

CT012019023
Direction de la Surveillance
Mme Céline Mounier

Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012019023
Séance du mardi 26 mars 2019 de 09h30 à 15h00 en salle 1 & 2

Nom des participants	CRPV	Présent
Valérie GRAS	Amiens	X
Laurence LAGARCE	Angers	X
Marie-Blanche VALNET-RABIER	Besançon	X
Ghada MIREMONT SALAME	Bordeaux	X
Loyal EL ARIDI	Brest	X
Sophie FEDRIZZI	Caen	X
Joachim ALEXANDRE	Caen	X
Chouki CHENAF	Clermont-Ferrand	X
Michel MALLARET	Grenoble	X
Sophie GAUTIER	Lille	X
Marie-Laure LAROCHE	Limoges	X
Judith COTTIN	Lyon	X
Joëlle MICALLEF	Marseille	X
Jean-Luc FAILLIE	Montpellier	X
Mélissa YELEHE-OKOUMA	Nancy	X
Gwenaëlle VEYRAC	Nantes	X
Milou-Daniel DRICI	Nice	X
Christine LE BELLER	Paris HEGP	X
Samy BABAI	Paris Henri Mondor	X
Thomas SCHIESTEL	Paris Fernand Widal	X
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Paris Pitié Salpêtrière	X
Joëlle MICHOT	Paris Saint-Antoine	X
Laurent CHOUCHANA	Paris Cochin - Port Royal	X
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Poitiers /Présidente du CTPV	X
Marion ALLOUCHERY	Poitiers	X
Thierry TRENQUE	Reims	X
Lucie-Marie SCAILTEUX	Rennes	X
Nathalie GUILLEMANT-MASSY	Rouen	X
Marie-Noëlle BEYENS	Saint Etienne	X
Martine TEBACHER-ALT	Strasbourg	X
Margaux LAFAURIE	Toulouse	X
Haleh BAGHERI	Toulouse	X
Jean-Louis MONTASTRUC	Toulouse	(Tél) X
Annie-Pierre JONVILLE BERA	Tours	X

Nom des participants	Statut	Présent
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE		
Céline MOUNIER	Directrice	X
Pôle Pilotage		
Anne-Charlotte THERY	Cheffe de pôle	X
Baptiste JACQUOT	Evaluateur	X
Emilie ALLIEZ	Evaluateur	X
Christine LAGUIDE	Attachée pilotage des réseaux	X
Pôle Sécurisation		
Claire FERARD	Cheffe de pôle	X
Véronique TONNAY	Evaluateur	X
Mouna ABANE	Evaluateur	X
Malak ABOU-TAAM	Evaluateur	X
Annabelle PAGE	Evaluateur	X
Anne-Sophie MARIE	Stagiaire	X
Pôle Gestion du signal		
Mehdi BENKEBIL	Chef de Pôle	X
Irène BIDAULT	Evaluateur	X
Souraya MOHAMED-SOULE	Evaluateur	X
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, TRANSPLANTATION, NEPHROLOGIE, DES PRODUITS DE THERAPIE CELLULAIRE, TISSUS ET PRODUITS SANGUINS LABILES		
Gaëlle GUYADER	Directrice adjointe	X
Pôle des produits en hématologie et néphrologie		
Peggy CHOCARNE	Cheffe de Pôle	X
Violaine VERMILLARD	Evaluateur	X
Nadia ACHAB	Evaluateur	X
Pôle des produits en oncologie solide		
Emilie PATRAS DE CAMPAIGNO	Evaluateur	X
Faustine VIDIL	Evaluateur	X
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANESTHESIE, ANTALGIE, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS, PSYCHOTROPES ET MEDICAMENTS DES ADDICTIONS		
Philippe VELA	Directeur	X
Pôle antalgie, anti-inflammatoires non stéroïdiens, ophtalmologie et médicaments de l'addiction au tabac		
Sylvain GUEHOT	Chef de pôle	X
Sylvain PERRIOT	Evaluateur	X
Florent ARINAL	Evaluateur	X
Sylvie KANDAS	Stagiaire	X
Clara POUPARDIN	Stagiaire	X
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, RHUMATOLOGIE, STOMATOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, UROLOGIE, GYNECOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, ALLERGOLOGIE		
Céline DRUET	Directrice adjointe	X
Pôle cardiovasculaire, thrombose, métabolisme, rhumatologie, stomatologie		
Françoise GOEBEL	Evaluateur	X
Pôle endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie		
Isabelle YOLDJIAN	Cheffe de pôle	X
Aude LE-MONNIER	Evaluateur	X
DIRECTION DES VACCINS, DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROENTEROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, DE THERAPIE GENIQUE ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES		
Pôle hépato-gastro-entérologie, dermatologie, maladies métaboliques rares, solutés de perfusion, nutrition parentérale et antidotes		
Nathalie DUMARCET	Cheffe de pôle	X

Nom des participants	Statut	Présent
Samuel CROMMELYNCK	Evaluateur	X
CENTRE D'APPUI AUX SITUATIONS D'URGENCES, AUX ALERTES SANITAIRES ET A LA GESTION DES RISQUES		
Christelle DESITTER	Evaluateur	X
Sarah MALBURET-TESTORI	Evaluateur	X
DIRECTION DE LA COMMUNICATION ET DE L'INFORMATION		
Alessandro EVOLA	Evaluateur	X

Sujets abordés	Avis EU nécessaire avant publication	
<p>1. Introduction</p> <p>Déclaration des conflits d'intérêts Adoption du compte rendu du CTPV du mois de décembre</p>	Pour adoption	
<p>2. Dossiers Produits – Substances</p> <p>2.1 Enquête nationale de pharmacovigilance de la spécialité TECENTRIQ® (Atézolizumab)</p> <p>2.2 Enquête nationale de pharmacovigilance sur le profil de sécurité des spécialités à base de docétaxel et paclitaxel</p> <p>2.3 Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux infections bactériennes graves rapportées avec l'ibuprofène ou le kétoprofène</p> <p>2.1 Suivis nationaux de pharmacovigilance des spécialités ERIVEDGE® (vismodégib) et ODOMZO® (sonidégib)</p> <p>2.4 Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux effets indésirables survenus avec des décongestionnants oraux et nasaux</p> <p>2.5 Suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de tétrabénazine</p>	Pour avis	non

Déroulement de la séance	
Déclaration des conflits d'intérêts	
Direction en charge du dossier	Direction de la Surveillance
Horaire de passage	9h30 à 9h45
Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été déclarée ni retenue au cours de la séance du Comité technique de pharmacovigilance du 26 mars 2019.	

Nom du dossier	Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité TECENTRIQ® (Atézolizumab)
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles
CRPV en charge du dossier	CRPV de Poitiers
Horaire de passage	9h45 – 10h10
Références documentaires : Rapport et présentation du CRPV	

1. Introduction

Présentations antérieures en CTPV	Présentation: 26/03/2019
Nom commercial	TECENTRIQ®
DCI	Atézolizumab
Excipient(s) à effet notoire	
Forme pharmaceutique et dosage	Solution à diluer pour perfusion, flacon de 1200 mg
Classe pharmacologique	Antinéoplasique, anticorps monoclonal ATC L01XC32
Indication(s)	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure à base de platine, ou considérés inéligibles au cisplatine et dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 \geq 5%. En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. Les patients avec mutations activatrices de l'EGFR ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir atézolizumab
Condition de prescription et de délivrance (France)	Délivrance hospitalière
Procédure d'enregistrement	Procédure centralisée Rapporteur : Portugal
Titulaire d'AMM / Exploitant	ROCHE
Date d'obtention de l'AMM Européenne	21/09/2017
Date de commercialisation en France	20/12/2017
Pays commercialisant la (les) spécialité(s)	France, USA, Koweït, Corée, Chili, Qatar, Kosovo, Ukraine, Liban, Inde, Nouvelle Zélande, Canada, Emirats Arabes Unis, Suisse, Israël, Salvador, Taïwan, Australie, Thaïlande, Arabie Saoudite, Paraguay, Argentine, République Dominicaine, Autriche, Belgique, Bulgarie, Croatie, Chypre, République Tchèque, Danemark, Estonie, Finlande, Allemagne, Grèce, Hongrie, Islande, Irlande, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Malte, Pays-Bas, Norvège, Pologne, Portugal, Roumanie, Slovaquie, Slovénie, Espagne, Suède, Royaume-Uni, Brésil, Cuba, Pérou, Géorgie, Oman, Russie, Japon, Hong Kong, Singapour, Panama, Costa Rica, Malaisie, Serbie, Honduras, Equateur, Jordanie, Egypte, Aruba, Macao, Guatemala, Maroc, Bolivie, Albanie, Turquie, Bosnie Herzégovine, Philippines, Pakistan, Macédoine, Turkménistan, Mexico, Monténégro, Curaçao, Vietnam, Nicaragua, Indonésie, Biélorussie

2. Contexte

L'atézolizumab a eu une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative en Septembre 2016 au 16/03/17. Puis une ATU de cohorte a été accordée en Mars 2017 par la commission d'évaluation initiale du bénéfice/risque dans le carcinome urothélial localement avancé/métastatique ayant reçu au moins deux lignes de traitement et ayant un score ECOG de 0 à 1 (après un refus le 19/01/17). Cette ATU de cohorte a été suspendue devant l'échec de l'étude IMvigor211.

Devant l'émergence d'effets indésirables (EI) conduisant au décès, une analyse des cas issus de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) a été confiée en juillet 2017 au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Poitiers. Compte-tenu des signaux identifiés (myocardite, insuffisance rénale et décès prématurés inexplicables) dans le 1^{er} rapport, le comité technique de pharmacovigilance (CTPV), en accord avec la direction produit, a décidé l'ouverture d'un suivi national le 14/11/2017. Ce 2^{ème} rapport (1^{er} rapport du suivi national) fait donc la synthèse des EI notifiés en France entre le 08/07/2017 et le 31/10/2018. Aucun cas marquant avec l'atézolizumab n'a été rapporté sur la période.

3. Matériels et méthode

3.1. Méthodologie de recherche dans la BNPV

L'extraction a été réalisée par l'ANSM selon les critères ci-dessous :

Critères sur les cas :

- origine des cas : CRPV
- version : dernière version approuvée
- critères de date : date de validation entre le 08/07/2017 et le 31/10/2018
- critères de gravité : cas graves et non graves

Critères sur les médicaments :

- Imputabilité OMS : suspect ou interaction
- Substance : ATEZOLIZUMAB

3.2. Données du laboratoire (fournies et utilisées)

Le laboratoire a transmis les données suivantes :

- *Line listing* et fiches *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS) des cas spontanés graves et non graves français saisis entre le 08/07/2017 et le 31/10/2018
- *Line listing* des cas internationaux graves et non graves issus de la notification spontanée et d'études non interventionnelles saisis entre le 08/07/2017 et le 31/10/2018
- Données d'exposition en nombre de flacons entre le 20/12/2017 et le 31/10/2018 (données antérieures au 20/12/2017 non disponibles)
- Rapports périodiques de sécurité (PSUR) 1, 2, 3, 4 et 5
- Plan de gestion des Risques (PGR) (dernière version)
- Rapport d'ATU nominative en date du 16/02/2018
- Variations de sécurité soumises aux autorités depuis le 21/09/2017

3.3. Méthode de recherche bibliographique

Une revue (non exhaustive) de la littérature a été réalisée sur PubMed avec pour mot Mesh « atezolizumab » (dernière actualisation au 28/02/2019).

3.4. Détection automatisée du signal

L'ANSM a réalisé une extraction de l'analyse automatisée de signaux dans la BNPV portant sur l'atézolizumab le 02/01/2019. La requête a été fournie au CRPV le 29/01/2019.

4. Résultats

4.1. Présentation générale des cas spontanés déclarés en France

Au total, 15 cas ont été rapportés aux CRPV entre le 08/07/2017 et le 31/10/2018. Le laboratoire ROCHE nous a fait parvenir 38 cas issus de la notification spontanée. Dix-sept cas ont été exclus (doublon BNPV (n=12), cas issus de la littérature (n=5)). Au final, 36 cas issus de la notification spontanée ont été analysés.

Les caractéristiques des 36 cas analysés sont : 52.8% d'hommes, âge médian de 62 ans [4-86], 16 cas graves (44.4%) dont 5 décès (13.9%).

L'indication est connue dans 32 cas (88,9%). Vingt patients (62,5%) étaient traités pour un cancer de la vessie, un patient (3,1%) pour un CBNPC. Huit patients bénéficiaient d'un traitement par l'atézolizumab dans le cadre d'un essai clinique pour un cancer de l'ovaire (n=3), CBNPC (n=3), un sarcome des tissus mous (n=2). Trois patients étaient traités hors AMM respectivement pour un mésothéliome en rechute après 3 lignes de traitement, un cancer de l'ovaire et une tumeur rhabdoïde tératoïde sans précisions.

4.2. Présentation des effets indésirables par système organe-classe (SOC)

Pour ces 36 cas, on décompte 78 EI (dont 28 graves (35,9%)). L'atézolizumab est seul suspect dans 31 cas (86,1%). Si l'on exclut le SOC « Lésions, intoxications et complications d'intervention », les EI cutanés, troubles généraux, endocriniens et gastro-intestinaux sont les plus rapportés. Trente-neuf pour cent des EI graves sont considérés comme « non rétabli/non résolu ».

4.3. Décès

La description détaillée des cas figure dans chacun des SOC correspondants :

Cause du décès
Choc septique
Décès sans précisions
Décès sans précisions
Décès sans précisions
Syndrome occlusif sur compression duodénale Doute sur une colite auto-immune

4.4. SOC « Lésions, intoxications et complications d'intervention »

Neuf cas non graves (25,0%) appartiennent au SOC « Lésions, intoxications et complications d'intervention ». Au total, 13 EI sont rapportés. La majorité des EI au sein de ce SOC relève du non-respect des conditions d'utilisation de l'atézolizumab définies par l'AMM (indications, stockage etc.). Aucun cas d'erreur de stockage ou d'utilisation hors AMM ne s'est accompagné d'EI.

4.5. SOC « Troubles généraux et anomalies au site d'administration »

Huit cas (22,2%) appartiennent au SOC « Troubles généraux et anomalies au site d'administration » dont 5 cas graves (62,5%) et 3 décès (37,5%). Au total, 10 EI ont été rapportés.

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

Huit cas (22,2%) appartiennent au SOC « Affections de la peau et du tissu sous-cutané » dont 2 cas graves (25,0%).

Au total, 11 EI sont rapportés.

- Exacerbation d'un psoriasis pré existant (n=1) : aggravation d'un psoriasis préexistant dès la 1^{ère} cure d'atézolizumab chez un patient entre 50 et 60 ans traité pour un cancer pulmonaire non à petites cellules. Poursuite de l'atézolizumab avec extension du psoriasis à chaque cure.

- Purpura (n=1) : purpura à J5 de la C2 d'atézolizumab chez un patient entre 80 et 90 ans traité pour un carcinome urothélial de la vessie métastatique en 2^{ème} ligne et sous rivaroxaban au long cours

4.7. SOC « Affections endocriniennes »

Six cas (16,7%) appartiennent au SOC « Affections endocriniennes » dont 3 cas graves (50,0%). Au total, 9 EI sont rapportés. L'ensemble des cas décrivent une dysthyroïdie en lien avec l'immunothérapie.

4.8. SOC « Affections gastro-intestinales »

Quatre cas (11,1%) appartiennent au SOC « Affections gastro-intestinales ». Au total, 9 EI sont rapportés. Un seul décès rapporté : décès d'une patiente entre 70 et 80 ans après 2 cures d'atézolizumab pour un carcinome urothélial métastatique en rechute. Contexte de syndrome occlusif sur compression duodénale, doute sur une colite auto-immune.

4.9. SOC « Affections hépatobiliaires »

Quatre cas (11,1%) appartiennent au SOC « Affections hépatobiliaires » dont 3 cas graves (75,0%). Au total, 4 EI ont été rapportés. Deux cas d'hépatites mixtes et un cas d'hépatite cytolytique sont décrits sur la période. L'évolution est favorable après arrêt de l'immunothérapie dans 3 cas et mise en place d'une corticothérapie dans 2 cas.

4.10. SOC « Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif »

Trois cas non graves (8,3%) appartiennent au SOC « Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif ». Au total, 4 EI sont rapportés. A noter le cas d'Arthrite de la main (n=1) avec une symptomatologie arthrosique plutôt qu'inflammatoire chez une patiente entre 80 et 90 ans après 5 cures d'atézolizumab pour un cancer de la vessie métastatique

4.11. SOC « Infections et infestations »

Deux cas graves (5,6%) appartiennent au SOC « Infections et infestations » dont 1 décès (50,0%). Au total, 2 EI sont rapportés. Un seul décès rapporté qui concernait un patient entre 70 et 80 ans sur choc septique le jour de la 1^{ère} cure d'atézolizumab pour un carcinome urothélial métastatique en 2^{ème} ligne.

4.12. SOC « Affections psychiatriques »

Deux cas (5,6%) appartiennent au SOC « Affections psychiatriques » dont 1 cas grave (50,0%). Au total, 2 EI sont rapportés. Un cas succinct d'agitation chez un enfant de moins 5 ans traité par atézolizumab pour un sarcome des tissus mous en rechute (essai clinique) et un cas d'une diminution de la libido et dysfonction érectile dans un contexte d'hypothyroïdie chez un patient (âge non précisé) traité pour un cancer de la vessie.

4.13. SOC « Affections du système immunitaire »

Deux cas (5,6%) appartiennent au SOC « Affections du système immunitaire » dont 1 cas grave (50,0%). Au total, 2 EI ont été rapportés. Deux cas de lupus ont été rapportés.

4.14. SOC « Affections du rein et des voies urinaires »

Un cas grave (2,8%) appartient au SOC « Affections du rein et des voies urinaires ». Il s'agit d'une insuffisance rénale aiguë à J12 de la C3 d'atézolizumab dans un contexte de pseudo-progression chez un patient entre 80 et 90 ans traité pour un carcinome urothélial de la vessie métastatique en 2^{ème} ligne (1^{er} ligne de traitement par gemcitabine et cisplatine).

4.15. SOC « Affections du système nerveux »

Un cas grave (2,8%) appartient au SOC « Affections du système nerveux ». Il s'agit d'un AVC ischémique à J21 de la C2 d'atézolizumab pour un carcinome urothélial de la vessie en 3^{ème} ligne chez une patiente entre 60 et 70 ans aux antécédents d'hypertension artérielle sous bithérapie et de diabète non insulino-dépendant non traité. Athérome discret à l'échographie des troncs supra-aortiques

5. Discussion

5.1. Décès et hyperprogression tumorale

5.1.1 Éléments issus de la notification spontanée française

Pour rappel, le précédent rapport avait fait état de 8 décès (25,6% des notifications) survenant majoritairement au cours de la 1^{ère} intercure. Il était difficile de conclure quant à une maladie cancéreuse évolutive, à un retard de mise en place de l'immunothérapie ou encore à un phénomène d'hyperprogression. Au cours de ce suivi, 5 décès ont été rapportés. Néanmoins, le manque d'informativité de 3 des 5 cas ne permet pas d'identifier un éventuel phénomène d'hyperprogression. Un cas rapporte une insuffisance rénale aiguë à J12 de la C3 d'atézolizumab dans un contexte de pseudo-progression chez un patient entre 80 et 90 ans traité pour un carcinome urothélial de la vessie métastatique en 2^{ème} ligne.

5.1.2. Éléments issus de la notification internationale

A partir du *line listing* des cas internationaux notifiés entre le 08/07/2017 et le 31/10/2018 fourni par le laboratoire, 5 cas d'hyperprogression, 4 cas de pseudo-progression et 125 cas de progression tumorale ont été identifiés. Quarante des 125 cas de progression tumorale (32,0%) font mention d'une inefficacité du traitement. Parmi les 85 cas restants, 6 (7,0%) décrivent le décès d'un patient dans les suites de la 1^{ère} cure d'atézolizumab.

5.1.3. Éléments issus de la base Eudravigilance

Lors du CTPV du 14/11/2017, en accord avec la direction produit, le CRPV de Poitiers avait proposé l'analyse des cas de décès et de progression tumorale sous atézolizumab issus de la base Eudravigilance. La requête réalisée le 26/01/2018 a retrouvé 151 cas de décès et de progression tumorale sous atézolizumab.

Parmi les 151 cas analysés, 132 décès (87,4%) sont rapportés. La cause du décès est inconnue dans 82 cas (62,1%), le décès intervient dans un contexte de progression tumorale dans 45 cas (34,1%). Aucune autopsie n'a été réalisée. Quarante-huit cas de décès ou progression tumorale (31,8%) surviennent au cours des deux premières cures d'atézolizumab. Le délai de survenue après la 1^{ère} cure est inconnu dans près de 64% des cas. Chez les 36% restants, la médiane de survenue après la C1 est de 40 jours [1-413]. Vingt-six cas (17,2%) surviennent dans les 30 jours après la 1^{ère} cure d'atézolizumab. Cette analyse est néanmoins marquée par le manque d'informativité global des cas rendant l'interprétation complexe : 26,5% de données manquantes pour l'indication, 76,8% pour le nombre de lignes antérieures de traitement, 63,6% pour le délai de survenue après la 1^{ère} cure, 52,3% pour le nombre de cures avant la survenue du décès ou de la progression tumorale. Un groupe d'experts a été par ailleurs nommé à l'EMA pour caractériser et minimiser le risque d'hyperprogression sous anti-PD-1/PD-L1.

5.1.4. Littérature

Décrite initialement par Champiat et al., l'hyperprogression, correspondant à une progression aiguë de la tumeur, toucherait près de 10,0% des patients sous anti-PD-1/PD-L1. Récemment, Ferrara et al. rapportaient une hyperprogression chez près de 14,0% des patients traités par anti-PD-1/PD-L1 pour un CBNPC en 2^{ème} ligne de traitement. Cette hyperprogression était par ailleurs associée à une survie moindre par rapport aux patients progressant sous immunothérapie. Les mécanismes en jeu restent mal connus : blocage PD-1/PD-L1 au sein de la cellule tumorale conduisant à l'activation de voies de signalisation annexes favorisant la croissance tumorale, conséquences délétères de l'inflammation locale, de l'angiogenèse et du remodelage induit par les lymphocytes (2,4).

5.1.5. Avis du CRPV

Le manque d'informativité des cas de décès issus du laboratoire ne permet pas de conclure quant au risque d'hyperprogression tumorale sous atézolizumab. Dans ce cadre, le CRPV de Poitiers propose la poursuite de la surveillance de ces cas.

5.2. SOC « Affections de la peau et des tissus mous »

Le profil d'EI cutanés décrit sur la période est conforme aux mentions du RCP. L'analyse de la littérature retrouve le 1^{er} cas décrit de syndrome de Stevens Johnson après 3 cures d'atézolizumab pour un CBNPC métastatique.

5.3. SOC « Affections rénales et des voies urinaires »

Identifié lors de la précédente analyse, le risque d'atteinte rénale sous atézolizumab a fait l'objet d'un commentaire au rapporteur européen en mai 2018. L'analyse cumulative au 31/05/2018 réalisée par le laboratoire dans le PSUR 4 retrouve 450 cas de néphrite sous atézolizumab. Le délai de survenue varie de 3 à 12 mois. Parmi les 28 cas où le rôle de l'atézolizumab est retenu, 25 font mention d'éléments en faveur d'une néphrite (ponction biopsie rénale et/ou régression sous corticothérapie). Ce risque a par ailleurs été récemment confirmé par Xipell et al. au travers d'un cas de néphrite tubulo-interstitielle après 5 cures d'atézolizumab d'évolution favorable sous corticothérapie. Au vu des éléments disponibles, le rapporteur européen a demandé l'ajout du risque de néphrite aux sections 4.2 « Posologie et mode d'administration », 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et 4.8 « Effets indésirables » du RCP ainsi qu'en tant que risque important identifié dans le PGR.

5.4. SOC « Affections cardiaques »

Mis en évidence précédemment, le risque de myocardite a été ajouté aux sections 4.2, 4.4 et 4.8 du RCP ainsi qu'en tant que risque important identifié dans le PGR. Huit cas codés « myocardite » ont été par ailleurs identifiés dans le *line listing* des cas internationaux rapportés entre le 08/07/2017 et le 31/10/2018. Liu et al. rapportent un cas de choc cardiogénique sur probable myocardite après 4 cures d'atézolizumab pour un CBNPC.

Un cas de péricardite nécessitant un drainage chirurgical a été récemment décrit avec l'atézolizumab. Le bilan infectieux n'est pas connu. La cytologie de la ponction péricardique ne retrouve pas de cellules suspectes mais un infiltrat de cellules inflammatoires. Trois cas de péricardite (dont 1 cas patient) ont été identifiés dans le *line listing* des cas internationaux rapportés entre le 08/07/2017 et le 31/10/2018. Décrit avec le nivolumab et le pembrolizumab, le risque de péricardite sous atézolizumab est à surveiller étroitement.

5.5. SOC « Affections hématologiques et du système lymphatique »

Aucun cas de syndrome d'activation macrophagique en lien avec un traitement par atézolizumab n'a été rapporté sur la période. Suite à un cas marquant, une revue des cas de syndrome d'activation macrophagique est prévue dans le prochain PSUR.

5.6. SOC « Affections du système immunitaire »

Deux cas de lupus ont été décrits sur la période. La survenue d'atteintes lupiques ou encore d'arthrites n'est pas décrite dans le RCP de TECENTRIQ®. Deux cas de lupus érythémateux systémique et 1 cas de lupus érythémateux cutané sont par ailleurs rapportés avec atézolizumab dans la base mondiale de pharmacovigilance. Le risque d'arthrite inflammatoire sous anti-PD-1/PDL-1 est bien décrit dans la littérature, il est précisé dans les RCP d'OPDIVO® (nivolumab) et KEYTRUDA® (pembrolizumab). Ainsi, une surveillance des cas d'arthrites inflammatoires apparaît nécessaire.

Identifié par l'EMA dans le cadre de la détection du signal, le risque de réaction anaphylactique sous atézolizumab sera discuté dans le prochain PSUR.

5.7. SOC « Affections oculaires »

Non décrit au cours de ce suivi, le risque d'atteinte oculaire a été récemment rapporté par Emens et al.. Les auteurs décrivent deux cas de neuro-rétinopathie maculaire aiguë avec atteinte vasculaire rétinienne à J15 de la 1^{ère} cure d'atézolizumab. L'immunothérapie peut être responsable d'EI oculaires multiples (atteintes de l'orbite et des annexes oculaires, de la surface oculaire, du nerf optique, uvéites). Mentionné au sein des RCP d'OPDIVO® (nivolumab) et de KEYTRUDA® (pembrolizumab), le risque d'atteinte oculaire sous atézolizumab nécessite une surveillance attentive.

6. Conclusion et perspectives

Cette analyse de la notification spontanée entre le 08/07/2017 et le 31/10/2018 ne met en évidence aucun nouveau signal. Le risque d'hyperprogression en lien avec l'immunothérapie évoqué au cours du 1^{er} rapport est en cours d'investigation à l'EMA. Décrit avec les anti-PD-1, le risque d'atteinte oculaire, d'arthrite et de péricardite sous atézolizumab nécessite une surveillance attentive. Le CRPV rapporteur propose la poursuite du suivi national.

Le CTPV a voté à l'unanimité la poursuite de cette enquête de pharmacovigilance, pour continuer à suivre les risques potentiels identifiés mais à confirmer. Un point sera réalisé d'ici 12 mois.

Nom du dossier	Suivi national de pharmacovigilance sur le profil de sécurité des spécialités à base de docétaxel et paclitaxel	
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles	
CRPV en charge du dossier	CRPV de Grenoble, Lille, Rouen et Toulouse	
Horaire de passage	10h10 – 10h40	
Références documentaires : Rapport et présentation du CRPV		
1. Introduction		
Nom commercial	<p>-TAXOL® et génériques (Bristol-Myers Squibb, Accord Healthcare Limited, Arrow, Sandoz, EG Labo, Hospira, Fresenius Kabi, Téva)</p> <p>-ABRAXANE®</p>	<p>-TAXOTERE®, Laboratoires Sanofi</p> <p>-DOCETAXEL ACCORD®, Laboratoire Accord Healthcare Limited</p> <p>-DOCETAXEL ARROW®, Laboratoire Arrow Génériques</p> <p>-DOCETAXEL EBEWE®, Laboratoire Sandoz</p> <p>-DOCETAXEL EG®, Laboratoire EG Labo</p> <p>-DOCETAXEL HOSPIRA®, Laboratoire Hospira France (Pfizer)</p> <p>-DOCETAXEL KABI®, Laboratoire Fresenius Kabi Oncology Plc</p> <p>-DOCETAXEL PFIZER®, Laboratoire Pfizer Holding France</p>
DCI	<p>- Paclitaxel</p> <p>- Paclitaxel dans une formulation de nanoparticules liées à l'albumine.</p>	Docetaxel
Indications	<p><u>Indications du Taxol® (paclitaxel) et génériques</u></p> <p>1) Carcinome de l'ovaire 1^{ère} intention : + cisplatine 2^{ème} intention (après échec sel de platine)</p> <p>2) Carcinome du sein - Envahissement ganglionnaire : adjuvant (après anthracycline + cyclophosphamide) - Localement avancé ou métastatique : 1^{ère} intention (+ anthracycline ou TZT) - Métastatique + échec anthracycline : monothérapie</p> <p>3) Cancer bronchique NPC avancé</p>	<p>1) Cancer du sein A- En association à la doxorubicine et au cyclophosphamide, indiqué dans le traitement adjuvant du: → cancer du sein opérable, chez des patients présentant un envahissement ganglionnaire ; → cancer du sein opérable, chez des patients ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire. B- En association à la doxorubicine, indiqué: dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie</p>

	<p>+ cisplatine</p> <p>4) Sarcome de Kaposi lié au SIDA après échec anthracyclines liposomales</p> <p>Indications de l'Abraxane®</p> <p>1) Cancer du sein métastatique Après échec 1^{ère} ligne et anthracycline non indiquée</p> <p>2) Adénocarcinome du pancréas métastatique 1ère intention : + gemcitabine</p> <p>3) Cancer bronchique non à petites cellules + carboplatine chez patients non éligibles chirurgie curative et/ou radiothérapie</p>	<p>cytotoxique antérieure dans cette affection.</p> <p>C- En monothérapie, indiqué dans: Traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique, ayant comporté une anthracycline ou un agent alkylant.</p> <p>D- En association au trastuzumab est indiqué: dans le traitement du cancer du sein métastatique avec surexpression tumorale de HER2, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.</p> <p>E- En association à la capécitabine est indiqué: dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique ayant comporté une anthracycline.</p> <p>2) <u>Cancer du poumon non à petites cellules</u> TAXOTERE® est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie antérieure. TAXOTERE® en association au cisplatine est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules non résécable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure dans cette indication.</p> <p>3) <u>Cancer de la prostate</u> Cancer de la prostate métastatique hormonorésistant, en association à la prednisone ou à la prednisolone.</p> <p>4) <u>Cancer gastrique</u> Adénocarcinome gastrique métastatique, y compris l'adénocarcinome de la jonction oesogastrique, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique, en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile.</p> <p>5) <u>Cancer des voies aérodigestives supérieures</u> Traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes, localement avancés, des voies aérodigestives supérieures, en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile.</p>
Date(s) de la ou des présentations précédente(s) en CTPV	Rapport n°1 : CTPV le 04/07/2017 Rapport n°2 : CTPV le 26/03/2019	28/03/2017 04/07/2017 26/03/2019
Période couverte par le rapport	Période n°1 : 01/09/2016 – 03/04/2017 Période n°2 : 01/09/2017 – 03/04/2018	Période n°1 : 01/09/2016 – 03/04/2017 Période n°2 : 01/09/2017 – 03/04/2018

2. Contexte

Suite à la présentation lors du Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) du 4 juillet 2017 de l'enquête de pharmacovigilance sur les profils de sécurité de docétaxel (princeps et génériques) et paclitaxel, il avait été conclu que le profil des effets indésirables des taxanes était connu et que les résultats de l'enquête nationale n'avait pas permis d'identifier de nouveaux signaux. Néanmoins, une augmentation récente du taux de notification des effets graves pour les 2 substances paclitaxel et docétaxel avait été notée. Un travail de l'ANSM en collaboration avec l'Institut National du Cancer (INCA) a donc été conduit pour proposer des recommandations à destination des professionnels de santé et des patients (date des recommandations INCA 16 octobre 2017). L'objectif principal de ce travail est d'identifier une modification de la sécurité d'emploi du docétaxel entre 2 périodes distinctes, afin de confirmer ou non les précédentes conclusions et décider si des analyses complémentaires sont nécessaires.

3. Matériels et méthode

Ont été analysées les données issues du réseau des Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) extraites de la Base nationale de Pharmacovigilance (BNPV). Deux périodes ont été déterminées : une 1ère période du 01/09/2016 au 03/04/2017 et une 2ème période du 01/09/2017 au 03/04/2018. Ont été extraits les cas graves, décès, mise en jeu du pronostic vital, incapacité transitoire ou évolution avec séquelles et médicalement significatif. Une analyse a été faite selon les effets indésirables d'intérêt, dose dépendants, mis en évidence dans le rapport 1, à savoir les systèmes organes classes gastro-intestinaux, hématologiques, cutanés et système nerveux.

4. Résultats

Paclitaxel	Docétaxel
<p>-Entre ces deux périodes, le nombre de patients exposés au paclitaxel a augmenté.</p> <p>-Pour la période 1, 161 cas d'effets indésirables dont 79,5% graves (n=128) impliquant le paclitaxel ont été enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance.</p> <p>-Pour la période 2, 235 cas d'effets indésirables dont 76% graves (n=178) impliquant le paclitaxel ont été enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance.</p> <p>-Le taux de notification globale a significativement varié entre les 2 périodes pour les SOC Actes médicaux et chirurgicaux, Affections de la peau et du tissu sous-cutané, Affections du système immunitaire, Affections endocriniennes et Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif.</p> <p>-Au sein des 4 SOC d'intérêt, il existe une augmentation du taux de notification entre les 2 périodes pour les effets indésirables (EI) cutanés (qui pourraient être un reflet des réactions d'hypersensibilité immédiate), gastro-intestinaux et neurologiques. Le taux de notification des cas graves d'ordre hématologique, cutané, gastro-intestinal et neurologique n'a pas varié significativement.</p> <p>-Les cas de décès, de mise en jeu du pronostic vital et de séquelles dans les 4 SOC d'intérêt identifiés lors du</p>	<p>Les résultats de l'enquête permettent de souligner les points suivant :</p> <p>-En période 1, 160 cas avec 47.5% des patients ayant eu une hospitalisation, 12.5% décédés et 10% ayant eu une mise en jeu du pronostic vital.</p> <p>-En période 2, 77 cas avec 67.5% des patients ayant été hospitalisés, 15.6% décédés et 6.4% ayant eu une mise en jeu du pronostic vital.</p> <p>-La proportion des cas selon le critère de gravité « décès », « mise en jeu du pronostic vital » et « séquelle » reste stable entre les périodes 1 et 2 ; celle des cas avec « hospitalisation » augmente au détriment des cas « autre ». Cette augmentation s'explique vraisemblablement par un biais de notoriété et de notification, les agences ANSM et InCA ayant communiqué entre les deux périodes sur le risque d'entérocolite dans un contexte d'aplasie avec le docétaxel.</p> <p>- En prenant en compte le nombre de patients exposés, le taux de notification/1000 patients exposés diminue (approximativement divisé par 2) en période 2 par rapport à la période 1 quel que soit le SOC d'intérêt. En termes de pourcentage de notification des cas du SOC d'intérêt par rapport au nombre total des cas graves, les chiffres restent stables entre les 2 périodes. De même, la proportion des cas avec les différents critères de gravité</p>

1er rapport ont un taux de notification stable entre les deux périodes considérées.

-L'analyse globale de la base réalisée en parallèle montrait une augmentation significative des taux de notification des cas graves de réactions d'hypersensibilité immédiate.

Concernant les EI du SOC Affections gastro-intestinale, on retrouve :

- En période 1 : 2 cas de colite et 1 cas de rectite.
- En période 2 : 2 cas de colite, 1 cas de glossite.

s'avère stable entre les 2 périodes.

SOC	Période 1	Période 2	Période 1	Période 2
	Dose 510 mg	Dose 510 mg	Dose 765 mg	Dose 765 mg
Gastro-intestinal	4,5	2,8	6,7	4,2
Hématologique	2,8	1,8	4,2	2,7
Cutané	2,1	1,06	3,1	1,6
Système nerveux	1,2	0,6	1,8	0,9

- Concernant les EIs avec le PT « colite ou entérocolite », on le retrouve 43 fois en période 1 (8,1% des EIs) et 21 fois (11,6% des EIs) en période 2. La notification s'avère relativement stable.

- On remarque qu'en période 2, la proportion des indications pour le cancer du sein au profit du cancer prostatique et ORL, diminue nettement suggérant un changement de pratique pour le cancer du sein : soit une meilleure prévention des EIs, soit moins de prescription de docétaxel dans cette indication, avec en conséquence moins de notifications d'EI.

6. Discussion

Les données de ce travail confirment les résultats de l'enquête nationale antérieure présentée en juillet 2017 avec absence de nouveaux signaux.

7. Conclusion et perspectives

Les CRPV rapporteurs observent une diminution de l'incidence du taux de notification des EIs des SOC d'intérêt probablement liée à l'alerte de pharmacovigilance précédente et les recommandations de l'ANSM et l'INCA entraînant peut-être aussi une meilleure prévention et surveillance.

De ce fait, les CRPV rapporteurs proposent une clôture de cette enquête nationale concernant les spécialités à base de paclitaxel et de docétaxel.

Le CTPV a voté la clôture de cette enquête nationale à l'unanimité.

Nom du dossier	Tour de table des cas marquants
Direction en charge du dossier	Direction de la surveillance
Horaire de passage	10h40-11h00

Synthèse des avis émis par le comité technique de pharmacovigilance

- Cas de réaction d'hypersensibilité sévère au cours d'une perfusion de rituximab (bronchospasme et éruption), arrêt cardiaque puis décès

Face au cluster de cas marquant de réactions d'hypersensibilité à la perfusion de biosimilaires du rituximab, la réalisation d'une étude épidémiologique n'a pas été retenue à ce stade, ni une étude à partir des données issues de l'EGB (échantillon généraliste des bénéficiaires/SNIIRAM). Il pourra être vérifié s'il existe dans le dossier d'AMM une étude de comparabilité, une étude de switch comme celle existante pour l'inflximab (NOR-SWITCH).

Il a été proposé de continuer de suivre cette problématique avec le CRPV de Nice. A l'issue de ces investigations, il

pourrait alors être proposé, à l'ensemble des CRPV, une étude simple, pratique de terrain (afin d'interroger les prescripteurs) pour pouvoir mieux caractériser ces effets, notamment ceux survenant au moment d'un switch et avec une attention particulière pour les cas de décès.

Nom du dossier	Enquête relative aux infections bactériennes graves rapportées avec l'ibuprofène ou le kétoprofène
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions
CRPV en charge du dossier	CRPV de Marseille et Tours
Horaire de passage	11h00 – 12h
Références documentaires : Rapport et présentation du CRPV	

1. Introduction

DCI	ibuprofène (code ATC M01AE01) kétoprofène (code ATC : M01AE03)
Indications	Fièvre et/ou douleur non rhumatologique, incluant les dysménorrhées
Forme pharmaceutique	comprimés

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien dérivé de l'acide propionique. Le kétoprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien dérivé de l'acide aryl carboxylique, du groupe des propioniques. Ils sont indiqués dans la prise en charge des douleurs légères à modérées et de la fièvre.

- En 2002, la première enquête de pharmacovigilance sur le risque d'infections de la peau et des tissus mous associé aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) utilisés en pédiatrie lors d'une varicelle (réalisée par les CRPV d'Angers et Tours) avait alors conclu qu'il était impossible d'estimer le lien entre la prise d'un AINS et l'évolution sévère d'une infection bactérienne cutanée.
- Le 25 mars 2003 la Commission nationale de pharmacovigilance avait proposé de déconseiller les AINS au cours de la varicelle chez l'enfant et de modifier le RCP dans cet objectif ;
- En 2015, la présentation de nouveaux cas marquants relatifs à la survenue d'une infection bactérienne grave, d'évolution parfois fatale, chez des patients ayant pris un AINS pour une fièvre ou une douleur secondaires à une infection bactérienne débutante a conduit l'ANSM à demander un nouveau point dont la synthèse a été présentée au CTPV du 17 mai 2016 : 22 nouveaux cas de décès avaient été retenus (16 adultes et 6 enfants) survenus au décours de la prise d'un AINS (21 ibuprofène et 1 kétoprofène) pour fièvre ou douleur constituant les 1er signes d'une infection.

Dans le cadre de l'enquête, l'analyse par les CRPV des études épidémiologiques publiées avait conduit les experts à conclure que *«Les études épidémiologiques réalisées depuis 2002 tendent à montrer que les AINS majorent le risque de survenue d'infection de la peau et des tissus mous (IPTM) bactérienne chez l'adulte en cas de zona, d'infection invasive à streptocoque A (IISA) chez l'enfant, et de complications suppuratives pleuropulmonaires en cas de pneumonie communautaire chez l'adulte et chez l'enfant. Elles confirment le risque chez l'enfant en cas de varicelle. Les études expérimentales corroborent les résultats des études épidémiologiques ayant évalué le risque d'IPTM ou d'IISA. »*

Les CRPV avaient proposé :

- de contre-indiquer les AINS indiqués dans la fièvre et/ou la douleur non rhumatologique chez l'enfant au cours de la varicelle ;
- de modifier les RCP des AINS possédant une indication dans la fièvre et/ou la douleur non rhumatologique chez adulte et chez enfant (paragraphe 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et 4.8 « Effets indésirables ») afin d'y intégrer le risque de complications bactériennes sévères en particulier cutanées, des tissus mous ou pulmonaires chez l'adulte et l'enfant ;
- de diffuser une lettre aux prescripteurs et aux pharmaciens, les informant du risque de complication bactérienne sévère en particulier cutanée, des tissus mous ou pulmonaire chez l'adulte et l'enfant en cas de prise d'AINS lors d'une infection bactérienne débutante (qui pourrait spécifier que le risque de complication est majeur lorsqu'une infection streptocoque A (pathologie cutanée, angine, ...) ou à pneumocoque (pneumopathie, toux fébrile,...) est possible ou suspectée ;
- d'informer les patients et les parents (car ces médicaments sont en vente libre) ;
- de transmettre ce rapport à la HAS (Haute Autorité de Santé) afin que les données soient prises en compte dans les recommandations 2016 pour la prise en charge de la douleur chez l'enfant ;
- et d'éventuellement lister l'ibuprofène.

L'ANSM a alors intégré ces conclusions et propositions dans un plan d'action plus large sur le risque infectieux associé aux AINS. Ce plan d'action a débuté par une demande d'information aux autres États membres européens et une consultation des sociétés savantes susceptibles de compléter les informations sur ce risque (automne 2016).

- En février 2018, 2 cas marquants d'empyème cérébral chez des adolescents ayant pris de l'ibuprofène transmis par le CRPV de Marseille ont conduit à réactiver l'enquête, l'objectif étant de disposer d'éléments suffisamment robustes pour construire et porter un signal au niveau européen, avant d'envisager les mesures nationales possibles, en lien avec l'ensemble des acteurs concernés.

Une nouvelle enquête a donc été lancée en juin 2018 avec pour objectif de refaire le point sur le rôle favorisant de la prise d'ibuprofène ou de kétoprofène, à savoir les deux AINS les plus utilisés en France, dans l'aggravation de certaines infections bactériennes en ciblant les infections bactériennes de la peau et des tissus mous, pleuro-pulmonaires, neurologiques et ORL. En réalisant une analyse multisources et pluridisciplinaire des données disponibles jusqu'en 2018 afin de construire un signal européen.

2. Matériels et méthode

L'analyse a été conduite à partir des éléments suivants :

- Données de pharmacovigilance : Extraction de la BNPV de tous les cas graves français déclarés entre 2000 et 2018, où l'ibuprofène ou le kétoprofène étaient imputés suspects. Ces cas graves ont d'abord été classés en fonction du type de pathologie codée en « infection pleuropulmonaire », « infection du SNC », « sepsis sévère », « infection cutanée » et « infection à point de départ ORL ». Dans un second temps, à l'aide du narratif, les cas ont été triés afin de ne retenir que les infections invasives graves répondant aux critères retenus pour cette étude (notamment l'absence de comorbidités).
- Les données de détection de signal ont également été prises en compte (BNPV et Eudravigilance)
- Analyse de la littérature scientifique portant sur les études pharmacoépidémiologiques et sur les études expérimentales in vitro et in vivo évaluant le rôle aggravant des AINS dans les infections bactériennes.
- Avis des Sociétés savantes

3. Résultats

3.1. Données de pharmacovigilance

En ne retenant que les cas graves d'infections bactériennes cutanées, pulmonaires, neurologiques et ORL compliquées et les sepsis survenus chez des patients immunocompétents, l'analyse des déclarations de pharmacovigilance permet de recenser 337 cas d'aggravation d'infection avec l'ibuprofène depuis 2000 (donc en 18 ans).

Parmi eux, 10 % ont abouti à un décès et 10 % ont laissé des séquelles (souvent amputation).

Quel que soit le type d'infection, environ la moitié des cas concernent des enfants et un tiers des décès (12/32) sont pédiatriques.

Le taux de décès va de 3% pour les cellulites à 48% pour les sepsis et le taux de séquelles de 4% pour les infections pulmonaires à 41% pour les fasciites nécrosantes. Lorsqu'il est connu, le germe en cause dépend de la localisation de l'infection : le pneumocoque dans 73% des infections pulmonaires et le streptocoque pyogenes dans 87% des fasciites nécrosantes et 59% des sepsis.

L'ibuprofène a été pris pendant une durée médiane de 2 à 5 jours avant l'infection grave. Un antibiotique était associé à l'ibuprofène dans 24% des cas (35% des infections pulmonaires, neurologique ou ORL). Les taux de décès les plus élevés sont observés avec les pathologies pour lesquelles un antibiotique était moins souvent associé à l'ibuprofène (0% des cas de fasciite nécrosante et 13% des cas de sepsis). L'ibuprofène (en automédication ou sur prescription) a été pris pour une pathologie banale correspondant aux premiers signes de l'infection (toux fébrile par ex), pour une fièvre lors d'une situation considérée comme à risque de surinfection cutanée (varicelle) ou pour une infection bactérienne (otite moyenne aiguë, sinusite, angine...) diagnostiquée comme telle et dans ce cas il était associé à un antibiotique. Presque 20% (33/178) des cas pédiatriques (10/13 fasciites et 6/19 sepsis) et 1/3 des décès pédiatriques (4/12) sont survenus lors d'une varicelle, malgré les mises en garde. Chez l'adulte, on peut également noter la gravité de certaines infections (fasciites nécrosantes et sepsis) d'évolution rapidement mortelle contrastant avec un motif de prise de l'ibuprofène relativement banal (2 cas de placard inflammatoire du bras après une vaccination et 1 cas après piqure de moustique) témoignant de l'évolution parfois fois fulgurante des infections à streptocoque pyogenes.

Les cas sont moins nombreux avec le kétoprofène, moins utilisé. Les 49 cas graves retenus ne concernent que des adultes. Le taux de décès va de 0 % pour les infections pulmonaires, les cellulites et les infections ORL à 83% pour les sepsis. Les germes sont identiques à ceux retrouvés pour l'ibuprofène et la médiane de durée de traitement est de 2 à 9 jours. Enfin, comme pour l'ibuprofène, un antibiotique était associé dans environ un quart des cas et les taux de décès les plus élevés sont observés avec les pathologies pour lesquelles un antibiotique était moins souvent associé à l'ibuprofène (8% des cas de fasciite nécrosante et 17% des cas de sepsis).

3.2. Détection du signal

Avec l'ibuprofène, la détection de signal est positive, en France, pour tous les termes se rapportant aux infections bactériennes. L'EI « cellulite » est le 1^{er} signal, la « pneumonie » est le 8^{ème} et la « pleurésie » le 16^{ème}. Dans Eudravigilance, la détection est positive pour les infections pleuro-pulmonaires, de la peau et des tissus mous, le choc toxique à SP et l'empyème cérébral, et pour les infections de la peau et des tissus mous dans Vigilyze.

Avec le kétoprofène, la détection de signal est positive pour les infections pleuro-pulmonaires, de la peau et des tissus mous, la méningite bactérienne et le sepsis en France, pour les infections de la peau et des tissus mous, le choc toxique à SP et l'empyème cérébral dans Eudravigilance et pour les infections de la peau et des tissus mous dans Vigilyze.

3.3. Avis des sociétés savantes en 2016

Suite aux données du rapport de pharmacovigilance présenté au CTPV en 2016, l'ANSM a sollicité l'avis des sociétés savantes de pneumologie (SPLF), d'ORL (SFORL), de médecine générale (SFMG), de dermatologie (SFD), de pédiatrie (SFP), d'infectiologie (SPILF et SNMI) et de médecine d'urgence (SFMU).

En dehors de 2 sociétés savantes qui ne se prononcent pas, les 6 autres se disent concernées par cette problématique et partagent une inquiétude sur le risque rare, mais potentiellement grave, de flambée d'une infection bactérienne sous-jacente en cas de prise d'un AINS. Trois sociétés savantes (SPFL, SFP et SFORL) travaillent sur cette problématique, 2 sont particulièrement alertées : la SPLF et la SFORL qui indique avoir alerté la DGS en 2013 et rédigé un communiqué de presse.

3.4. Analyse de la littérature scientifique

- Etudes de pharmacoépidémiologie

Ces études suggèrent une association entre exposition à un AINS et une augmentation du risque de complications pleuropulmonaire mais aussi une augmentation du risque d'infections nécrosantes sévères des tissus mous dans la varicelle.

- Etudes expérimentales in vitro et in vivo

Ces données montrent un effet délétère de la prise d'un AINS (ibu) en cas d'infection cutanée à Streptocoque P, en aggravant l'évolution vers une forme invasive par un effet propre et en diminuant l'efficacité de l'antibiothérapie associée, ce qui contribue à l'augmentation du taux de mortalité.

4. Conclusions et propositions des rapporteurs

Les cas rapportés conjugués aux données pharmacoépidémiologiques (études et détection automatisée du signal) sont en faveur du rôle aggravant de l'ibuprofène (et probablement du kétoprofène) pris pour la fièvre ou la douleur dans certaines infections bactériennes débutantes cutanées ou pulmonaires, si le germe en cause est un streptocoque pyogenes ou un pneumocoque, puisqu'il augmente le risque de complication bactérienne grave probablement en favorisant la croissance bactérienne et en diminuant l'efficacité de l'antibiothérapie. Les études expérimentales récentes permettent de réfuter l'hypothèse d'un biais protopathique et sont en faveur d'un lien.

Les rapporteurs proposent les actions suivantes:

- Lister l'ibuprofène et le kétoprofène
- Contre indiquer l'utilisation de l'ibuprofène (et du kétoprofène) dans les situations à risque d'infection invasive de la peau et des tissus mous à S. pyogenes, c'est-à-dire la varicelle et toutes les lésions cutanées inflammatoires (piqûres d'insecte, réactions locales post vaccinales ou autres,...), et dans les situations à risque de pneumonie aiguë communautaire, c'est à dire toute manifestation respiratoire fébrile ou non.
- Informer les professionnels de santé, les patients et les parents des circonstances à risque élevé (varicelle, infection ou lésion cutanée, manifestations respiratoires) qui doivent conduire à ne pas prendre, prescrire ou donner d'ibuprofène (en ciblant les germes les plus à risque pour les médecins).
- Transmettre 2 signaux à l'Europe : « Infection invasive de la peau et des tissus mous à Streptocoque pyogenes avec l'ibuprofène en traitement symptomatique de la fièvre ou de la douleur » et « Forme grave de pneumonie aiguë communautaire bactérienne avec l'ibuprofène en traitement symptomatique de la fièvre ou de la douleur »

5. Discussion et conclusion du Comité Technique de pharmacovigilance (CTPV)

La Direction Produit partage les conclusions des CRPV rapporteurs et propose un plan d'action prévoyant, dans un premier temps :

5.1. Au niveau européen

Transmission d'un seul signal portant sur l'ibuprofène, substance pour laquelle les données sont les plus abondantes, relatif au risque de complications infectieuses graves cutanées et pulmonaires.

5.2. Au niveau national

Dans l'attente des conclusions des débats au niveau européen :

- Communication auprès des professionnels de santé et des patients au travers d'un point d'information avec pour objectifs de présenter les conclusions de cette enquête, d'alerter sur ces risques, de rappeler les règles de bon usage

des AINS, et d'informer sur le partage du sujet au niveau européen ;
 - envisager, en lien avec la DGS, le retrait des AINS en accès direct (devant le comptoir), pour ceux qui sont concernées par ce dispositif.

Nom du dossier	Retour sur les solutions pour perfusion à base d'hydroxyéthylamidon et le programme d'accès contrôlé
Direction en charge du dossier	Direction des vaccins, des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastro-entérologie, en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares
Horaire de passage	10h40 – 12h
Synthèse	
<p>Les solutions pour perfusion à base d'hydroxyéthylamidon (HEA) appartiennent à la classe des colloïdes artificiels. Dans l'Union européenne (UE) / l'Espace économique européen (EEE), les solutions d'HEA sont indiquées dans le traitement de l'hypovolémie due à des pertes sanguines aiguës lorsque l'utilisation des cristalloïdes seuls est jugée insuffisante. L'utilisation des solutions d'HEA dans des conditions non conformes aux Informations Produit approuvées a fait l'objet d'une surveillance dans le cadre de deux études d'utilisation indépendantes (en 2016/2017) menées par deux titulaires d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans des pays de l'UE. Les résultats de ces deux études d'utilisation questionnent sur la connaissance du bon usage et sur le rapport bénéfice/risque des HEA.</p>	
<p>Afin d'éviter que les solutions d'HEA soient utilisées dans des conditions non conformes aux Informations Produit approuvées dans l'UE/EEE, une formation a été mise en place. Le programme d'accès contrôlé commencera le 16 avril 2019. Après cette date, les professionnels de santé ne pourront plus prescrire des HEAs sans une certification de cette formation collectée par l'organisme formateur.</p>	
<p>Le contenu de la formation est le suivant :</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Risques liés à une utilisation des solutions d'HEA non conforme aux Informations Produit approuvées dans l'EU/EEE • Contexte et résultats de 2 études d'utilisation • Utilisation des solutions d'HEA en conformité avec les Informations Produit approuvées : indication, dose, durée du traitement et contre-indications • Mesures additionnelles de minimisation des risques (MMR additionnelles) 	
<p>Informations sur le programme d'accès contrôlé des solutions d'HEA sur le site de l'ANSM : https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Solutions-pour-perfusion-a-base-d-hydroxyethylamidon-HEA-programme-d-acces-controle-des-le-16-avril-2019-Lettre-aux-professionnels-de-sante</p>	

Nom du dossier	Présentation de la boîte lanceur d'alerte
Direction en charge du dossier	Direction des affaires juridiques et réglementaires
Horaire de passage	14h10 – 14h30
Synthèse	
<p>Définition du lanceur d'alerte (art. 6 de la loi n°2016-1691 du 9 décembre 2016)</p> <p>Un lanceur d'alerte est une personne physique qui révèle ou signale, de manière désintéressée et de bonne foi, un crime ou un délit, une violation grave et manifeste d'un engagement international régulièrement ratifié ou approuvé</p>	

par la France, d'un acte unilatéral d'une organisation internationale pris sur le fondement d'un tel engagement, de la loi ou du règlement, ou une menace ou un préjudice graves pour l'intérêt général, dont elle a eu personnellement connaissance.

Garanties dont bénéficie le lanceur d'alerte

- la garantie du strict respect de la confidentialité de son identité ;
 - une irresponsabilité pénale prévue par l'article 122-9 du code pénal, s'il porte atteinte à un secret protégé par la loi, dès lors que cette divulgation est nécessaire et proportionnée à la sauvegarde des intérêts en cause ;
 - les mesures de protection prévues par l'article L. 1132-3-3 du code du travail et par l'article 6 ter A de la loi du 13 juillet 1983 (pour les agents de la fonction publique), comprenant notamment l'impossibilité pour l'employeur de sanctionner, licencier ou prendre une mesure discriminatoire à l'encontre d'un employé pour avoir signalé une alerte dans le respect des articles 6 à 8 de la loi n° 2016-1691 du 9 décembre 2016 relative à la transparence, à la lutte contre la corruption et à la modernisation de la vie économique.
- Réception du signal : sur la boîte mail lanceur.alerte@ansm.sante.fr mise en place le 1^{er} février ou sur une autre boîte ou par courrier. L'alerte est caractérisée, enregistrée et un accusé de réception est envoyé. Ensuite l'alerte est transmise à la direction produit concernée. Le tout en 72 heures.
- Traitement du signal : protection du lanceur d'alerte, évaluation de l'alerte et retour au bout de 30 jours maximum sur les futurs délais.
- Retour sur les premiers signalements : les premiers signalements reçus concernaient différentes catégories de produits (compléments alimentaires, dispositifs médicaux, médicaments, cosmétiques, laits infantiles et autres) et différents types de signalant (associations, particuliers, employés, prestataires, professionnels de santé et divers autres signalants)

Nom du dossier	Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux effets indésirables survenus avec des décongestionnants oraux et nasaux
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, urologie, gynécologie, pneumologie, orl, allergologie
CRPV en charge du dossier	CRPV de Toulouse
Horaire de passage	14h30 - 15h20

Références documentaires : Rapport et présentation du CRPV

1. Introduction

Date(s) d'ouverture du Suivi national et présentations antérieures en CTPV	Ouverture : Présentation: 11/09/2001, 06/11/2001, 13/12/2007, 12/02/2008, 06/03/2012
---	---

Voie	Vasoconstricteur (dci)	Principes actifs associés (dci)	Spécialité	Remarque	Indication RCP (chez l'adulte et l'enfant > 15 ans)	AMM + Date	Titulaire AMM	Arrêt de commercialisation
Orale	pseudoéphédrine		SUDAFED®, cp SUDAFED®, sirop		-Symptômes de la congestion nasale au cours des affections rhinopharyngées	Nationale 29/11/90	GSK	Juillet 2013 Novembre 2012

					aiguës			
			HUMEX RHINITE ALLERGIQUE®, cp	Comprimé nuit : cétirizine	-Manifestations allergiques avec congestion nasale, -Symptômes des rhinites allergiques saisonnières ou non saisonnières associées ou non à une conjonctivite allergique	Nationale 19/12/07	Urgo Soins et Santé	Septembre 2013
		cétirizine	ACTIFED LP RHINITE ALLERGIQUE®, cp pelliculé LP		- Manifestations allergiques - Symptômes des rhinites allergiques saisonnières ou non	Nationale 06/07/06	Johnson & Johnson santé beauté France	
		paracétamol	DOLIRHUME®, cp		Traitement au cours des rhumes - sensation de nez bouché - des maux de tête et/ou fièvre	Nationale 24/07/96	Sanofi Aventis France	
			RHUMAGRIP®, cp		Traitement au cours des rhumes :	Nationale 18/08/97	Cooper	
			ACTIFED RHUME JOUR ET NUIT® cp	Comprimé nuit : diphényhydramine paracétamol	- des sensations de nez bouché - de l'écoulement nasal clair - des maux de tête et/ou fièvre	Nationale 08/08/01	Johnson & Johnson santé beauté France	
			DOLIRHUMEPRO®, cp	Comprimé nuit : doxylamine paracétamol		Nationale 15/12/05	Sanofi Aventis France	
			HUMEX RHUME®, cp et gélule	Comprimé nuit : chlorphénamine paracétamol		Nationale 22/09/97	Urgo Soins et Santé	
			paracétamol acide ascorbique	FERVEX RHUME JOUR ET NUIT® cp pelliculé	Comprimé nuit : chlorphénamine paracétamol		Nationale 28/06/13	UPSA
		paracétamol triprolidine	ACTIFED RHUME® cp			Nationale 18/12/00	Johnson & Johnson santé beauté France	
		ibuprofène	NUROFEN RHUME® cp pelliculé			Nationale 14/05/97	Reckitt Benckiser Healthcare	
			RHINUREFLEX® cp pelliculé			Nationale 20/04/95	Reckitt Benckiser Healthcare	
			RHINADVIL RHUME® cp enrobé			-Symptômes de la congestion nasale, associée à une rhinosinusite aiguë,	PRM (EMR = France) 19/07/91	Pfizer Santé Familiale

					présumée virale avec céphalée et/ou fièvre			
			RHINADVILTAB® cp		-Traitement au cours des rhumes des sensations de nez bouché, des maux de tête et/ou fièvre.	Nationale	Pfizer Santé Familiale	30/04/2012
	phényléphrine	Chlorphéniramine bictymol	HEXARHUME® cp			Nationale 30/08/91	Bouchara Recordati	Septembre 2014
Nasale	éphédrine	acide benzoïque	RHINAMIDE® sol. pour pulv. nasale		-Traitement local de courte durée des états congestifs aigus au cours des rhinites et des sinusites	Nationale 12/03/96	Bailly creat	Octobre 2016
		thiosulfate de sodium	RHINO-SULFURYL® sol. pour pulv. nasale			Nationale 03/12/96	Legras	
	naphazoline	prednisolone	DERINOX® sol. pour pulv. nasale		-Traitement symptomatique local de courte durée des états congestifs et inflammatoires au cours des rhinites aiguës	Nationale 05/02/98	Thérabel Lucien Pharma	
	oxymétazoline		ATURGYL® sol. pour pulv. nasale		-Traitement local de courte durée des états congestifs aigus au cours des rhinites et des sinusites	Nationale 27/12/96	Sanofi-Aventis France	
			PENAZENE® Sol. pour pulv. nasale			Nationale 11/02/97	CILFA developpement	
		prednisolone	DETURGYLONE® poudre et sol. pour pulv. nasale			Nationale 04/03/98	Sanofi-Aventis France	
	phényléphrine	benzalkonium	HUMOXAL®, sol. nasale		-Traitement local d'appoint antibactérien, de courte durée, des états congestifs aigus au cours des rhinites, des sinusites et des rhinopharyngites	Nationale 01/07/80	Urgo Healthcare	
	tuaminoheptane	N-acétylcystéine benzalkonium	RHINOFLUIMUCIL® sol. pour pulv. nasale		-Traitement local symptomatique de courte durée des affections rhinopharyngées avec sécrétion excessive de la muqueuse	Nationale 22/04/83	Zambon France	

2. Contexte

Les médicaments à base de vasoconstricteurs décongestionnants de la sphère ORL (sympathomimétiques indirects et directs) utilisés par voie orale ne sont pas soumis à prescription médicale obligatoire contrairement à ceux utilisés par voie nasale (liste II). L'enquête nationale sur les effets neurologiques centraux et cardiovasculaires est ouverte depuis 2001 et plusieurs rapports ont été présentés en Comité Technique de Pharmacovigilance CTPV depuis. Une étude de pharmaco-épidémiologie en 2016 n'a pas mis en évidence d'association entre l'utilisation de ces médicaments chez les individus sans antécédents cardiovasculaires et la survenue d'infarctus du myocarde IDM et d'accidents vasculaires

cérébraux AVC. La méthode utilisée n'a toutefois pas permis de répondre à la question du risque dans la population à risque cardiovasculaire ni d'un risque rare et/ou d'événement invalidant voire léthal dans la population sans antécédent.

Les objectifs de l'enquête consistent à actualiser les données de l'enquête présentée en CTPV en 2012 sur les effets indésirables cardiovasculaires et neurologiques centraux (principal) et à évaluer des données concernant les colites ischémiques, les atteintes cutanées « sévères » SCARs ainsi que l'ensemble des cas « graves » afin de détecter de potentiels nouveaux signaux (secondaires). Le risque d'hypertension artérielle pulmonaire HTAP (objectif secondaire) a fait l'objet d'une analyse distincte.

3. Matériels et méthode

L'ensemble des cas « graves » de la Base Nationale de Pharmacovigilance BNPV entre le 01/01/2012 et le 07/08/2018 dans lesquels un vasoconstricteur décongestionnant de la sphère ORL était imputé a été extrait. Les cas « graves » des firmes ont été extraits du 01/01/2012 au 30/04/2018. Une analyse détaillée des cas « graves », des cas d'effets indésirables cardiovasculaires et neurologiques centraux a été réalisée. Les cas « graves » et « non graves » de « colites ischémiques » et d'« effets indésirables cutanées sévères » SCARs ont été extraits (BNPV/firmes) et analysés. La détection de signaux a été effectuée en analysant les cas « graves » « fréquents » et « inattendus » issus de la BNPV.

4. Résultats

Au cours de la période d'enquête, 307 cas « graves » ont été notifiés dont 258 cas issus de la BNPV et 49 issus des laboratoires. Il s'agissait de 54 cas d'effets indésirables cardiovasculaires (dont 9 cas d'IDM, 1 cas de syndrome coronarien sans précision, 12 cas d'hypertension artérielle HTA et 6 cas de fibrillation auriculaire FA), 82 cas d'effets indésirables neurologiques centraux (dont 25 cas d'AVC, 14 cas de syndromes de vasoconstriction cérébrale réversible et 8 cas d'accident ischémique transitoire AIT), 2 cas de colites ischémiques, 8 cas de pustuloses exanthématiques aiguës généralisées, 5 cas de DRESS syndrome ainsi que 4 cas de nécrolyse épidermique toxique. Cinq décès ont été notifiés. Parmi les cas « graves » « fréquents » et « inattendus », 9 cas de pancréatites aiguës ont été retrouvés.

La voie orale était majoritaire (57,4%) pour les cas « graves » d'effets indésirables cardiovasculaires alors que la voie nasale était majoritaire (54,9%) pour les cas « graves » d'effets indésirables neurologiques centraux. Le mésusage (association de deux vasoconstricteurs, prise supérieure à 5 jours, usage chez l'enfant de moins de 15 ans, prise chez un patient atteint d'une hypertension non prise en charge, d'une insuffisance coronarienne, ayant des antécédents d'AVC ou de convulsions) représentait 33,0% des cas « graves » d'effets indésirables cardiovasculaires et 46,3% des cas « graves » d'effets indésirables neurologiques centraux. Parmi les cas d'IDM, 90% des patients possédaient des facteurs de risque et parmi les cas d'AVC, il s'agissait de 64% des patients.

5. Conclusions du CRPV rapporteur

Cette enquête permet de confirmer la présence d'un risque d'IDM et d'AVC ischémique lors de la prise d'un vasoconstricteur par voie orale ou nasale chez les patients possédant ou non des facteurs de risque. Le risque de troubles ischémiques (AIT, syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible, colite ischémique, ...) ainsi que d'HTA est également confirmé tout comme le risque de PEAG sous pseudoéphédrine. Les signaux de FA et de pancréatite aiguë n'ont pas été retenus. Le mésusage persiste et apparaît supérieur avec les voies nasales. Il s'agit majoritairement de l'usage pendant plus de 5 jours. Ce mésusage s'explique en partie par la large banalisation de ces médicaments auprès de la population générale et la présence au sein des pharmacies familiales.

6. Propositions du CRPV rapporteur

Listage (liste I) des vasoconstricteurs par voie orale (pseudoéphédrine, éphédrine, phényléphrine) ;

Passage des vasoconstricteurs par voie nasale de la liste II à la liste I ;

Réévaluation de la balance bénéfices/risques ;

Communication auprès des professionnels de santé et des patients avant l'hiver 2019/2020 ;

Ajouter aux rubriques 4.4 et 4.8 des RCP (voie orale/nasale) : « troubles ischémiques », « AIT », « Syndrome de

vasoconstriction cérébrale réversible » ;

Ajout aux rubriques 4.4 et 4.8 des « colites ischémiques » des RCP des spécialités pseudoéphédrine en association à l'ibuprofène (acté au PRAC du 13/02/2019)

Clôture de l'enquête nationale de PV

7. **Discussions et conclusions du CTPV**

- La demande de listage sur liste I des vasoconstricteurs par voie orale, et passage de la liste II à la liste I des formes nasales a été faite auprès de la DGS. Une nouvelle demande sera adressée.
- La procédure de réévaluation bénéfice/risque sur l'ensemble des vasoconstricteurs a été discutée. Cependant, cette enquête de pharmacovigilance confirme des risques déjà connus sans nouveaux éléments permettant de déclencher une procédure de réévaluation européenne sur cette classe médicamenteuse. Ainsi, à ce stade afin de réduire l'exposition des patients à ces médicaments, une restriction des conditions de prescription et de délivrance de ces produits est souhaitée.
- Mise en place de mesures d'impact afin d'évaluer les conséquences du listage (en particulier suivi des ventes, données d'utilisation, arrêt de commercialisation des produits concernés, suivi des reports de prescription).
- Nécessité de la mise en place pour ce type de symptomatologie de guides de bon usage de la prescription notamment dans le cadre du projet de loi de santé en cours qui étend les missions du pharmaciens en termes de prescription/délivrance
- Communication aux professionnels de santé et patients sur le mésusage avec les formes orales et nasales (avant l'hiver 2019/2020)
- Mise à jour des RCP avec ajout des troubles ischémiques, AIT, syndromes de vasoconstrictions cérébrale réversible et colites ischémiques
- Clôture de l'enquête nationale de pharmacovigilance.

Nom du dossier	Suivi national de pharmacovigilance de tétrabénazine : données de pharmacovigilance nationales et analyse des cas de décès au niveau mondial	
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie et les médicaments des addictions	
CRPV en charge du dossier	CRPV de Strasbourg	
Horaire de passage	15h20 - 15h50	
Références documentaires : Rapport et présentation du CRPV		
1. Introduction		
Date(s) d'ouverture du Suivi national et présentations antérieures en CTPV	Ouverture : 16/11/1999 Présentation antérieure : CTPV 13/01/2015	
Nom commercial	Xénazine®	Tetmodis®
DCI	Tétrabénazine	

Excipient(s) à effet notoire	Lactose	
Forme pharmaceutique et dosage	Comprimé sécable, 25 mg	
Classe pharmacologique	N07XX06 (autres médicaments en relation avec le système nerveux)	
Indication(s)	Mouvements anormaux liés à la maladie de Huntington, Hémiballisme	Troubles moteurs hyperkinétiques de la chorée de Huntington
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste II Médicament d'exception	Liste II (RCP 06/12/2018) Liste I (HAS 2013)
Procédure d'enregistrement	Nationale	Décentralisée
Titulaire d'AMM / Exploitant	EUSA Pharma	AOP ORPHAN PHARMACEUTICALS AG (titulaire AMM) BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB (fabricant)
Date d'obtention de l'AMM Européenne	28/07/2005	20/07/2010 : Royaume-Uni 16/06/2011 : France
Date de commercialisation en France	17/10/2005	16/02/2012
Pays commercialisant la (les) spécialité(s)	TBZ commercialisée sous le nom de Xénazine® (ou Tétrabénazine®, Nitoman®, Xenazina®, Choreazine®) ; elle est enregistrée dans 22 pays.	TBZ commercialisée sous le nom de Tetmodis® et Motetis® ; ils sont titulaires d'une AMM dans 37 pays avec une commercialisation dans 32 pays.

2. Contexte

La tétrabénazine (TBZ) est une benzoquinoline de synthèse indiquée actuellement en France dans la prise en charge de maladie de Huntington et l'hémiballisme.

Suite à la notification de 2 cas de décès avec la TBZ, un point sur le nombre de décès notifiés au laboratoire depuis la commercialisation a été présenté lors du Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) du 16/11/1999 : 39 décès dont 8 observations de mort subite et 8 décès par infarctus du myocarde ont été colligés dans le monde.

La première enquête officielle (CTPV 13/01/2015) concernait l'analyse des notifications en France de 1995 au 17 juillet 2014 et a permis de confirmer les profils des effets indésirables connus en soulignant le non-respect de la titration recommandée, une mention particulière concernant le risque de dépression et de suicidalité, le potentiel arythmogène ainsi qu'un grand potentiel d'interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. L'analyse de 783 cas de décès au niveau mondial (1974 à juillet 2014) notait une proportion importante de décès d'étiologie inconnue ou inexplicables aussi bien chez les patients ayant une maladie de Huntington que chez les patients ne présentant pas cette pathologie et constituait un signal.

Le rapport présenté au CTPV le 26 mars 2019 constitue le second rapport de l'enquête officielle.

3. Matériels et méthode

L'analyse a été réalisée à partir des données des cas graves et non graves du laboratoire AOP Orphan Pharmaceuticals ≤ 31/08/2017, du laboratoire EUSA Pharma sur la période du 31/10/2011 au 06/10/2017 et des cas enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance sur la période du 01/01/2014 au 31/08/2017.

Les données des rapports périodiques de sécurité (PSURs) du laboratoire AOP Orphan Pharmaceuticals du 20/07/2010 au 31/10/2016 et les données du laboratoire EUSA Pharma du 20/05/2011 au 31/10/2016 ont également été

évaluées.

Le CRPV a également analysé les cas de décès fournis par les laboratoires Eusa Pharma pour la période du 01/08/2014 au 31/05/2017.

Une recherche bibliographique pour les termes « tetrabenazine » et « tetrabenazine safety » a été effectuée dans Pubmed, Google Scholar et Reactions Weekly pour la période du 01/01/2014 au 06/11/2018.

4. Résultats

4.1. Analyse des cas français

Après exclusion des cas non retenus (doublons, cas non valides, cas hors France, cas déjà présentés, autres étiologies) parmi les données sus-citées (AOP Orphan Pharmaceuticals, EUSA Pharma et BNPV), le CRPV a porté son analyse sur 23 cas dont 19 graves (83 %).

Le principal SOC (système organ class) représenté concernait les affections du système nerveux (n=10), comprenant 9 cas graves dont 5 cas graves de syndrome malin des neuroleptiques (SMN), et parmi ces 5 cas, 2 cas d'évolution fatale. Le SOC affections psychiatriques est le second représenté (n=4) comprenant 3 cas graves d'idées suicidaires ou de dépression.

Le profil des effets indésirables est celui attendu pour tétrabénazine.

Dans 15 cas sur 23 (65,2 %), la tétrabénazine est utilisée en hors AMM (avec la dystonie comme indication rapportée dans 4 cas). On note une proportion importante de cas pédiatriques (9/23 cas et 6/19 cas graves) et un nombre plus important de SMN sur cette période d'étude (5 cas dans ce rapport et 2 cas dans le rapport précédent).

4.2. Analyse des cas de décès au niveau mondial

L'analyse des décès a porté sur 633 cas fournis par Eusa Pharma sur la période du 01/08/2014 au 31/05/2017 (après exclusion des doublons n=11 et des cas où l'imputabilité a été considérée comme non liée n=73).

Dans la majorité des cas (87,5 %), la cause de décès n'est pas connue ou inexplicée. Le CRPV a conduit une évaluation de la causalité de la TBZ des cas de décès : la causalité est inconnue dans 65 % des cas, elle est non exclue dans 24 % et non liée dans 10 % des cas.

Il est à noter que la quasi-totalité (98%) des cas de décès provient des Etats-Unis.

Dans la majorité des cas de décès, l'indication de la TBZ concernait une des principales indications approuvées dans le cadre de l'AMM, la maladie de Huntington (67,8%) et la dyskinésie tardive (3,6%).

Pour les cas où la posologie est connue (91,5%), la posologie journalière moyenne est de 56,4 mg (médiane 50 mg) pour des valeurs allant de 3,13 mg à 250 mg par jour.

La population pédiatrique concernait 2% des cas.

5. Conclusion du CRPV rapporteur

Il existe peu de notifications spontanées en France concernant la TBZ parmi les cas fournis par les laboratoires et les cas retrouvés dans la BNPV (23 cas).

Le profil de tolérance de la TBZ est globalement superposable aux informations déjà connues et pour lesquelles une mention figure dans les RCP et concernent principalement les affections du système nerveux central (syndrome malin des neuroleptiques, syndrome parkinsonien, akathisie, somnolence). Il s'agit d'effets indésirables dose-dépendants, régressant ou disparaissant à la diminution de la posologie quotidienne ou à l'arrêt de la TBZ.

Le CRPV note une prescription hors AMM dans 65 % des cas français (15 cas sur 23).

Une proportion importante de SMN (5/23), de cas pédiatriques (9/23) et des posologies proportionnellement plus élevées chez l'enfant sont observés.

L'analyse des cas de décès au niveau mondial reste difficile car les cas sont souvent peu informatifs avec des causes de décès non connues dans la majorité des cas, peu d'informations quant à la prise de la TBZ et les traitements

concomitants, le contexte de survenue ou les antécédents des patients.

Certaines pathologies traitées (maladie de Huntington notamment) ou associées (maladie d'Alzheimer, insuffisance respiratoire chronique, maladie athéromateuse) sont irréversibles et susceptibles d'évoluer vers le décès brutal. Elles peuvent expliquer les décès par troubles de la déglutition, pneumopathies, altération de l'état général.

Les fiches CIOMS concernant un décès ne rapportent souvent qu'une relation temporelle avec la TBZ et l'imputabilité médicamenteuse est donc difficile à établir

Parmi les 633 cas de décès analysés, 32% (210 cas sur 633) des patients ont une indication autre que la maladie de Huntington ou une indication inconnue. La majorité des autres pathologies concernent une population où le décès n'est pas attendu : dyskinésie, torticolis spasmodique, maladie de Gilles de la Tourette, syndrome de Meige, tremblements. Certains cas relèvent d'interaction, mais un nombre important de décès d'étiologie inconnue pour des pathologies non graves est également à souligner.

L'analyse des décès d'étiologie possiblement cardio-vasculaires est difficile car il n'a pas été possible d'affirmer le diagnostic de mort subite. Un certain nombre de cas sont à considérer comme mort brutale inexpliquée. La proportion des décès de cause inconnue est importante (602 cas sur les 633 cas analysés) et un nombre de cas évoquant fortement un décès inexpliqué sans qu'il soit mentionné comme tel est à noter.

Lors de l'analyse des cas d'affections respiratoires, un certain nombre de pneumopathies de déglutition/inhalation sont des pneumopathies d'inhalation à un stade terminal de la maladie de Huntington. Dans certains cas de pneumopathies de déglutition/d'inhalation quelle que soit l'indication de la TBZ, il existe un rôle contributif de la TBZ qui peut aggraver une dysphagie préexistante.

Nous notons des posologies chez les enfants proportionnellement plus importantes que chez l'adulte parmi ces cas.

Le CRPV demande :

- La clôture de l'enquête officielle
- Un suivi des données pédiatriques (résultats des études demandées dans le cadre du plan d'investigation pédiatrique ainsi qu'une analyse des cas pédiatriques disponibles depuis la commercialisation)
- Une synthèse des effets indésirables cardiovasculaires graves au niveau international dans le cadre du PSUR en soulignant que le potentiel pro-arythmogène a été insuffisamment évalué
- Un génotypage systématique du CYP2D6 à une posologie ≥ 50 mg/j (comme demandé aux USA)
- Une harmonisation des RCPs concernant l'utilisation en cas d'insuffisance rénale

6. Discussion et conclusion du Comité technique de pharmacovigilance

La clôture de l'enquête est votée à l'unanimité.

Un argumentaire sera préparé par le CRPV rapporteur pour le prochain PSUR (date de soumission 31/10/2019) concernant l'analyse critique des cas pédiatriques et effets indésirables cardiovasculaires, ainsi que sur le génotypage systématique du CYP2D6 à une posologie ≥ 50 mg/j, et sur l'utilisation de tétrabénazine chez les patients avec insuffisance rénale.

Nom du dossier	Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité Erivedge® (Vismodégib)
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles
CRPV en charge du dossier	CRPV de BREST
Horaire de passage	15h50 - 16h20
Références documentaires : Rapport et présentation du CRPV	
1. Introduction	
Date(s) d'ouverture du Suivi national et présentations antérieures en CTPV	Ouverture : 2013 Présentation: 26/03/2019

Nom commercial	Erivedge®
DCI	Vismodégib
Excipient(s) à effet notable	Lactose monohydraté : 71,5 mg par gélule
Forme pharmaceutique et dosage	Gélule (rose opaque) Chaque gélule contient 150 mg de vismodegib. Boite de 28 gélules
Classe pharmacologique	Agents antinéoplasiques, autres agents antinéoplasiques Code ATC : L01XX43
Indication(s)	Traitement des patients adultes atteints de: <ul style="list-style-type: none"> • carcinome baso-cellulaire métastatique symptomatique • carcinome baso-cellulaire localement avancé pour lequel la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas appropriées
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste I Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie
Procédure d'enregistrement	AMM délivrée par la FDA le 30 janvier 2012 AMM conditionnelle délivrée au niveau européen en 2013 AMM le 14/11/2016 Procédure européenne EU/1/13/848/001 centralisée Rapporteur Suède
Titulaire d'AMM / Exploitant	Roche Registration Ltd
Date d'obtention de l'AMM Européenne	12/07/2013
Date de commercialisation en France	11/10/2013
Pays commercialisant la (les) spécialité(s)	86 pays dont 28 européens

2. Contexte

Le vismodégib (Erivedge®, laboratoires Roche) est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome baso-cellulaire métastatique symptomatique et/ou de carcinome baso-cellulaire localement avancé pour lequel la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas appropriées.

Erivedge® a obtenu une AMM européenne le 12 juillet 2013, 1 an et demi après l'autorisation aux USA. L'AMM a été accordée sous conditions car les données présentées au moment de l'enregistrement ont été jugées insuffisantes en termes de nombre de sujets inclus, de durée de suivi et du faible niveau de preuve des études pilotes (absence de comparateur). Une surveillance de plusieurs risques potentiels a accompagné l'AMM initiale en juillet 2013. La liste de ces risques a été modifiée au moment du renouvellement de l'AMM en avril 2014. Le 14/11/2016, l'AMM conditionnelle est transformée en AMM normale suite à l'avis favorable du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) basé sur les données complémentaires reçues de l'étude STEVIE (MO25616).

Les risques potentiels surveillés dans les rapports périodiques de sécurité (PBRER) sont : l'apparition de cancers cutanés spino-cellulaires et de cancers secondaires, le risque de mort subite, l'altération de la fertilité, les utilisations hors-AMM (médulloblastome en pédiatrie, CBC pour lequel le traitement chirurgical est approprié et dans les autres cancers), les kératites, les fractures, les événements thromboemboliques veineux et les syncopes.

Le vismodégib est une molécule tératogène chez l'animal. Un plan de pharmacovigilance de prévention de la grossesse a été adossé à son AMM pour prévenir l'exposition des femmes enceintes. Il s'agit du troisième rapport sur le suivi national de pharmacovigilance d'Erivedge®. Les données analysées ont été collectées par les laboratoires Roche et le Centre régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Brest, en charge de ce suivi. Ces données de sécurité couvrent la période de Janvier 2016 à Décembre 2018. Elles comprennent les notifications françaises et internationales.

3. Matériels et méthode

L'analyse a été faite à partir :

- Des cas enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) jusqu'au 31/12/2018.
- Des données transmises au CRPV de Brest par les laboratoires ROCHE :
 - **sans délai**, cas nationaux et internationaux, d'exposition au cours d'une grossesse, et ce quelle que soit l'issue de la grossesse
 - **sans délai**, copie des fiches de cas graves rapportés sur le territoire français,
 - une copie des fiches de cas non graves rapportés sur le territoire français,
 - les rapports actualisés internationaux de pharmacovigilance (PSUR),
 - les articles marquants issus de la veille bibliographique.
- Des données issues de la littérature :
 - la recherche bibliographique, concernant en particulier la tolérance du vismodégib, a été réalisée par les laboratoires Roche.

4. Résultats

4.1. Données de tolérance du 01/01/2016 au 31/12/2018

4.1.1 En France

Au total, 58 notifications ont été collectées par le laboratoire Roche dont 23 cas graves et de 35 cas non graves. L'interrogation de la BNPV a permis de retrouver 5 autres cas non graves déclarés aux CRPV.

Ce total de **63** notifications correspond à **129** effets indésirables dont 44 effets graves et 85 effets non graves.

Dans 14 cas, l'indication était hors-AMM : médulloblastome, syndrome de Gorlin, mélanome, xeroderma pigmentosum, cancer non cutané non précisé et 1 cas de mésusage (utilisation chez l'enfant dans une indication non précisée).

Les industriels ont rapporté 3 séries d'observations sous la forme de 4 notifications. Dans ces notifications, les effets rapportés sont des effets non graves : alopecie, fatigue, dysgueusie, crampes musculaires, anorexie, perte de poids et inefficacité médicamenteuse. Par ailleurs, 1 cas d'inefficacité a été considéré comme grave.

Les classes-organes les plus représentées sont : les atteintes musculo-squelettiques (17.8%), les atteintes cutanées (16.8%), les troubles généraux (13.2%), les atteintes neurologiques (10.85%), les troubles GI (7%), les investigations 7%), les lésions (7%) et les troubles du métabolisme et de la nutrition (6.2%).

65% des effets indésirables correspondent à des effets non graves. Les effets non graves les plus fréquemment rapportés sont dysgueusie, alopecie et crampes musculaires.

Un peu plus de la moitié des effets indésirables rapportés sont listés dans le RCP du vismodegib :

Les 73 effets listés sont :

- 21 atteintes musculosquelettiques (11 spasmes, 4 arthralgies, 1 contracture musculaire, 3 cas de myalgies, 2 augmentation CPK)
- 15 atteintes cutanées (12 alopecies, 1 prurit, 1 rash maculo-papuleux et 1 madarose)
- 15 troubles généraux (6 fatigue/asthénie, 4 pertes de poids, 3 anorexies, 1 perte de l'appétit, 1 douleur)
- 11 altérations du goût (3 agueusies et 8 dysgueusies)
- 6 troubles digestifs (3 diarrhées, 2 vomissements et 1 nausées)
- 5 anomalies du bilan hépatique : 1 augmentation des enzymes hépatiques, 1 augmentation des δ -GT, 1 cholestase, 2 cholestase/cytolyse.

Les 48 cas non listés sont :

- 7 atteintes cutanées (1 éruption acnéiforme, 1 cas de télangiectasies, 2 xérose cutanée/sécheresse cutanée, 1 érythème, 1 hyperpigmentation, 1 pelade)
- 5 atteintes cardio-vasculaires (1 bloc atrioventriculaire complet, 1 IDM, 1 cardiopathie hypertrophique, 1

ischémie intestinale, 1 thrombose veineuse)

- 5 effets néoplasiques (1 carcinome spino-cellulaire, 1 carcinome hépato-cellulaire, 1 glioblastome, 1 mélanome et 1 tumeur neuroendocrine)
- 4 inefficacités médicamenteuses (cas laboratoire sans information complémentaire)
- 4 atteintes musculo-squelettiques (1 capsulite de l'épaule, 1 amyotrophie, 1 arthrite, 1 arthrose de la hanche)
- 3 atteintes gastrointestinales (1 dysphagie et 1 trouble GI, 1 pancréatite)
- 3 troubles métaboliques (2 hyponatrémies et 1 hypercalcémie)
- 3 troubles neurologiques (1 cas de paresthésies, 1 anosmie et 1 céphalée)
- 2 intolérances médicamenteuses (cas laboratoire sans information complémentaire)
- 2 cas d'infection (bactériémie et une infection urinaire)
- 1 cas de pyrexie
- 1 fibrose pulmonaire
- 1 cas d'agressivité
- 1 cas de vertige
- 1 augmentation de la créatininémie
- 1 cas de trouble de la thermorégulation
- 1 fracture de côte suite à une chute de cheval
- 1 cas de désadaptation d'une prothèse dentaire
- 1 cas d'augmentation de la protéine C
- 1 cas de mutation génétique acquises SMO et PIK3CA de la tumeur.

Par ailleurs, ont été déclarés 7 cas de mésusage (capsule croquée au lieu d'être avalée et 6 utilisation hors-AMM : mélanome, xeroderma pigmentosum, médulloblastome et carcinome sans précision) et 1 erreur de dispensation.

Parmi les effets listés, signalons 5 anomalies du bilan hépatique et 2 cas d'augmentation des CPK.

Parmi les cas non listés signalons :

- 5 néoplasies : il s'agit d'un cas de Glioblastome, 1 cas d'un cancer hépato-cellulaire, 1 carcinome spino-cellulaire, un mélanome et un cas d'une tumeur neuroendocrinienne du côlon.
- 1 cas de pancréatite,
- 1 cas de télangiectasie,
- 1 cas de thrombose veineuse,
- 1 cas d'ischémie mésentérique,
- 3 cas d'atteintes cardiovasculaires.

Par ailleurs signalons 14 cas d'arrêt du traitement pour problème de tolérance. Les effets indésirables qui ont conduit à l'arrêt du traitement sont : BAV, infarctus du myocarde, carcinome hépato-cellulaire, glioblastome, alopecie, trouble de la thermorégulation, arthrose de la hanche, dysgueusie, crampes musculaires, pancréatite et infection urinaire.

4.1.2 Au niveau mondial

Le laboratoire Roche a fourni le dénombrement des notifications par trimestre au niveau international (hors France). Un total de 10 182 cas d'effets indésirables a été rapporté sur l'ensemble de la période (2016-2018).

Les effets indésirables graves correspondent à 1402 effets soit 13.7% de l'ensemble de la notification.

Les types d'atteintes les plus représentés sont les effets généraux (17%), les atteintes musculo-squelettiques (16.81%), les effets neurologiques (16%), les effets digestifs (10.92%), et les effets cutanés (10.9%). Signalons que les tumeurs et cancers correspondent à 2.7% des notifications internationales.

Dans l'ensemble de la notification, 294 cas (3%) correspondent à une inefficacité du traitement et/ou récurrence de la maladie initiale. On note 133 cas (1.3 %) cas d'utilisation hors AMM.

4.1.3 Exposition durant la grossesse

3 cas d'exposition pendant la grossesse ont été déclarés au laboratoire Roche. Il s'agit de 3 notifications spontanées provenant des USA :

- Une patiente déclare 2 ans et 10 mois après le début du traitement par vismodegib être enceinte. Le traitement par vismodegib est poursuivi malgré la grossesse. Pas d'information complémentaire. L'issue de la grossesse n'est pas précisée.
- Une patiente dont le partenaire a été traité par vismodegib pendant 10 mois. Bébé en bonne santé.
- Patiente avec une exposition trans-séminale au vismodegib sans effet indésirable. La date de début de la grossesse est de 8 mois après l'arrêt du traitement du partenaire par vismodegib. Naissance d'une fille à 41,2 semaines, périmètre crânien 36 cm avec mutation génétique spontanée d'épidermolyse bulleuse (EB). Score d'Appgar à 1 minute à 9, à 5 minutes à 9 et à 10 minutes, non précisé. Le test génétique moléculaire est positif pour une épidermolyse bulleuse simplex généralisée sévère. Les deux parents ont été testés négatifs pour porter les gènes mutés d'une EB. Tous les tests prénataux (échographie, prise de sang) étaient normaux pour la mère et l'enfant. Pas d'autres informations disponibles.

A propos d'éventuels signaux de pharmacovigilance :

Risque de cancer secondaire :

4 cas français sont recensés entre 2016 et 2018

- Femme entre 60 et 70 ans qui a présenté un glioblastome 5 mois après l'arrêt du traitement par vismodegib (débuté le 10/06/2016) pour un carcinome baso-cellulaire du cuir chevelu. Hospitalisation pour troubles des fonctions supérieures puis coma. Scanner cérébral: hémorragie frontale volumineuse avec 3 lésions cérébrales frontales probablement secondaires. Diagnostic de glioblastome. Traitement par radiothérapie + Temodal® (témozolomide).
- Homme, d'âge non précisé, qui a présenté un carcinome hépato-cellulaire 4 mois après le début d'un traitement par vismodegib pour un CBC non résecable. Arrêt du vismodegib suite à la découverte de l'hépatocarcinome malgré une excellente efficacité et tolérance du traitement.
- Homme entre 70 et 80 ans, suivi pour un carcinome basocellulaire récidivant, traité par vismodegib au long cours, qui a présenté une tumeur neuroendocrinienne peu différenciée du côlon gauche. Prise en charge chirurgicale. Poursuite du traitement par vismodegib.
- Un homme entre 80 et 90 ans suivi pour un carcinome baso-cellulaire latéro-nasal gauche d'exérèse incomplète. Décision de traitement par Erivedge®. Découverte d'une lésion suspecte au niveau du cuir chevelu. Une biopsie est réalisée puis diagnostic d'un mélanome SSM, Breslow 3.5mm, index mitotique5, de niveau IV de Clark. Exérèse incomplète. (Mélanome d'apparition récente ou accélération de la croissance d'un mélanome sous-jacent ?). Le rôle du vismodegib est mis en question vu le délai d'apparition cours (5 mois).

Conclusion CPRV : Ce risque est surveillé au niveau des PBRERs. Concernant le cas de carcinome hépato-cellulaire, le délai de survenue est très court pour envisager le rôle du médicament.

Risque de thrombose veineuse :

1 seul cas français rapporté sur la période : Homme entre 40 et 50 ans qui a présenté une thrombose veineuse soléaire un an après le début d'un traitement par vismodegib pour un syndrome de Gorlin. Traitement par HBPM pendant 3 semaines et arrêt du vismodegib quelques semaines. A noter le contexte d'IMC à 30 et de tabagisme actif. NFS, profil électrophorétique et CRP normaux. D-dimères, AC anticardiolipines et antiβ2GP1 négatifs. Antithrombine, protéine C et S normaux. Pas de facteur V de Leiden, ni de transition G20210A dans le gène du facteur II. Evolution favorable.

15 évènements thromboemboliques veineux sont rapportés au niveau international (6 évènements thromboemboliques, 4 embolies pulmonaires, 2 thromboses, 1 thrombose pulmonaire, 1 thrombose vasculaire de la rétine, 1 thrombose du sinus cérébral).

Conclusion CRPV : Ce risque est surveillé au niveau des PBRERs.

Télangiectasies :

1 seul cas français rapporté et publié : Un homme entre 70 et 80 ans est traité pour un syndrome de Gorlin. Il débute

un traitement par vismodégib pour un CBC inopérable de l'oreille droite. Durant les 18 mois de traitement, le patient développe des effets indésirables bien connus comme une dysgueusie, des crampes musculaires et une alopecie. Un an après le début du traitement apparaissent des tégangiectasies en bande sous mammaire, isolées. Il n'y avait pas de notion de prise médicamenteuse concomitante, ni de traumatisme et le bilan hépatique était normal. Il arrête le traitement pour rémission complète. Un mois après la fin du traitement, les tégangiectasies commençaient à régresser conjointement aux autres effets indésirables.

Les auteurs proposent un mécanisme physiopathologique : La voie de signalisation Hedgehog (SHH) participe à la prolifération, à la différenciation des cellules et à la mise en place de nombreux tissus comme le tissu endothélial. Au cours de l'embryogenèse, SHH agit indirectement en activant le *vascular endothelial growth factor* (VEGF) qui entraîne la formation des vaisseaux matures. SHH a un rôle de coordinateur moléculaire de la vasculogenèse chez l'embryon. Chez l'adulte, physiologiquement, la voie SHH est plus silencieuse mais reste impliquée dans des processus de réparation cellulaire. La voie SHH semblerait conserver un rôle de coordinateur de la vascularisation à l'âge adulte.

Pas de cas au niveau international.

Conclusion CRPV : Cet effet est à garder en mémoire et à surveiller dans les PBRERs.

Pancréatite : 1 seul cas français sur la période

Une femme entre 70 et 80 ans a présenté, 1 mois après le début du vismodegib, des douleurs abdominales. Biologie: lipase à 4 N sans anomalie hépatique. Scanner abdominal: infiltration de la graisse autour de la queue du pancréas confirmant le diagnostic de pancréatite aiguë oedémateuse, sans dilatation du tractus biliaire ou du canal pancréatique, avec une vésicule biliaire non lithiasique. Le reste du bilan étiologique est négatif. Vismodegib est arrêté. Régression de la douleur et normalisation des lipases. La cholangiographie par résonance magnétique montre plusieurs formations kystiques de la tête et du corps du pancréas suggérant une tumeur mucineuse papillaire intracanalair du pancréas dans le système canalaire secondaire.

Par ailleurs, 1 cas de pancréatite a été rapporté au niveau français en 2014. Il s'agit d'une femme entre 70 et 80 ans avec un antécédent de pancréatite chronique qui a présenté, 19 jours après le début du vismodegib, une pancréatite aiguë **lithiasique** avec augmentation des lipases à plus de 2 000 UI/l.

Au niveau international, 7 cas de pancréatite (5 pancréatites et 2 cas d'augmentation de lipases) ont été rapportés entre octobre 2013 et décembre 2018. Il s'agit de cas de laboratoire peu informatifs.

Aucun cas de pancréatites n'est rapporté dans les PSURs.

Toutefois, dans le RCP d'Odomzo®, nous retrouvons parmi les effets indésirables l'augmentation des lipases et des amylases.

Conclusion CRPV : une revue cumulée des cas de pancréatite pourrait être demandé au laboratoire dans le prochain PBRER.

Cas cardio-vasculaires :

Le signal initial au niveau européen concernait les insuffisances cardiaques suite à une publication d'un cas d'insuffisance cardiaque congestive. Dans le rapport d'évaluation du PBRER daté du 2 septembre 2016, le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) a demandé une revue cumulative des données concernant l'insuffisance cardiaque (apparition et aggravation d'une cardiopathie préexistante), y compris les données précliniques et cliniques, ainsi qu'une discussion sur la nécessité d'une mise à jour du RCP et du PGR.

Cette revue cumulative sur l'insuffisance cardiaque chez les patients traités par le vismodegib n'a pas trouvé de preuves solides à l'appui de ce risque. La mise à jour du PGR et du RCP n'a pas été jugée nécessaire par le laboratoire.

Avis PRAC : L'évaluation des données cumulatives de l'insuffisance cardiaque dans le précédent PSUR a conclu que les données présentées ne fournissent pas suffisamment de preuves pour établir une relation entre vismodegib et une insuffisance cardiaque. La fermeture du signal et les activités de pharmacovigilance de routine ont été approuvées. Aucune nouvelle information sur l'innocuité concernant l'insuffisance cardiaque (de novo ou l'aggravation des symptômes préexistants) n'a été identifiée au cours de la période du dernier PSUR.

4 cas cardio-vasculaires rapportés en France durant la période: un cas de BAV complet chez un patient entre 90 et 100 ans, un cas d'IDM chez un patient entre 70 et 80 ans, un cas de cardiomyopathie hypertrophique concentrique avec FEVG à 45% chez un patient entre 70 et 80 ans (antécédents CV).

Aucun cas d'insuffisance cardiaque n'est rapporté dans la notification française au cours de la période. Par ailleurs, 6 cas d'insuffisance cardiaque sont rapportés au niveau international.

Conclusion CRPV : Il n'y a pas de concordance des cas au niveau de la clinique. Il existe de nombreux facteurs confondants. Pas d'action à envisager.

Perforation intestinale :

Le signal de perforation gastro-intestinale, ulcération, hémorragie ou obstruction a été identifié comme un nouveau signal pendant l'intervalle de rapport du précédent PBRER (période du 30/07/2015 au 29/01/2016). Un Drug Safety Report (DSR) a été réalisé. L'association causale entre le vismodegib et perforation gastro-intestinale, ulcération, hémorragie et obstruction n'a pas été retenue. La mise à jour du RCP n'a pas été validée par le PRAC le 02/09/2016.

Un cas français d'ischémie mésentérique a été rapporté au cours de la période : Homme entre 60 et 70 ans qui a présenté une ischémie mésentérique 5 mois après le début du traitement par vismodegib pour un carcinome baso-cellulaire du visage. Le patient présentait de nombreux antécédents vasculaires (une AOMI, anévrisme de l'aorte abdominale thrombosé, thrombose carotidienne gauche, HTA réno-vasculaire (sténose artère rénale droite)). Le patient a subi une colectomie totale en urgence + iléostomie terminale. En post-op, instabilité hémodynamique, ischémie bilatérale des membres inférieurs + défaillance multiviscérale. Soins de confort suivi du décès du patient.

Conclusion CRPV : Il existe des facteurs confondants importants. Pas d'action à envisager.

Cas d'atteintes hépatiques :

Le PRAC a demandé en 2014 que l'hépatotoxicité soit un risque suivi de près et qu'un bilan cumulatif soit présenté. En réponse, le titulaire de l'AMM a procédé à un examen cumulatif des cas d'hépatotoxicité.

En Mars 2017, le CRPV de Brest avec l'ANSM ont envoyé au rapporteur européen un commentaire sur l'hépatotoxicité à partir des cas français et de la littérature.

Dans le cadre du suivi en France, en 4 ans de commercialisation, il est recensé 8 cas d'hépatotoxicité, dont 3 au cours des deux dernières années (Annexe VIII) qui n'apportent pas d'éléments supplémentaires en faveur d'un signal d'hépatotoxicité (facteurs confondants, rechallenge négatif, manque d'information, augmentation des enzymes hépatiques de 2 à 4N).

Le 1^{er} septembre 2017, le PRAC a demandé de nouveau une revue cumulative des troubles hépatiques compte tenu du rôle potentiel de la voie de signalisation de Hedgehog dans la réparation hépatique.

Conclusion : Avis PRAC Mai 2018 : D'après les données disponibles, aucun facteur prédisposant ou groupe de patients particulièrement à risque de développer une DILI (drug induced liver injury) n'a pu être identifié. Ces données ne justifient pas non plus d'éviter un rechallenge chez les patients ayant subi une DILI sous vismodegib, et aucune indication ne peut être donnée sur une population spécifique à risque ou sur la gestion des patients affectés. Une détermination de la fréquence ne peut pas être faite à partir des données post-marketing.

Au vu des données présentées dans le PSUR révisé, le PRAC a estimé que les DILI devraient être ajoutées au RCP en 4.8 avec une fréquence inconnue.

Atteintes cutanées sévères :

Au niveau international 5 cas de toxicités cutanées sévères ont été rapportés depuis le début du suivi :

- 1 cas d'hypersensibilité médicamenteuse au cours de la période Oct 2013-Dec 2015.
- 1 cas de DRESS au cours de la période Jan 2016-Déc. 2017.
- 1 cas de PEAG simulant un Stevens-Johnson au cours de la période Jan 2016-Dec 2017.
- 1 d'hypersensibilité médicamenteuse et 1 cas de DRESS sont rapportés en 2018 sans information complémentaire.

Aucun cas français n'a été rapporté depuis le début du suivi.

Conclusion du CRPV : Ce risque n'est pas abordé dans les risques à surveiller des PBRERs.

Un rapport cumulatif des cas de syndrome d'hypersensibilité (DRESS) et d'atteintes cutanées sévères, ainsi qu'une

surveillance particulière de ce risque pourraient être demandés au laboratoire.

CPK :

L'augmentation des CPK était considérée comme un risque potentiel important à surveiller, puis il a été ajouté à la liste des effets indésirables du RCP le 17/11/2016.

Les auteurs d'une publication relèvent que l'augmentation des CPK est décrite dans l'information médicale du sonidegib (Odomzo®) et du vismodegib (Erivedge®), cependant une surveillance est requise uniquement pour le sonidegib dans les précautions d'emploi en 4.4.

Un premier cas français d'augmentation des CPK a été rapporté au cours de cette 2^{ème} période de suivi. Il s'agit d'un adolescent qui a présenté une augmentation de la créatininémie et des CPK 3 mois après le début du traitement par vismodegib pour un cancer non cutané non précisé. Arrêt du vismodegib pendant un mois avec stabilisation des chiffres. Pas d'informations concernant la poursuite ou pas du traitement par vismodegib.

Une harmonisation du RCP des 2 médicaments pourrait être envisagée.

Cas d'exposition au cours de la grossesse :

Aucun cas d'exposition au vismodegib au cours de la grossesse n'a été rapporté au niveau national au cours de ces 2 années de suivi.

3 cas ont été notifiés aux Etats-Unis, entre 2016 et 2018 :

- 1 cas chez une patiente entre 50 et 60 ans qui a été enceinte au cours du traitement par vismodegib qui a été poursuivi. L'issue de la grossesse est inconnue. Dans le 2^{ème} cas, il s'agit d'une exposition trans-séminale au vismodegib. L'issue de la grossesse est un bébé en bonne santé.
- 1 cas d'exposition trans-séminale au vismodegib chez une femme entre 30 et 40 ans. Le début de la grossesse se situe 8 mois après l'arrêt du traitement par le partenaire. Issue de la grossesse : petite fille avec une mutation génétique d'épidermolyse bulleuse.

Concernant ce dernier cas d'épidermolyse bulleuse, la grossesse a eu lieu pendant la fenêtre d'exposition à risque qui est de 24 mois après l'arrêt du traitement. L'épidermolyse bulleuse est une maladie génétique héréditaire à caractère dominant. Les 2 parents ont été testés négatifs pour cette maladie.

Le CRPV s'interroge sur le rôle du vismodegib dans la survenue de la maladie chez le nouveau-né. Il propose de prendre l'avis d'un centre de référence à ce sujet.

Utilisation hors-AMM :

L'utilisation hors-AMM du vismodegib est surveillée dans le PBRER.

1 cas de traitement d'un médulloblastome chez un adolescent a été rapporté entre 2016 et 2018. Le patient a été traité par vismodegib et sonidegib avec une mauvaise tolérance des 2 produits. Il est décédé des suites de la progression de sa maladie.

Signaux récents discutés dans les PBRERs:

Dans le dernier PBRER couvrant la période du 30/01/2017 au 29/01/2018, 2 signaux ont été identifiés et puis considérés comme clos :

- Urosepsis: Le signal a été identifié suite à une publication (**Lorentzen et al.**) concernant 2 cas d'urosepsis récidivants mettant en jeu le pronostic vital de la patiente après traitement par vismodegib.

Sur la 3^{ème} période de suivi (2016-2017), 3 cas d'urosepsis sont rapportés au niveau international entre 2016 et 2017. Aucun cas d'urosepsis n'est rapporté au niveau de la notification française sur la période 2016-2017.

Conclusion PRAC : Après analyse des données disponibles, un lien de causalité entre le traitement par vismodegib et la survenue d'un urosepsis n'a pas été identifié. Le signal est considéré comme clos.

- Puberté précoce :

2 cas ont été identifiés dans une étude chez des patients pédiatriques recevant un traitement par Vismodegib au long cours pour un médulloblastome (ML 28353).

Dans les 2 cas, des facteurs confondants sont présents : antécédent de tumeur intracrânienne, chimiothérapie, radiothérapie.

Cependant, le titulaire de l'AMM a conclu à l'existence d'un lien de causalité possible entre le développement de la puberté précoce et le traitement prolongé par vismodegib chez les patients pré-pubertaires.

Aucun cas de puberté précoce n'est rapporté au niveau de la notification française sur la période 2016-2017.

Le laboratoire propose une modification du RCP, à noter que le vismodegib n'a aucune indication chez les enfants.

Avis PRAC mai 2018 : Ce signal est en cours d'évaluation dans une procédure séparée.

5. Conclusion et proposition du CRPV rapporteur

Avec ce troisième rapport du suivi national d'Erivedge® le CRPV rapporteur propose :

- Un rapport cumulatif des cas de DRESS et d'atteintes cutanées sévères et des pancréatites par les laboratoires lors du prochain PBRER au vu de nombre de cas publiés par rapport à une faible exposition.
- Une harmonisation du RCP des 2 médicaments de la classe des inhibiteurs de la voie de signalisation de Hedgehog pour la surveillance des CPK au vu du nombre important des arrêts de traitement pour toxicité musculaire (29% d'arrêt du traitement pour problème de toxicité dont 8% pour spasme musculaire)
- La poursuite de la surveillance dans les PBRERs des cancers secondaires et des thromboses veineuses.

Après l'envoi du commentaire français sur les effets hépatiques, un nouvel avis du PRAC a été établi en Mai 2018 demandant d'ajouter les DILIs au RCP du vismodegib à la section 4.8 avec une fréquence inconnue.

Aucun cas de grossesse n'a été rapporté au niveau français durant la 3^{ème} période de suivi. Au niveau international, 3 cas d'exposition au cours de la grossesse ont été rapportés entre 2016 et 2018 avec la naissance d'une petite fille avec une mutation génétique d'épidermolyse bulleuse.

Le CRPV rapporteur propose la poursuite du suivi du vismodegib avec :

- Demande d'une revue cumulée des cas d'atteintes cutanées sévères dans prochain PSUR
- Demande d'une revue cumulée des cas de pancréatites
- Harmonisation des 2 RCP (vismodégib / sonidegib) concernant la surveillance des CPK
- Constat d'une utilisation hors AMM en France
- Expertise du cas grossesse d'épidermolyse bulleuse

6. Conclusion et perspectives

Une question sur le hors AMM en France a été soulevée. Proposition de demander au laboratoire les cas d'usage non conforme rapporté en France par courrier. Le hors AMM est surveillé dans les PBRERs et sera suivi également dans le prochain rapport du suivi national.

La programmation de ce suivi en comité technique s'effectuera d'ici 1 an.

Nom du dossier	Présentation du projet : ouverture des données de l'ANSM au public
Direction en charge du dossier	Direction générale, direction de la maîtrise des flux et des référentiels et direction de la surveillance
Horaire de passage	16h20 – 17h00
Synthèse	

1. Contexte

- Des obligations juridiques de publication de données (notamment loi République numérique de 2016)
 - Les documents communiqués par les administrations en réponse à une demande individuelle («demandes CADA»)
 - L'ensemble de leurs bases de données, mises à jour de façon régulière
- Des obligations à concilier avec les secrets légaux, en particulier avec la protection des données personnelles (RGPD)
- En déclinaison, le 1^{er} axe du Contrat d'objectif et de performance 2019-2023 de l'ANSM porte sur l'ouverture aux parties prenantes et le renforcement de la transparence sur les travaux de l'agence
 - Projet de publication des données
 - Réforme du site internet de l'agence
 - Développement des auditions publiques
 - Réforme des comités permanents en intégrant les associations de patients

2. Objectifs et périmètre

- Les objectifs du projet
 - Mettre en œuvre la réglementation
 - Rendre publiques nos données de façon proactive, en signe d'ouverture de l'agence
 - Informer les parties prenantes sur l'instruction des dossiers
 - Communiquer sur l'action de l'agence et valoriser son expertise
- **Le principe** : on publie «tout» sous réserve du respect des secrets légaux
- **Le périmètre** : trois catégories de données/ documents
 - Les données CADA
 - Les données « brutes » de nos bases de données
 - Les documents d'instruction comme les rapports d'évaluation

Les données CADA seront publiées à compter d'avril 2019 après occultation des données légalement protégées