté européenne. En parallèle de cette analyse, un commentaire sera adressé au rapporteur européen dans le cadre du PSUR vémurafénib en cours d'évaluation pour l'informer des risques de complications graves d'atteintes ophtalmiques (cécité et lésions irréversibles) et la nécessité de mieux caractériser le risque ophtalmique du vémurafénib (incluant notamment les uvéites antérieures, uvéites granulomateuses, panuvéites) afin d'améliorer le suivi et la prise en charge des patients.

Syndrome Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) : Un cas de syndrome de VKH chez un patient traité par vémurafénib a été enregistré dans la base nationale de pharmacovigilance. Deux autres cas qui semblent impliquer le vémurafénib dans la survenue d'un syndrome de VKH, ont été publiés dans la littérature scientifique bien que les patients aient été également exposés au nivolumab pour lequel le syndrome de VKH a récemment été ajouté au RCP (*Matsuo T, Yamasaki O. Vogt-Koyanagi-Harada disease-like posterior uveitis in the course of nivolumab (anti-PD-1 antibody), interposed by vémurafenib (BRAF inhibitor), for metastatic cutaneous malignant melanoma. Clin Case Rep. 2017 Mar 31;5(5):694-700. doi: 10.1002/ccr3.911. eCollection 2017 May ; Fusumae T, Kamiya K, Maekawa T, Komine M, Murata S, Inoda S, Takahashi R, Kawashima H, Ohtsuki M Vogt-Koyanagi-Harada disease-like uveitis induced by vémurafenib for metastatic cutaneous malignant melanoma. J Dermatol. 2018 Jan 3. doi: 10.1111/1346-8138.14200*). Une requête dans la base européenne Eudravigilance (jusqu'au 11/01/2018) a identifié un autre cas littérature chez un patient traité par vémurafénib en monothérapie (*Fusumae T, Kamiya K, Maekawa T, Komine M, Murata S, Inoda S, Takahashi R, Kawashima Ohtsuki M. Vogt-Koyanagi-Harada disease-like uveitis induced by vemurafenib for metastatic cutaneous malignant melanoma. J Dermatol. 2018 Jan 3. doi: 10.1111/1346-8138.14200*). Le rapporteur demande l'ajout du syndrome de VKH dans le RCP/notice de vémurafénib. Un commentaire sera adressé en ce sens au rapporteur européen dans le cadre du PSUR vémurafénib en cours d'évaluation.

SOC « Affections de la peau et du tissu sous-cutané » :

DRESS : Le RCP de vémurafénib mentionne le Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) comme effet indésirable rare du vémurafénib. Cet effet indésirable n'est pas listé dans le RCP du cobimétinib. Un signal sur les réactions cutanées sévères incluant DRESS, syndrome de Steven-Johnson et nécrolyse épidermique toxique a été réfuté dans le cadre de l'évaluation du PSUR cobimétinib couvrant la période 24.08.2016 – 23.02.2017. 26 cas de DRESS ont été analysés dans le cadre de ce signal incluant un cas d'évolution fatale. La majorité des cas étant en association avec vémurafénib, le rôle de cobimétinib ne peut être exclu sans être confirmé. Le rapporteur européen note que la fréquence des DRESS est plus élevée dans les essais cliniques menés avec cobimétinib que ceux menés avec vémurafénib en monothérapie. Les cas de DRESS continuent d'être analysés dans les PSUR cobimétinib.

L'analyse réalisée sur les cas français objective :

- une fréquence supérieure de DRESS chez les patients exposés à l'association avec une incidence estimée en France à 1,3/100 patients exposés à l'association (fréquent) versus 0,5/100 patients exposés au vémurafénib en monothérapie (peu fréquent). Les taux de notification sont à compléter avec les données internationales.

- un délai de survenue raccourci chez les patients traités par l'association (nombre de cas = 26) avec un délai moyen (SD) de 10,8 jours (+/- 7,4) versus chez les patients traités par vémurafénib en monothérapie (nombre de cas = 21) avec un délai moyen de 20,4 jours (+/- 14,5).

Le rapporteur demande à ce que la fréquence des DRESS mentionnée dans le RCP de vémurafénib soit modifiée et que le terme soit ajouté dans le RCP de cobimétinib.

Après discussion au CTPV, les cas rapportés avec cobimétinib étant tous en association avec vémurafénib, il apparaît difficile de ré-ouvrir le signal. Un commentaire sera adressé au rapporteur européen dans le cadre du PSUR vémurafénib en cours d'évaluation pour modifier la

fréquence des DRESS avec l'association et ajouter une mention sur le délai raccourci de survenue chez les patients traités par l'association versus ceux traités en monothérapie.

L'association vémurafénib et cobimétinib est trop récente avec une exposition insuffisante pour permettre l'identification de nouveaux risques. Le rapporteur souhaite la poursuite de l'enquête.

4. Conclusion du Comité Technique de Pharmacovigilance

Suite à la présentation des résultats de l'enquête de pharmacovigilance sur le profil général de sécurité de ZELBORAF® (vémurafénib), COTELLIC® (cobimétinib) utilisés seul ou en association, le CTPV a conclu sur les actions suivantes:

1) des commentaires seront adressés par l'ANSM au rapporteur européen dans le cadre du PSUR vémurafénib en cours d'évaluation pour :

- demander de réévaluer la gravité des atteintes hépatiques observées avec le vémurafénib (atteintes de grade 4) avec mise à jour de la section 4.4 du RCP
- informer sur le risque de complications oculaires sévères (cécité, lésions irréversibles), la nécessité de modifier la section 4.4 du RCP et de réévaluer le SOC « affections oculaires » pour mieux caractériser le risque d'uvéïte avec vémurafénib afin d'améliorer le suivi et la prise en charge des patients.
- demander une revue cumulative des cas de syndrome de VKH et de modifier le RCP/notice si nécessaire
- demander de préciser dans le RCP du vémurafénib que la fréquence des DRESS observée avec l'association vémurafénib et cobimétinib est supérieure à celle observée avec vémurafénib en monothérapie et que le délai de survenue est raccourci avec l'association.

2) L'ANSM se rapprochera du laboratoire ROCHE pour rédiger une lettre à destination des ophtalmologues avec relai par le biais de la SFO (Société Française d'Ophtalmologie) pour les sensibiliser sur le risque ophtalmique connu de ces molécules afin d'améliorer le suivi et la prise charge des patients.

3) Une analyse ad-hoc approfondie sur le SOC oculaire est nécessaire pour mieux caractériser ce risque et envoyer une analyse consolidée à l'ensemble de la communauté européenne. Une expertise ophtalmologique sera demandée.

Il a été décidé de poursuivre l'enquête de pharmacovigilance afin de documenter et suivre les cas :

- d'hypersensibilité et choc anaphylactique rapportés avec le vémurafénib et le cobimétinib
- de thrombopénie et de purpura thrombocytopénique avec le vémurafénib
- de myo- et péricardites avec le vémurafénib
- d'infarctus du myocarde/syndrome coronarien aigu et syndrome de Tako-Tsubo avec le vémurafénib
- d'insuffisance cardiaque avec le vémurafénib et le cobimétinib
- d'effets indésirables de nature ou de fréquence inattendus avec l'association vémurafénib - cobimétinib

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

Nom du dossier	Point sur l'enquête ARIMIDEX, anastrozole ouverte le 7 février 2017 : focus sur les effets indésirables musculo-squelettiques, neuro-psycho-cognitifs, immunitaires et néoplasiques																			
Dossiers Produits – Substances (National)																				
Direction en charge du dossier	Direction ONCOH																			
CRPV en charge du dossier	CRPV de BREST																			
Références documentaires																				
Rapport et présentation du CRPV de BREST																				
Point sur l'enquête ARIMIDEX, anastrozole ouverte le 7 février 2017 : focus sur les effets indésirables musculo-squelettiques, neuro-psycho-cognitifs, immunitaires et néoplasiques																				
<table border="1"> <tr> <td>Nom commercial</td> <td colspan="2">ARIMIDEX®</td> </tr> <tr> <td>DCI</td> <td colspan="2">Anastrozole</td> </tr> <tr> <td>Forme pharmaceutique</td> <td colspan="2">comprimés à 1 mg</td> </tr> <tr> <td>Classe pharmacologique</td> <td colspan="2">Antinéoplasique, Inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase</td> </tr> <tr> <td>Procédure d'enregistrement</td> <td colspan="2">NA</td> </tr> <tr> <td>Titulaire de l'AMM</td> <td colspan="2">AstraZeneca</td> </tr> </table>			Nom commercial	ARIMIDEX®		DCI	Anastrozole		Forme pharmaceutique	comprimés à 1 mg		Classe pharmacologique	Antinéoplasique, Inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase		Procédure d'enregistrement	NA		Titulaire de l'AMM	AstraZeneca	
Nom commercial	ARIMIDEX®																			
DCI	Anastrozole																			
Forme pharmaceutique	comprimés à 1 mg																			
Classe pharmacologique	Antinéoplasique, Inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase																			
Procédure d'enregistrement	NA																			
Titulaire de l'AMM	AstraZeneca																			
1. <u>Introduction</u>																				
<p>L'anastrozole est un puissant et hautement sélectif inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase. Chez la femme ménopausée, l'estradiol résulte principalement de la conversion, dans les tissus périphériques, de l'androstènedione en estrone via le complexe enzymatique de l'aromatase. L'estrone est ensuite convertie en estradiol.</p> <p>L'ouverture de l'enquête fait suite à la sollicitation réitérée d'une patiente, médecin gynécologue par ailleurs, qui s'est plaint d'effets indésirables qualifiés de gravissimes, altérant la qualité de vie des patientes, en lien avec l'anastrozole.</p> <p>En 2013, lors de la procédure de renouvellement de l'AMM (reconnaissance mutuelle), la France a adressé un commentaire au pays rapporteur, la Grande-Bretagne, au sujet des troubles auto-immuns, des troubles cognitifs et dépressifs et des problèmes de manque d'efficacité. Ce commentaire n'a pas été retenu par la Grande-Bretagne dans le rapport d'évaluation final du PSUR, mais la France a demandé au titulaire de l'AMM de fournir une analyse de causalité entre arthrite et auto-immunité, de même qu'une revue cumulative des cas d'inobservance thérapeutique dans le prochain PSUR.</p>																				
2. <u>Point annuel sur le suivi des effets indésirables rapportés dans le cadre de l'enquête jusqu'à la date du 08/05/2017</u>																				
<p>Pour ce point, le CRPV de Brest a analysé l'ensemble des cas graves et non graves notifiés aux CRPV jusqu'au 08/05/2017 (données issues de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV)), ainsi que les cas post-marketing de la base Européenne de pharmacovigilance EudraVigilance Data Analysis System (EVDAS) jusqu'au 22/06/2017.</p>																				

Une revue de la littérature (non exhaustive) jusqu'au 31/05/2017 a été réalisée en parallèle, ainsi que la consultation des rapports périodiques de sécurité (PSUR) couvrant la période du 01/09/2009 au 11/08/2017, et le suivi dans la base de données européenne EPITT (European Pharmacovigilance Issues Tracking Tool).

Requête dans la BNPV jusqu'au 08/05/2017 :

580 notifications correspondant à 995 effets indésirables et 343 effets (Preferred Terms (PT) du dictionnaire MedDRA) sont enregistrées dans la BNPV.

219 cas correspondant aux 141 PT entrant dans le champ des troubles musculo-squelettiques, neuro-psycho-cognitifs, immunitaires, néoplasiques ont été identifiés.

-Risque tumoral : 18 cas identifiés, dont 12 Leucémies Aiguës Myéloblastiques (LAM) / Leucémies Aiguës Lymphoblastiques (LAL), 1 cas de myélodysplasie, 1 carcinome basocellulaire, 1 cystadénofibrome + tumeur de l'ovaire, 1 carcinome du col de l'utérus, 1 angiome, 1 masse de la paroi thoracique. L'analyse de la littérature n'a pas permis de documenter ce risque potentiel.

Conclusion : absence de signal identifié sur ces quelques cas.

-Risque auto-immun : 14 cas identifiés, dont 5 lupus/syndromes lupiques, 3 syndromes de Gougerot-Sjörgren, 1 Polyarthrite Rhumatoïde, 2 cas de sclérodémie, 1 cas de récurrence d'hépatite auto-immune, 1 cas de thyroïdite, 1 cas de myopathie dysimmunitaire. Dans l'état actuel des connaissances et au vu du très faible nombre de cas de maladies auto-immunes enregistrés dans la BNPV, au regard de l'utilisation très large des anti-aromatases, nous ne retenons pas de signal autour des maladies auto-immunes et de l'anastrozole. La surveillance de ce risque potentiel doit être poursuivie.

-Risque neuro-psycho-cognitif : parmi les troubles cognitifs, 70 cas sont identifiés, dont 2 cas de troubles de l'élocution, 2 cas de troubles de la concentration, 2 cas de troubles du comportement. Le très faible nombre de cas issus de la BNPV, l'hétérogénéité des troubles, le manque de documentation, l'évolution inconnue, ne permettent pas de dégager un quelconque signal pour les troubles affectant la fonction cognitive.

Parmi les troubles dépressifs et idées suicidaires, 6 cas ont été identifiés. Là encore, le faible nombre de cas, l'évolution trop souvent inconnue, l'existence de facteurs confondants ne permettent pas de retenir la dépression comme un signal. A noter que la dépression est mentionnée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de letrozole avec le qualificatif « fréquent ».

Parmi les vertiges et étourdissements, 12 cas ont été identifiés. Les vertiges font très souvent partie d'un cortège de symptômes associant des arthralgies/myalgies, +/- des céphalées, +/- des troubles digestifs, +/- des bouffées de chaleur. Ces effets associés sont listés dans le RCP de l'anastrozole. A noter que les vertiges sont listés dans le RCP de letrozole avec le qualificatif « fréquent ».

-Risque musculo-squelettique : 151 cas ont été identifiés, dont 2 cas de polyarthrites, 1 cas de sarcoïdose, 6 cas de tendinites, 2 cas de ténosynovites.

Bien que peu de cas soient enregistrés dans la base de Pharmacovigilance, ces cas sont pertinents en termes de délai d'apparition. Deux cas de tendinopathies d'Achille sont à relever. Le traitement est arrêté dans au moins la moitié des cas. L'ensemble des observations demeure cependant succinct, puisque l'évolution n'est pas renseignée ou incomplète dans la majorité des cas.

Dans la littérature, les problèmes de tendinopathie sous anti-aromatases sont discutés et font partie intégrante des symptômes musculo-squelettiques très fréquemment rencontrés avec cette classe thérapeutique. Dans plusieurs études, les explorations fonctionnelles ont mis en évidence un épaississement de la gaine du tendon chez la quasi-totalité des patientes traitées. Le mécanisme physiopathologique n'est pas élucidé, une hypothèse suggérerait une voie métabolique commune entre le diabète et les effets induits par les inhibiteurs de l'aromatase, puisque dans les 2 situations ont été relevés un épaississement synovial et un épanchement à l'IRM.

3. Discussion

-Les résultats de la détection automatisée du signal (DAS) effectuée à partir des données de la BNPV entre le 01/01/2000 et le 03/01/2017 sur la substance anastrozole ont conduit à s'intéresser à 2 signaux potentiels, les risques tumoral et auto-immun. Cette enquête a également porté une attention particulière à 2 autres risques pouvant altérer la qualité de vie des patientes : les risques neuro-cognitif et musculo-squelettique.

-Concernant le risque tumoral, pour les 18 cas relevant de cette classe organe et enregistrés dans la BNPV avec l'anastrozole comme suspect, il s'agissait dans les deux-tiers des cas de leucémies. L'analyse de ces cas a montré la présence de plusieurs facteurs confondants, tels que des antécédents d'hémopathie, de traitement par radiothérapie et/ou de traitement par anthracyclines.

Par ailleurs, les risques de cancer colo-rectal et pulmonaire, discutés dans le dernier Rapport Périodique de Sécurité (PSUR) sont pas identifiés dans la BNPV : aucun cas n'est enregistré.

En conséquence, nous ne retenons donc pas de signal pour le risque tumoral.

-Le risque auto-immun fait l'objet d'une discussion depuis le précédent PSUR couvrant la période 2009-2012. Cette présente enquête a permis de retenir 4 cas de maladie auto-immune : 2 cas de lupus/syndrome lupique, 1 cas de polyarthrite rhumatoïde et 1 cas de syndrome de Gougerot-Sjögren. Ce risque reste en débat dans la littérature. Dans ce contexte, une surveillance attentive des maladies auto-immune doit être poursuivie.

-Le risque neuro-psycho-cognitif est représenté dans la BNPV par les troubles cognitifs et dépressifs, ainsi que les « vertiges/sensations d'étourdissement », en faible nombre. L'hypothèse bénéfique des œstrogènes sur la fonction cérébrale est largement développée dans la littérature, avec des résultats qui restent pourtant conflictuels en ce qui concerne le traitement anti-aromatase. Dans ce contexte, nous ne retenons pas de signal en rapport avec ce risque.

-Dans la BNPV, le risque musculo-squelettique est le risque le plus fréquent avec le risque cutané. Les arthralgies/raideurs articulaires/arthrites ainsi que les douleurs musculaires/faiblesses musculaires représentent environ 90% des cas enregistrés dans la BNPV. Les « tendinites » et « ténosynovites », effets non listés et au nombre de 9 dans la BNPV, sont discutées dans le dernier PSUR, mais finalement non retenues comme un signal. Dans la littérature, les tendinopathies/ténosynovites sont citées parmi les symptômes musculo-squelettiques associés aux anti-aromatases.

4. Conclusion

-Absence de nouveau signal sur les risques étudiés dans cette enquête.

-Poursuite de la surveillance du risque auto-immun, en particulier du risque de lupus érythémateux cutané subaigu dans le cadre des PSUR.

-Au risque musculo-squelettique, actuellement représenté par les arthralgies/raideurs articulaires/arthrites et myalgies/faiblesses musculaires dans le RCP, pourraient être ajoutées les tendinopathies.

-La fréquence des troubles musculo-squelettiques et leur sévérité chez un certain nombre de patientes est un risque préoccupant puisqu'il peut conduire à une inobservance thérapeutique. Une information médicale adaptée des femmes débutant un traitement par anastrozole pourrait être formalisée.

Il a été décidé de :

- envoyer un commentaire à l'occasion du PSUR du 12/02/2018 afin d'alerter sur les troubles tendineux (tendinites et tenosynovites).
- proposer un suivi national de pharmacovigilance, en remplacement de l'enquête de pharmacovigilance, car aucun signal d'intérêt n'a été identifié en dehors des troubles tendineux.

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

Nom du dossier		Point sur l'enquête Tocilizumab ROACTEMRA®
Dossiers Produits – Substances (National)		
Direction en charge du dossier	Direction CARDIO	
CRPV en charge du dossier	CRPV de Clermont-Ferrand	
Références documentaires		
Rapport et présentation du CRPV de Clermont-Ferrand		
Point sur l'enquête Tocilizumab ROACTEMRA®		
1- Introduction		
Nom commercial	Roactemra® 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion Roactemra® 162mg/0,9 ml solution injectable en seringue préremplie	
DCI	Tocilizumab	
Forme pharmaceutique et dosage	Voie IV : solution à diluer pour perfusion contenant 20 mg/ml dans des flacons de 4ml (80 mg), 10 ml (200 mg) et 20 ml (400 mg). Voie SC : seringue préremplie contenant 162 mg de tocilizumab dans 0,9 ml.	
Classe pharmacologique	Immunosuppresseur Anticorps monoclonal recombinant humanisé anti-IL6	
Indication(s)	<i>Voie IV et voie SC</i> En association au méthotrexate (MTX), traitement de la : <ul style="list-style-type: none"> • Polyarthrite rhumatoïde (PR) active, sévère et évolutive chez les patients adultes non précédemment traités par MTX. • PR active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) ou par un ou plusieurs anti-TNF. Chez ces patients, Roactemra® peut être utilisé en monothérapie en cas	

	<p>d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée.</p> <p>Il a été montré que Roactemra®, en association avec le MTX, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.</p> <p><i>Voie IV uniquement</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) active chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes systémiques. Roactemra® peut être utilisé en monothérapie (en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement par MTX est inadapté) ou en association au MTX. • Traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp : facteur rhumatoïde positif ou négatif et oligoarthritis étendue) en association au MTX chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par MTX. Roactemra® peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée.
Condition de prescription et de délivrance (France)	<p><i>Voie IV</i> : Usage hospitalier . Réservé aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne ou en pédiatrie.</p> <p><i>Voie SC</i> : Prescription initiale hospitalière annuelle . Réservé aux spécialistes en rhumatologie ou en médecine interne</p>
Procédure d'enregistrement	AMM européenne Procédure centralisée
Titulaire d'AMM / Exploitant	Roche Registration Limited
Date d'obtention de l'AMM	Voie IV : PR : 16/01/2009 ; AJIs : 01/08/2011 ; AJIp : 30/05/2013 Voie SC : PR : 23/04/2014
Date de commercialisation en France	Voie IV : 17/12/2009 Voie SC : 04/05/2015

2- Présentation du suivi

Le suivi national est ouvert depuis 7 ans et demi. Cette 3^{ème} présentation couvre une période de 18 mois (01/01/2016 - 30/06/2017). Sur cette période, le suivi national a retenu 393 notifications comportant 436 effets indésirables (44% de cas graves). Les risques importants et potentiels identifiés suivis dans le cadre du Plan de Gestion des Risques Européen (PGR) sont décrits dans le tableau ci-dessous.

Risques importants identifiés
Infections (adulte et pédiatrie)
Réactions d'hypersensibilité sévères (adulte et pédiatrie)
Diverticulites et complications (dont perforations gastro-intestinales) (adulte uniquement)
Neutropénies (adulte et pédiatrie)
Risques potentiels
Thrombopénies - risque hémorragique (adulte uniquement)
Augmentation des transaminases et de la bilirubine - risque d'hépatotoxicité (adulte uniquement)
Augmentation des paramètres lipidiques ; Evènements cardio ou cérébrovasculaires (adulte uniquement)
Affections malignes (adulte et pédiatrie)
Affections démyélinisantes (adulte uniquement)
Immunogénicité (adulte et pédiatrie)
Restauration de l'activité du CYP450 (adulte et pédiatrie)
Développement squelettique (pédiatrie uniquement)

Le profil de sécurité est similaire à celui présenté dans le suivi précédent, dominé par les SOC (system organ class du dictionnaire MedDRA) (1) « Troubles généraux et anomalies au site d'administration » correspondant pour l'essentiel à des réactions liées à l'administration mais de façon plus ponctuelle à des inefficacités médicamenteuses, (2) « Infections et infestations », (3) « Affections de la peau et du tissu sous-cutané » et (4) « Affections hématologiques et du système lymphatique » (au total, ces SOC regroupent plus de 56% des effets indésirables (EI)). La très grande majorité des EI est listée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

Concernant les risques surveillés par le PGR, sont dénombrés dans cette période (01/01/2016 au 30/06/2017) et durant la totalité du suivi (17/12/2009 au 30/06/2017) : 46 cas d'infections graves (212 cas cumulés), 7 cas de chocs anaphylactiques (16 cas cumulés), 9 cas de diverticulites et perforations diverticulaires (45 cas cumulés), 35 cas de neutropénies (89 cas cumulés), 10 cas de thrombopénies non associés à une hémorragie (44 cas cumulés non associés à une hémorragie), 12 cas d'élévations des transaminases ou de la bilirubine (68 cas cumulés), 33 cas d'affections malignes (71 cas cumulés). La fréquence de notification de ces effets est inférieure ou similaire à celle retrouvée dans les données cumulées du dernier PSUR et ces risques sont bien décrits dans le RCP. Le profil de sécurité dans la population pédiatrique est difficilement évaluable dans ce suivi national compte tenu des effectifs faibles attendus dans cette population cible.

Cependant, des EI non mentionnés dans le RCP ont été identifiés. Certains ont déjà fait l'objet de signaux de sécurité et n'ont pas été validés par le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) tels que les mélanomes et les pancréatites. Certains font l'objet de suivi régulier par la firme tels que les syndromes d'activation macrophagique, les psoriasis, les accidents cardiovasculaires, les affections démyélinisantes, les pneumopathies interstitielles et les tumeurs/lymphomes qui ne sont à ce jour pas validés (en accord avec les données actuelles de la littérature pour les accidents cardiovasculaires, les pneumopathies interstitielles et les tumeurs). Les uvéites sont suivies spécifiquement dans le cadre d'un registre pédiatrique (WA29358). La détection automatisée des signaux dans la base de la firme a retrouvé un signal pour les hypofibrinogénémiés et embolies pulmonaires mais ceci n'a pas été confirmé. A noter que le suivi régulier du risque d'hépatotoxicité n'a pas donné lieu à une modification du RCP.

D'autres effets inattendus ont été retrouvés dans ce suivi et pourraient donner lieu à un commentaire à l'occasion du prochain Rapport Périodique de Sécurité (PSUR) :

- Les vascularites : 2 cas avec réintroduction positive ont été rapportés durant le suivi ;
- Les inefficacités lors du passage de la voie IV à la voie SC : 20 cas dont 16 lors du passage de la voie IV vers la voie SC avec pour 4 patients une efficacité retrouvée lors du retour à la voie IV ;

- deux cas de détérioration aiguë de la fonction rénale (6 depuis le début du suivi). Les cas sont peu documentés dans ce suivi cependant le nombre important de notifications retrouvées dans le PSUR en fait un point d'intérêt.

Concernant la survenue de 4 cas d'alopécie et de 2 cas d'aggravation d'acné avec réintroduction positive retrouvés dans ce suivi mais compte tenu d'un nombre important de cas dans le dernier PSUR, l'opportunité d'un commentaire sera discutée à la lecture du prochain PSUR.

Les syndromes DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) et Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) seront également à suivre. En effet, 2 cas de DRESS sont en cours d'investigation et 2 cas de SLA ont été retrouvés mais hors de la période de suivi.

Le profil de sécurité retrouvé dans ce suivi correspond globalement au profil attendu. Le rapporteur constate une baisse de la notification (effets indésirables et effets indésirables graves) par rapport au précédent rapport. Le Rapporteur propose un arrêt du suivi national.

3- Discussion

Un membre du CTPV soulève la question de l'évaluation des interactions médicamenteuses (IAM) impliquant l'inhibition IL-6/PgP et cytochrome P450. Il fait référence à une IAM entre le dabigatran et Roactemra® qui a conduit au décès de la patiente suite à une thrombose de l'artère mésentérique¹. Cette IAM a fait l'objet d'une publication qui sera transmise à la DP et renvoyée au Rapporteur.

Le Rapporteur indique que durant la période de ce suivi, seules des interactions pharmacodynamiques ont été retrouvées. Le membre du CTPV insiste sur la difficulté d'identifier les cas car ils ne sont pas déclarés. Le cas ayant conduit à la publication mentionnée précédemment était issu des essais cliniques et avait été considéré comme non relié par le clinicien investigateur. La Direction Produit regardera en collaboration avec le Rapporteur si des données complémentaires existent sur cette interaction. Un autre membre du CTPV souligne l'importance d'investiguer cette interaction car l'extension d'indication de Roactemra® dans la Maladie de Horton va conduire à l'augmentation de l'exposition chez des patients à risque.

Un membre du CTPV demande si l'évolution des cas de vascularite a été documentée. Le Rapporteur confirme que pour au moins 1 des cas, le patient a récupéré à distance de l'arrêt de Roactemra®.

4- Vote

L'avis concernant l'arrêt du suivi national a été rendu à l'unanimité.

1 Clarivet B, Robin P, Pers YM, Ferreira R, Lebrun J, Jorgensen C, et al. Tocilizumab and mesenteric arterial thrombosis: drug-drug interaction with anticoagulants metabolized by CYP 450 and/or by P-glycoprotein. Eur J Clin Pharmacol. 2016 Nov; 72(11):1413-4.

Nom du dossier	Suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de sofosbuvir et daclatasvir
Direction en charge du dossier	Direction INHEP
CRPV en charge du dossier	Rouen
Références documentaires	
Rapport et présentation du CRPV de Rouen	

Suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de sofosbuvir et daclatasvir

1 – Introduction

Nom commercial	SOVALDI®	HARVONI®	EPCLUSA®	DAKLINZA®
DCI	sofosbuvir	Sofosbuvir/ ledipasvir	sofosbuvir / velpatasvir	daclatasvir
Forme pharmaceutique	Comprimés pelliculés 400mg	Comprimés pelliculés 400mg/90mg	Comprimés pelliculés 400mg/100mg	Comprimés pelliculés 30mg ou 60mg
Classe pharmacologique	Inhibiteur de polymérase NS5B	Inhibiteur de polymérase NS5B/ Inhibiteur de protéine	Inhibiteur de polymérase NS5B/ Inhibiteur de protéine NS5A	Inhibiteur de protéine NS5A
Procédure d'enregistrement / PRAC Rapporteur	Centralisée Royaume-Uni	Centralisée Portugal	Centralisée Portugal	Centralisée Portugal
Titulaire de l'AMM	Gilead Sciences International Ltd	Gilead Sciences International Ltd	Gilead Sciences International Ltd	Bristol-Myers-Squibb Pharma
Date obtention AMM	16/01/2014	17/11/2014	06/07/2016	22/08/2014

SOVALDI®, HARVONI®, EPCLUSA® et DAKLINZA® sont des antiviraux d'action directe (AAD) indiqués dans le traitement de l'hépatite C chronique. HARVONI® et EPCLUSA® sont des associations fixes de deux AAD. SOVALDI® et DAKLINZA® doivent être utilisés en association d'autres médicaments.

La notification de cas d'arythmies cardiaques ainsi que de cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez des patients traités par SOVALDI® avec ou sans DAKLINZA® ont conduit le Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) du 10 février 2015 à demander l'ouverture d'un suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de sofosbuvir et de daclatasvir.

Deux bilans à six mois et à 18 mois après l'ouverture du suivi ont déjà été présentés au CTPV respectivement le 15 décembre 2015 et le 8 décembre 2016. Ce troisième bilan a pour objectif de faire le point sur les données de pharmacovigilance 2 ans et demi après l'ouverture du suivi.

Pour rappel, à la demande du CTPV du 8 décembre 2016, les professionnels de santé et les patients ont été sensibilisés sur les différents signaux mis en évidence dans le cadre du suivi national (notamment sur les cas d'arythmies avec sofosbuvir en dehors de l'association avec amiodarone, HTAP et insuffisance cardiaque) *via* la diffusion d'un point d'information par l'ANSM le 14 décembre 2016.

Au niveau européen, depuis le précédent CTPV, une précaution d'emploi a été introduite dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des antiviraux concernant l'interaction avec les AntiVitamines-K ainsi que sur le risque de réactivation de l'hépatite B. Par ailleurs,

l'effet indésirable « angioedème » a été ajouté au RCP de HARVONI®. L'analyse des revues cumulatives sur les signaux qui avaient interpellé le CTPV (notamment insuffisance cardiaque, HTAP, hypertension, troubles glycémiques) n'a pas conduit le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance PRAC à ce stade à modifier les RCP. La vigilance est toutefois maintenue sur les cas d'HTAP et d'insuffisance cardiaque.

2 – Méthode

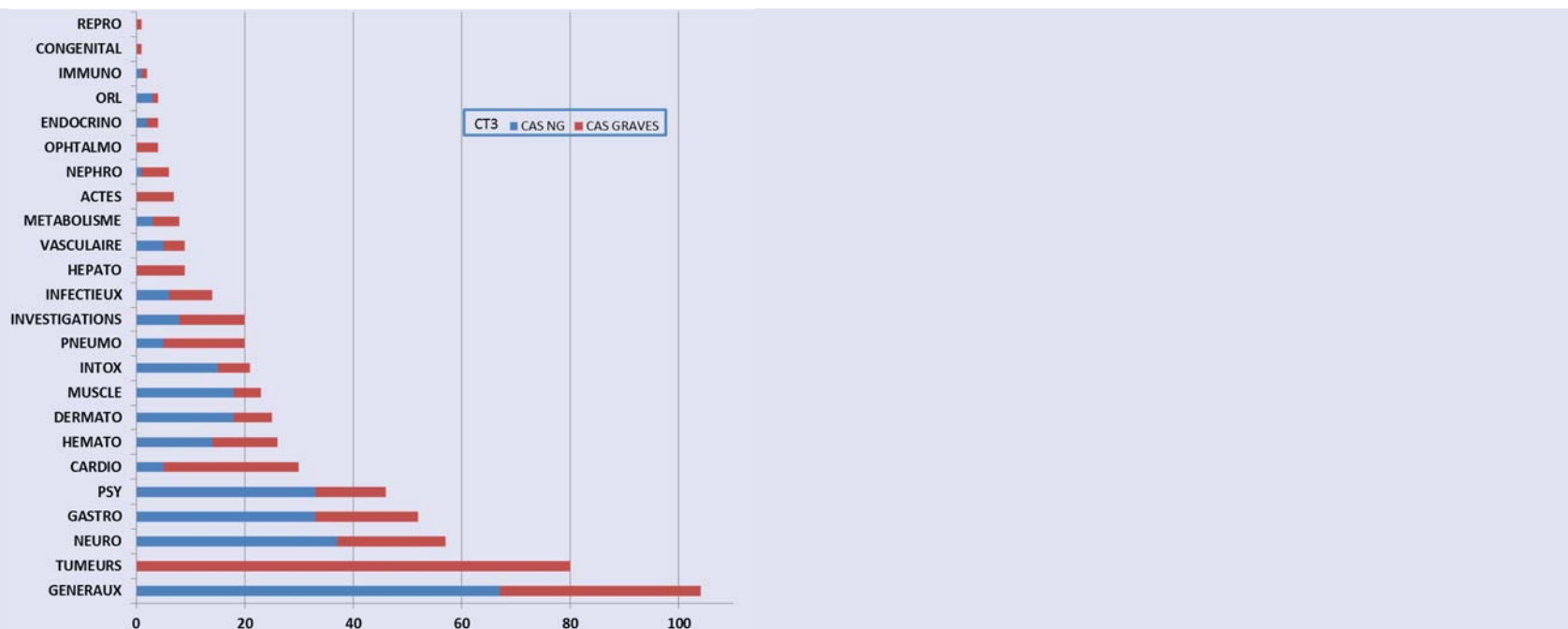
Pour ce troisième bilan, l'analyse a porté sur l'ensemble des cas notifiés dans la base nationale de Pharmacovigilance (BNPV) du 16 octobre 2016 au 31 août 2017, les cas rapportés au laboratoire du 1^{er} septembre 2016 au 31 août 2017 ainsi que les derniers rapports périodiques de pharmacovigilance pour ces quatre spécialités. Une analyse de la littérature a également été réalisée.

3 – Résultats

Au total, 549 cas impliquant le sofosbuvir ont été analysés. Après exclusion des inefficacités et échecs thérapeutiques (pour lesquels il a été montré que le taux de notification restait conforme à l'attendu et que ces notifications ne constituaient pas en soi un signal), on dénombre pour la période de ce suivi un total de 355 cas dont 195 cas ayant au moins un critère de gravité pour un total de 663 effets indésirables dont 342 graves.

Une évolution fatale est rapportée dans 24 observations, dont douze sont survenues sur la période et 6 sont des cas rétrospectifs. Dans 6 autres cas, ni la date de traitement, ni la date de survenue de décès ne sont précisées. La cause du décès la plus fréquemment rapportée est une progression tumorale dans 6 cas. La cause n'est pas précisée dans 5 cas.

La répartition des effets indésirables, hors inefficacité, par classe organe est résumée dans la figure ci-après :



4- Discussion

Il n'y a pas sur cette période de suivi de nouveau signal de sécurité émanant des cas analysés. Une diminution de l'incidence des notifications est constatée pour les cas graves et les cas d'intérêt. Cette tendance à la diminution peut s'expliquer par la modification du profil des patients traités sur la période avec l'élargissement de l'accès aux AAD à des patients à un stade moins avancé et ayant donc moins de comorbidités hépatiques et/ou cardiovasculaires. Cette tendance reste à confirmer.

Sept nouveaux cas d'HTAP ont été notifiés sur la période, mais ces cas sont moins probants que les précédents avec pour 4 d'entre eux des délais beaucoup plus longs que ce qui était précédemment décrit et impliquant toujours des patients ayant un ou plusieurs facteurs de risque d'HTAP. De plus, il n'y a pas eu à ce jour de cas d'HTAP signalé pour des traitements reçus sur l'année 2017, ni de cas avec EPCLUSA® dont l'exposition augmente fortement depuis sa mise sur le marché au détriment de HARVONI® et de SOVALDI®, de moins en moins utilisés.

Des cas de troubles de la conduction sont décrits, mais la typologie est moins typique que précédemment et avec un taux de notification en diminution qui reste à confirmer.

Des hépatocarcinomes (HCC) *de novo* et des récives de HCC sont également rapportés. A noter que ces signaux sont actuellement traités au niveau européen : à la suite d'un arbitrage concernant l'ensemble des AAD finalisé en décembre 2016, le PRAC a demandé à ce que des études spécifiques soient conduites pour mieux investiguer ce risque.

Parmi les cas d'intérêt, on note notamment :

- de nouveaux cas de lymphome, classiquement favorisés par l'affection chronique à VHC mais ici chez des patients dont la charge virale était indétectable au moment du diagnostic.
- Dans la littérature, une nouvelle publication de colite apparue en cours de traitement par DAA qui nécessiterait d'analyser plus spécifiquement ce type d'effets.
- Parmi les cas publiés, un cas de syndrome de Steven-Johnson avec réintroduction positive du sofosbuvir qui justifierait une mention dans le RCP.

5 – Conclusions et propositions du rapporteur

Le Rapporteur propose :

- 1- de poursuivre la surveillance des traitements à base de sofosbuvir
- 2- de clôturer le suivi national de pharmacovigilance pour la spécialité DAKLINZA® dans la mesure où l'exposition à ce produit est en forte baisse et que les cas avec daclatasvir (toujours utilisé en association avec sofosbuvir) sont retrouvés *via* le suivi pour SOVALDI®
- 3- de poursuivre la surveillance des atteintes cardiaques et des cas d'HTAP. A noter sur ce point que des discussions sont en cours sur la possibilité d'un travail collaboratif entre le pôle pharmacoépidémiologie de l'ANSM et l'ANRS sur la base de l'assurance maladie (SNIIRAM) pour évaluer les signaux de sécurité avec les AAD
- 4- Demander un point au laboratoire sur les colites
- 5- Mettre à jour la description des effets indésirables cutanés dans le RCP des spécialités à base de sofosbuvir en mentionnant le risque de syndrome de Steven-Johnson pour lequel un cas avec réintroduction positive a été décrit dans la littérature.

6– Discussion et conclusions du Comité technique de pharmacovigilance

Les membres du CTPV ont approuvé à l'unanimité l'ensemble des propositions du Rapporteur.

La Direction Produit a signalé qu'une nouvelle spécialité à base de sofosbuvir [VOSEVI® (association fixe de sofosbuvir, velpatasvir et voxilaprevir)] va être mise prochainement sur le marché par les laboratoires GILEAD, et a demandé à ce que cette spécialité soit incluse dans le suivi national de pharmacovigilance, ce qui a été accepté.

Le CTPV a également souhaité que le projet d'étude sur la base du SNIIRAM soit présenté aux membres du CTPV, dès lors qu'il serait élaboré.

Nom du dossier	Enquête de pharmacovigilance sur les préparations coliques
COLOPEG®, KLEANPREP®, MOVIPREP®, BIOPEG®, FORTTRANS®, COLOKIT®, RECHOLAN® (ex- FLEETPHOSPHOSODA®), NORMACOL® lavement, PREPACOL®, XPREP®, IZINOVA®, CITRAFLEET®, PICOPREP®	

Direction en charge du dossier	Direction INFHEP
CRPV en charge du dossier	CRPV de Toulouse, CRPV de Tours, CRPV de Dijon
Références documentaires	
Rapports et présentations des CRPVs	
Enquête de pharmacovigilance sur les préparations coliques	

Spécialités	DCI	Année de commercialisation	AMM
COLOPEG®, poudre pour solution buvable	Macrogol 3350	2014	Nationale
KLEANPREP®, poudre pour solution buvable		2016	Nationale
MOVIPREP®, poudre pour solution buvable	Macrogol 3350 + Acide ascorbique	2012	Reconnaissance mutuelle (UK rapporteur)
BIOPEG®, solution buvable	Macrogol 4000	1989	Nationale
FORTTRANS®, poudre pour solution buvable		2012	Nationale
COLOKIT®, comprimé	Phosphate monosodique et disodique	2010	Nationale
RECHOLAN® (ex FLEETPHOSPHOSODA®)		1999	Reconnaissance mutuelle (UK rapporteur)
NORMACOL® lavement		1972	Nationale
PREPACOL®	Phosphate monosodique et disodique + Bisacodyl	1983	Nationale

XPREP®	séné	1981	Nationale
IZINOVA®	sulfate de sodium, de magnésium, de potassium	2015	Décentralisée (France rapporteur)
CITRAFLEET®	picosulfate de sodium, oxyde de magnésium, acide citrique	2010	Reconnaissance mutuelle (UK rapporteur)
PICOPREP®		2011	Reconnaissance mutuelle (anciennement UK rapporteur – DK rapporteur depuis le 02/02/2018)

1- Introduction

Lors du Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) du 19 janvier 2016, il a été décidé de mettre en place une enquête de pharmacovigilance concernant le profil de sécurité de l'ensemble des préparations coliques sur la base des éléments suivants :

- présentation du deuxième rapport du suivi national de COLOKIT® (initié le 16 décembre 2010), qui mettait en évidence des effets indésirables rénaux graves et potentiellement évitables, le risque éventuel de colites évoqué dans le premier rapport restant à préciser ;
- présentation au CTPV d'octobre 2015 d'un cas marquant d'insuffisance rénale aiguë sous FLEETPHOSPHOSODA dans un contexte de mésusage.

Cette enquête a pour but de décrire le profil de d'effets indésirables de ces spécialités, en particulier les troubles digestifs, rénaux, hydro-électrolytiques, cutanés et le mésusage, et d'analyser les cas d'erreurs médicamenteuses avec ou sans effet indésirable.

2- Méthode

Trois CRPV rapporteurs ont été chargés de l'enquête. Pour chacune de ces 13 spécialités, les données analysées sont constituées de :

- Cas laboratoire et cas issus de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) graves et non graves d'effets indésirables
- Cas marquants envoyés par les CRPV au CTPV
- Cas d'erreurs médicamenteuses notifiées aux laboratoires et au guichet des erreurs médicamenteuses de l'ANSM
- Derniers rapports périodiques de sécurité (PSUR)
- Plans de Gestion des Risques le cas échéant
- Revue de la littérature

- Chiffres de vente/ données d'exposition
- Date de point : 31/12/2016

3- Résultats

Spécialités	Nb de cas	Cas décès	% cas graves	Taux de notification (/100 000 patients)	Taux de notification cas graves (/100 000 patients)
COLOPEG®	248	16	66,5	0,2	0,13
KLEANPREP®	158	5	41	1,8	0,75
MOVIPREP®	121	0	28	6,9	1,95
BIOPEG®	9	1	11	-	-
FORTTRANS®	109	2	37	9,2	3,4
COLOKIT®	244	0	29	42,9	12,5
RECHOLAN®	209	12	39	4,7	2,3
NORMACOL® LAVEMENT	182	12	54	0,17 à 0,33 <i>Selon indication</i>	0,091 à 0,18 <i>Selon indication</i>
PREPACOL®	32	0	38	2,1	0,4
XPREP®	34	1	44	3,0	1,0
IZINOVA®	44	0	25	22,9	5,7
CITRAFLEET®	151	2	42	8,4	3,6
PICOPREP®	46	1	61	8,7	3,6

Les résultats par produit ont été présentés lors du CTPV par les CRPVs.

4- Conclusion et propositions des rapporteurs

Les conclusions et propositions des rapporteurs ont été discutées et adoptées lors du CTPV (voir paragraphe ci-dessous).

5- Discussion et conclusion du Comité Technique de Pharmacovigilance

L'ANSM approuve les conclusions et propositions des CRPVs.

La proposition d'inscrire sur liste I l'ensemble des préparations coliques par voie orale qui ne le seraient pas, à savoir COLOPEG®, KLEANPREP®, MOVIPREP®, FORTTRANS®, RECHOLAN®, PREPACOL®, XPREP® et CITRAFLEET®, est votée à l'unanimité. BIOPEG® n'est pas concerné par cette inscription car il n'est plus commercialisé depuis 2015.

Cette proposition est basée sur le fait que l'indication des préparations coliques ne relève pas de la prescription médicale facultative, et par souci d'harmonisation, concerne toutes les préparations coliques par voie orale.

A noter, qu'un seul cas d'abus de préparations coliques à visée amaigrissantes a été rapporté (avec plusieurs préparations coliques).

Il est voté à l'unanimité la proposition de diffusion d'une lettre à destination des médecins et pharmaciens dont l'objectif est de rappeler l'indication, les contre-indications, le schéma d'administration et les facteurs de risque en lien avec les pathologies cardiaques, rénales et métaboliques, plus fortes pourvoyeuses de morbi-mortalité. La liste exacte des médecins destinataires reste à définir, mais ne sera pas limitée aux gastro-entérologues.

Prenant en compte que le prescripteur remet au patient une fiche d'information avant la réalisation d'une coloscopie, le CTPV n'émet pas de recommandation concernant la nécessité d'harmoniser les modalités d'hydratation dans la notice.

Il est voté à l'unanimité la proposition d'ajout dans la rubrique 4.4 du Résumé des Caractéristiques du Produit « Mises en garde et précautions d'emploi » d'une information concernant les patients à risque de troubles hydro-électrolytiques si celle-ci est jugée insuffisante.

En plus des précédentes propositions globales, les propositions suivantes par spécialités ont été adoptées par le CTPV :

MACROGOLS : pas de modification de RCP demandée

PHOSPHATES :

COLOKIT® :

- Ajout en 4.4 « Mises en garde et précautions d'emploi » : risque d'insuffisance rénale précoce ou retardée et parfois irréversible.
- Poursuite du suivi national sur les colites

RECHOLAN® :

- Ajout en 4.8 « Effets indésirables » : « hyponatrémie éventuellement compliquée de troubles neurologiques à type de confusion ou de convulsions »

PREPACOL®

- Ajout en 4.3 « Contre-indications » : « PREPACOL® ne doit pas être utilisé avec d'autres laxatifs contenant du phosphate de sodium ».
- Ajout en 4.8 « Effets indésirables » : « perte de conscience », « malaise », « asthénie »

NORMACOL® lavement :

- Demande de modification du nom commercial, trop proche de la spécialité NORMACOL® (sterculia) et responsable d'erreurs médicamenteuses
- Ajout en 4.3 « Contre-indications » : « NORMACOL LAVEMENT® ne doit pas être utilisé avec d'autres laxatifs contenant du phosphate de sodium »
- Ajout en 4.8 « Effets indésirables » : « hypokaliémie »

AUTRES:**CITRAFLEET® :**

- Ajout en 4.8 « Effets indésirables » : « hypokaliémie »
- Ajout en 4.4 « Mises en garde et précautions d'emploi » : « risque potentiel d'atteinte rénale »
- Poursuivre surveillance du risque potentiel d'atteinte rénale
- Suivi du risque de colite

PICOPREP® :

- Ajout en 4.8 « Effets indésirables » : « perte de connaissance », « malaise »
- Ajout en 4.4 « Mises en garde et précautions d'emploi » : « risque potentiel d'atteinte rénale »
- Suivi du risque de colite

IZINOVA® :

- Suivi ciblé sur colites et hémorragies coliques
- Poursuivre de la surveillance des troubles du rythme cardiaque

X-PREP® :

- Suivi ciblé sur colites ischémiques et atteinte hépatique

	Tour de table des cas marquants
Nom du dossier	
Direction en charge du dossier	Direction de la surveillance
Synthèse des avis émis par le comité technique de pharmacovigilance	
Cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) sous nivolumab (OPDIVO) : malgré les facteurs confondants un signal sera remonté au niveau européen afin de partager avec les autres états membres.	
Une DMI sera demandée au laboratoire pour demander l'ajout de l'effet indésirable "ulcération" dans le RCP de l'ENANTONE (leuproréline).	

