

CT012016023  
26.02.2016  
Direction de la Surveillance  
Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance  
Dr. Patrick Maison

**Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012016023**

Séance du 16 02 2016 de 09h30 à 17h00 en salle 1, 2 & 3

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Kamel MASMOUDI	Membre		x
Valérie GRAS-CHAMPEL	Suppléant	x	
Pascale LAINE-CESSAC	Membre	x	
Siamak DAVANI	Membre		x
Mélanie MOLTENIS	Suppléant	x	
Antoine PARIENTE	Membre		x
Françoise HARAMBURU	Suppléant	x	
Dominique KOWALSKI	Membre		x
Layal EL ARIDI	Suppléant	x	
Antoine COQUEREL	Membre		x
Marion SASSIER	Suppléante	x	
Marie ZENUT	Membre	x	
Catherine SGRO	Membre/Suppléante du président	x	
Michel MALLARET	Membre		x
Aurélie GRANDVUILLEMIN	suppléant	X	
Céline VILLIER	suppléant	x	
Régis BORDET	Membre		x
Sophie GAUTIER	Suppléant	x	
Marie-Laure LAROCHE	Membre	x	
Thierry VIAL	Membre/Président	x	
Judith COTTIN	Suppléant	x	
Nathalie PARET	Suppléant	x	
Joelle MICALLEF	Membre		x
Anne DEFAUT	suppléant	x	
Dominique HILLAIRE-BUYS	Membre	x	
Pierre GILLET	Membre	x	
Pascale JOLLIET	Membre		x
Gwenaëlle VEYRAC	Suppléant	x	
Milou-Daniel DRICI	Membre		x
Anne SPREUX	Suppléant	x	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Agnès LILLO LE LOUET	Membre		x
Christine LE BELLER	Suppléant	x	
Hervé LE LOUET	Membre	x	
Pirayeh DUFOUR-LAMARTINIE	Membre	X(après midi)	
Sixtine GINISTY	Suppléant	x	
Maritza MARKARIAN	Invités	X (après midi)	
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Membre	x	
Michel BIOUR	Membre		x
Joëlle MICHOT	Suppléant	x	
Françoise BAVOUX	Membre	x	
Marie-Christine PERAULT POCHAT	Membre		x
Alexandre QUILLET	Suppléant	X	
Thierry TRENQUE	Membre	x	
Éric BELLISSANT	Membre		x
Elisabeth POLARD	Suppléant	x	
Nathalie GUILLEMANT –MASSY	Membre	x	
Patrick MISMETTI	Membre		x
Claire Guy	Suppléant	x	
Martine TEBACHER-ALT	Membre	x	
Jean –Louis MONTASTRUC	Membre		x
Florence MOULIS	Suppléant	x	
Annie –Pierre JONVILLE BERA	Membre	x	
Marie DI QUAL	Interne	x	
Maud MEHRING	Interne	x	
Marion ALLOUCHERY	Interne	x	
Vanessa LABAT	Interne	x	

Nom des participants		Statut		Présent	
ANSM					
<b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>					
Patrick MAISON	Directeur			x	
Céline MOUNIER	Directeur adjoint			X	
Isabelle ROBINE	Chargé de mission au PRAC			X	
Marie-Laure VEYRIES	Référent Information scientifique			X	
<b>Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance</b>					
Florence CARDONA-GIORDANO	Chef de Pôle			x	
Christelle DESITTER	Coordonnateur des réseaux de vigilance			x	
Emilie VITTAZ	Coordonnateur des réseaux de vigilance			X	
Nathalie GRENE-LEROUGE	Evaluateur			X	
Bich-Hang PHAM	Evaluateur			X	
Béatrice POROKHOV	Evaluateur			X	
<b>Pôle Plateforme de réception et d'orientation des signaux</b>					
Irène BIDAULT	Evaluateur			X	
Sylvie LEREBOURS	Evaluateur			x	
Julia PORTEBOIS	Evaluateur			x	
Emmanuelle RIPOCHE	Evaluateur			x	
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, NEPHROLOGIE</b>					
Alexandre MOREAU	Directeur Adjoint				
<b>Produits en Hématologie, Immunologie, Néphrologie</b>					
Marie GADEYNE	Evaluateur			X	
<b>Produits en Oncologie, Radiopharmaceutique</b>					
Vincent GAZIN	Chef d'équipe Produits			X	
Pascale WECHSLER	Evaluateur			X	
Emilie BRETON	Evaluateur			x	
Liora BRUNEL	Evaluateur			X	
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE</b>					
Céline DRUET	Directeur adjoint			x	
<b>Produits Cardiovasculaire, Thrombose, Métabolisme</b>					
Aude Le MONNIER	Evaluateur			X	
Françoise GOEBEL	Evaluateur (cas marquant)			x	
Solène VILLANOVA	Evaluateur			X	
<b>Produits en Endocrinologie, Gynécologie, Urologie</b>					

Nom des participants			
ANSM	Statut	Présent	
Muriel ECHEMANN	Evaluateur	X	
Elise TOURNIEUX	Evaluateur (cas marquant)	x	
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS</b>			
<b>Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie</b>			
Laura ANDREOLI	Evaluateur (cas marquant)	X	
Mélanie LEPLAY	Evaluateur (cas marquant)	X	
Marie PAREL	Evaluateur	X	
<b>Produits Antalgie, Rhumatologie, Pneumologie, ORL, Stomatologie et Ophtalmologie</b>			
Sylvain GUEHO	Chef d'équipe Produits	X	
Aude Le Monnier	Evaluateur	X	
Souad FAIDI	Evaluateur	X	
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES</b>			
<b>Produits en Maladies Infectieuses</b>			
Nathalie MORGENSZTEJN	Chef d'équipe Produits	X	
Marion PERRIN	Evaluateur	x	
Aurélien VITORES	Evaluateur	X	
<b>Produits en Dermatologie, hépato-gastroentérologie et Maladies métaboliques rares</b>			
Nathalie DUMARCET	Chef d'équipe Produits	X	
Violaine VERMILLARD	Evaluateur	X	
<b>DIRECTION DES THERAPIES INNOVANTES, DES PRODUITS ISSUS DU CORPS HUMAIN ET DES VACCINS</b>			
<b>Vaccins, Médicaments dérivés du sang</b>			
Ségoles Gurnot	(stagiaire- D SURV)	x	
Thi-Hong-Nhung TRINH	(stagiaire- D SURV)	X	
Lucie Sagot	(Interne –DP NEURHO)	x	
Sylvain Perriot	(Interne –DP NEURHO)	x	
Marrion LASSALLE	(Interne- D SURV)	x	
Pierre NET	(Interne- DP INFHEP)	x	

## Gestion des conflits d'intérêt

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été déclarée ni retenue au cours de la séance du Comité technique de pharmacovigilance du 16 février 2016.

Sujets abordés		Avis EU nécessaire avant publication	
<b><u>1. Introduction</u></b>		Pour adoption	
Adoption du compte-rendu du comité technique du 19 janvier 2016 CT012016013			
<b><u>2. Dossiers Produits – Substances (National)</u></b>			Non
2.1	Védolizumab ENTYVIO®	Pour avis	
2.2	Ifosfamide IFOSFAMIDE EG®, HOLOXAN®	Pour avis	
2.3	Tramadol	Pour avis	
2.4	Vismodégib ERIVEDGE®	Pour avis	
<b><u>3. Tour de Table</u></b>			

## Dossier

<b>Nom du dossier</b>	<b>Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité ENTYVIO® (vedolizumab)</b>
Direction en charge du dossier	Direction INFHEP
CRPV en charge du dossier	CRPV de Dijon

### Références documentaires

Rapports et présentations du CRPV de Dijon

### Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité ENTYVIO® (vedolizumab)

<b>Nom commercial</b>	ENTYVIO ® 300 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
<b>DCI</b>	Védolizumab
<b>Excipients(s) à effet notoire</b>	Saccharose
<b>Forme pharmaceutique</b>	Poudre pour solution à diluer pour perfusion.
<b>Classe pharmacologique</b>	Immunosuppresseurs sélectifs Code ATC L04AA33
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Procédure Centralisée (Rapporteur CHMP : Royaume Uni ; Rapporteur PRAC : Pologne)
<b>Date d'obtention de l'AMM</b>	22/05/2014
<b>Date de commercialisation en France</b>	15/09/2014
<b>Titulaire de l'AMM</b>	TAKEDA Pharma A/S
<b>Avis de la transparence</b>	07/01/2015 <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNF <ul style="list-style-type: none"> <li>o RCH active modérée à sévère : SMR important / ASMR IV</li> <li>o Maladie de Crohn (MC) active modérée à sévère: SMR modéré / ASMR V</li> </ul> </li> <li>- Chez les patients naïfs d'anti-TNF dans la MC et RCH : SMR insuffisant / ASMR sans objet</li> </ul>

### 1- Introduction

Le védolizumab est un immunosuppresseur biologique sélectif de l'intestin. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé qui se lie spécifiquement à l'intégrine  $\alpha 4\beta 7$ , exprimée préférentiellement sur les lymphocytes T auxiliaires soumis à l'écotaxie intestinale.

Entyvio® a disposé d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) du 02/05/2014 au 14/09/2014. Il a obtenu une AMM européenne selon une procédure centralisée le 22/05/2014 et est commercialisé en France depuis le 15/09/2014.

Entyvio® est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique (RCH) active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha). Il est également indiqué dans la maladie de Crohn (MC) active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une

intolérance à un traitement conventionnel ou par anti- TNF.

L'autorisation de mise sur le marché a été accompagnée de la mise en place d'un plan de gestion des risques (PGR) européen et d'un suivi national de pharmacovigilance ouvert en France en novembre 2014.

Les risques importants identifiés avec le védolizumab sont les réactions à la perfusion et les infections respiratoires hautes. Les risques potentiels importants incluent les infections (gastro-intestinales, systémiques et autres infections sévères, incluant les infections opportunistes, les leuco-encéphalopathies multifocales progressives), l'utilisation hors AMM (RCH ou MC légères ; enfants ou adolescents ; utilisation concomitante avec un anti-TNF) et les malignités.

Le CRPV de Dijon a présenté le premier bilan de pharmacovigilance couvrant la période du 1<sup>er</sup> novembre 2014 au 15 janvier 2016.

## **2- Méthode**

Le suivi a consisté à analyser tous les cas graves et non graves transmis par le laboratoire entre le 01/11/2014 et le 15/01/2016 et ceux enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) jusqu'au 15/01/2016. L'estimation du taux de notification spontanée a utilisé les données d'exposition fournies par la firme.

## **3- Résultats**

### **- Données d'exposition en France**

Les données d'exposition, depuis la mise sur le marché jusqu'au 15/12/2015, indiquaient un total de 1657 patients-année (PA) en France.

### **- Données de la notification spontanée en France**

L'analyse a porté sur 78 cas (dont 41 graves) rapportés chez des patients âgés en moyenne de 39.8 ± 14.2 ans. Ces 78 cas totalisent 109 effets indésirables (EI). Entyvio® était indiqué dans ces cas en traitement de la MC dans 31 cas, de la RCH dans 30 cas, autre dans 1 cas et non renseignée dans 16 cas.

L'incidence calculée est de 4.7 cas pour 100 patients-année et 2.5 cas graves pour 100 patients-année.

Le profil des effets indésirables correspond en grande partie aux effets attendus et listés pour ce médicament : les effets indésirables cutanés (15% du total des EI, majoritairement non graves), les infections (9.2% du total des EI dont une infection opportuniste signalée, effet ciblé dans le PGR), les réactions à la perfusion (5 cas), les effets musculo-squelettiques (9.2% du total des EI), les céphalées (5 cas).

Parmi les EI du système nerveux (également 15% du total des EI, graves dans 75% des cas), figurent 3 cas de névrite optique (2 papillites et une névrite optique rétrobulbaire). Ce type de pathologie semble être rarement associé à la MC ou à la RCH, et des cas de névrite optique ont été rapportés sous anti-TNF.

Les EI psychiatriques font également partie des effets les plus rapportés (11 effets, soit 10% du total des EI) et ne sont pas listés dans le RCP, avec notamment 2 cas de dépression avec suicide pour un cas, tentative de suicide pour un autre, et un cas de pensées morbides.

Les EI hépatiques sont également à noter (3 cas graves). Ces effets ne sont pas listés dans le RCP européen, mais figurent dans le RCP de la spécialité autorisée aux USA.

## **4- Conclusion et propositions du Rapporteur**

Le profil des effets indésirables analysés dans ce premier rapport est globalement conforme aux effets attendus et listés pour Entyvio®. Toutefois il est à noter plusieurs signaux potentiels de sécurité inattendus : névrites optiques, effets indésirables hépatiques et effets indésirables psychiatriques. Aussi, il est proposé de poursuivre le suivi national.

Une analyse plus particulière des effets indésirables hépatiques, psychiatriques et neurologiques sera effectuée lors du prochain rapport.

Enfin, il pourrait être demandé au laboratoire une revue des cas d'hépatotoxicité colligés dans les essais cliniques et la notification spontanée avant de statuer sur la demande d'ajout de ces effets indésirables dans le RCP.

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

Le comité technique de pharmacovigilance a pris acte du rapport du CRPV de Dijon.

La discussion a principalement porté sur les effets indésirables hépatiques, psychiatriques et neurologiques de type névrite optique soulignés par le CRPV Rapporteur.

Concernant les effets hépatiques, le CTPV s'est interrogé sur la différence d'information fournie dans les RCP américain et européen. Une demande de revue cumulative des effets hépatiques survenus dans les essais cliniques et en post-marketing sera demandée au niveau européen dans le cadre de l'évaluation du prochain PSUR.

Concernant les effets psychiatriques, il a été souligné que la pathologie sous-jacente, patients atteints de forme sévères de la maladie, puisse jouer un rôle dans la survenue de ces effets, cependant il convient de maintenir une surveillance de ce type d'effets.

Le CTPV a approuvé les propositions du CRPV Rapporteur. Le CTPV a considéré que les données actuellement disponibles n'étaient pas suffisantes pour demander des modifications de RCP cependant les effets hépatiques, psychiatriques et neurologiques devaient être particulièrement surveillés.

Le CTPV a conclu à la nécessité de maintenir le suivi national de Pharmacovigilance.

**L'avis du CTPV a été rendu à l'unanimité.**

<b>Nom du dossier</b>	<b>Enquête de pharmacovigilance portant sur les effets indésirables neurologiques centraux (faisant suspecter une encéphalopathie) sous ifosfamide</b>
Direction en charge du dossier	Direction ONCOH
CRPV en charge du dossier	CRPV de Montpellier, CRPV de Clermont-Ferrand
<b>Références documentaires</b>	
Rapports et présentations du CRPV de Montpellier et CRPV de Clermont-Ferrand	
Retour d'information : résultats de l'enquête sur les données d'utilisation de l'ifosfamide en oncopédiatrie réalisée auprès des CRPV	
<p>Analogue structurel du cyclophosphamide, l'ifosfamide est un agent alkylant bifonctionnel de type oxazaphosphorine appartenant à la famille des moutardes azotées.</p> <p>Contrairement à la toxicité vésicale et rénale commune au cyclophosphamide et à l'ifosfamide, la toxicité neurologique est spécifique de l'ifosfamide.</p> <p>En France, deux formes différentes d'ifosfamide sont commercialisées :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- une forme poudre (Holoxan<sup>®</sup>, dosages 1000mg et 2000mg) qui nécessite une reconstitution dans l'eau pour préparations injectables</li> <li>- une forme solution pour perfusion prête à l'emploi (Ifosfamide EG<sup>®</sup> 40 mg/ml, solution pour perfusion).</li> </ul> <p>La notification de clusters de cas d'encéphalopathies par des services d'oncopédiatrie auprès des CRPV de Clermont-Ferrand et de Montpellier, survenus après le changement de marché de l'ifosfamide de la spécialité Holoxan<sup>®</sup> vers la spécialité Ifosfamide EG<sup>®</sup>, puis secondairement par les CRPV de Nantes et de Rennes a conduit à l'ouverture d'une enquête officielle de pharmacovigilance le 17 mars 2015 dont les résultats ont fait l'objet d'une présentation au CTPV du 22 septembre 2015.</p> <p><a href="http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Comites-techniques/Comites-techniques/Quatre-comites-techniques/Comite-technique-de-pharmacovigilance">http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Comites-techniques/Comites-techniques/Quatre-comites-techniques/Comite-technique-de-pharmacovigilance</a></p> <p>A l'issue de la présentation des résultats de l'enquête en CTPV le 22 septembre 2015 et à la conclusion du CTPV, il a été demandé à l'ensemble des CRPV de communiquer aux CRPV rapporteurs les chiffres d'utilisation d'ifosfamide en oncopédiatrie au sein de leurs établissements.</p> <p>Les CRPV rapporteurs se sont donc rapprochés des CRPV afin de recueillir les données :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de consommation d'ifosfamide rapportée au gramme en pédiatrie sur la période 2010-2015 ,</li> <li>- le nombre d'enfants ayant présenté au moins un épisode d'encéphalopathie,</li> <li>- le nombre de cures avec au moins un épisode d'encéphalopathie</li> <li>- l'incidence de la notification rapportée au gramme d'Holoxan<sup>®</sup> versus Ifosfamide EG<sup>®</sup></li> </ul> <p>D'après les données les plus robustes (études rétrospectives des dossiers patients et données de consommation disponibles) colligées par les CRPV rapporteurs, il apparaît que 4 fois plus d'enfants ont présenté un épisode d'encéphalopathie sous Ifosfamide EG<sup>®</sup> versus Holoxan<sup>®</sup>.</p> <p>Les CRPV rapporteurs concluent que le signal est confirmé. Actuellement, 8 CHU sur 15 ont changé leur marché de Ifosfamide EG<sup>®</sup> vers Holoxan<sup>®</sup> (4 CHU sur 8 en pédiatrie uniquement). Pour affiner les facteurs de sur-risque d'encéphalopathies sous ifosfamide, les CRPV rapporteurs proposent la réalisation d'une étude de cohorte multicentrique.</p> <p>A partir des résultats de cette enquête de pharmacovigilance, complétés par les données recueillies par les CRPV quant à l'usage de l'ifosfamide en oncopédiatrie ainsi que les données de qualité pharmaceutique analysées par la Direction Produit ONCOH de l'ANSM, l'ANSM a décidé :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- d'une mesure conservatoire, à savoir la réduction de la durée de péremption à 7 mois de l'ifosfamide EG</li> <li>- et d'analyser les lots d'ifosfamide EG<sup>®</sup> vs Holoxan<sup>®</sup> à différents temps, jusqu'à péremption</li> </ul> <p>A ce stade, aucune mesure supplémentaire n'est envisagée par l'ANSM</p>	

<b>Nom du dossier</b>	<b>Suivi National de Pharmacovigilance des spécialités à base de tramadol</b>
Direction en charge du dossier	Direction NEURHO
CRPV en charge du dossier	CRPV de Toulouse
<b>Références documentaires</b>	
Rapport et présentation du CRPV de Toulouse	
<b>Suivi National de Pharmacovigilance des spécialités à base de tramadol focus pédiatrique</b>	

<b>Nom commercial</b>	<u>Spécialités Princeps</u> : Contramal®, Tolpalgic®
<b>DCI</b>	Tramadol
<b>Indications</b>	Traitement des douleurs intenses à modérées
<b>Forme pharmaceutique et dosage</b>	Comprimé LP, gélule LP, comprimé effervescent, solution injectable, solution buvable 50, 100, 150 ou 200 mg, 100 mg/2 ml en injectable, 100 mg/ml en solution buvable
<b>Classe pharmacologique</b>	Analgésique d'action centrale, opioïde faible (palier II de la classification OMS)
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Nationale
<b>Titulaire /Exploitant de l'AMM</b>	<u>Spécialités Princeps</u> : Grünenthal, Sanofi <u>Spécialités Génériques</u> : Arrow, Biocodex, Biogaran, Cristers, Eg Labo, Endo Ventures Limited, Erempharma, Evolupharm, Grunenthal, Medapharma, Mylan, Qualimed, Ranbaxy, Sandoz, Sanofi, Teva Sante, Therabel Lucien Pharma, Zydus, KRKA, Expanscience, Gerda
<b>SMR</b>	Important

### 1-Introduction

Le tramadol est un analgésique central opioïde, ainsi qu'un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradréline. Il est métabolisé essentiellement dans le foie par le cytochrome CYP2D6 en plusieurs métabolites, seul le O-desmethyltramadol est actif (2 à 4 fois plus que le tramadol).

Le suivi national des spécialités à base de chlorhydrate de tramadol a été initié en 2010 à la suite du retrait du dextropropoxyphène afin d'évaluer un éventuel report des prescriptions sur le tramadol et donc l'apparition d'effets indésirables "graves" ou inattendus.

Une possible augmentation de ce report a également pu survenir depuis la restriction d'utilisation de la codéine chez l'enfant de moins de 12 ans en juin 2013. En effet, désormais, le tramadol est le dernier antalgique de palier 2 sur le marché chez l'enfant de moins de 12 ans.

Il est présenté, dans ce rapport, les données sur les cas pédiatriques uniquement sur la période du 01/08/2011 au 31/12/2015.

### 2-Matériel et méthodes

Les cas graves "tramadol suspect" et "tramadol interaction" issus de la base nationale de pharmacovigilance et des laboratoires commercialisant le tramadol, concernant des enfants (moins de 18 ans), entre le 01/08/2011 et le 31/12/2015, ont été analysés, ainsi que les résultats de la requête réalisée dans la Base Erreurs médicamenteuses de l'ANSM (période du 01/01/2011 au 06/01/2016). Une étude des PSUR et une recherche bibliographique ont également été effectuées.

### 3-Résultats

Au total, concernant les cas graves : 74 ont été extraits de la BNPV, et 11 des laboratoires sur la période susmentionnée, soit 85 cas graves, correspondant à 241 effets indésirables (EI).

Les notificateurs étaient principalement des spécialistes (64%) et des pharmaciens (20%).

Parmi ces 241 EI, les surdosages (volontaires ou résultants d'une erreur médicamenteuse) ont

représenté 46% des cas, les EI avec utilisation dans l'AMM ont représentés 41% des cas, puis sont représentées les erreurs médicamenteuses (4%), les grossesses (3%) et les interactions (2%).

Quatre décès ont été rapportés dans la population pédiatrique :

- 1 dans le contexte de l'indication de l'AMM (un enfant de 13 ans en post-opératoire);
- 1 décès d'un enfant de 5 ans ;
- 2 dans un contexte de surdosage (un enfant de 3 ans suite à la prescription de 30 mg/6h) et un bébé de 8 mois

Un cas mettant en jeu le pronostic vital a été rapporté dans le cadre de l'utilisation dans l'AMM : un enfant de 5 ans ayant reçu une prise de 8 gouttes soit 1 mg/kg. Il a été diagnostiqué « métaboliseur ultra-rapide » du CYP 2D6.

Dix cas de mises en jeu du pronostic vital ont été rapportés dans le cadre d'un surdosage, 5 volontaires, 4 non-volontaires et 1 sans information.

Les autres effets indésirables "graves" principaux sont des affections du système nerveux (24,9%) (altération de la conscience, convulsions et vertiges), puis des erreurs médicamenteuses et intoxications/surdosages (16,2%). Sont ensuite représentées les affections gastro-intestinales (10,4%) (vomissements, nausées) puis respiratoires (9,1%). Un cas d'œdème aigu du poumon par insuffisance ventriculaire gauche dans un contexte de surdosage est à souligner.

Une requête dans la base des erreurs médicamenteuses a retrouvé 36 cas d'erreurs médicamenteuses concernant le tramadol dans la population pédiatrique, dont 26 avec des effets indésirables (période du 01/01/2011 au 06/01/2016).

Parmi ces cas, 15 concernent le tramadol solution buvable dont 5 sont des confusions avec d'autres médicaments (notamment avec le Célestène®, Virlix®). Parmi les 36 cas d'erreurs médicamenteuses, 13 étaient graves, dont 7 avec la forme galénique « solution buvable ». Parmi ces 7 cas, 5 ont été causés par une erreur d'administration (nombre de gouttes). L'erreur était à chaque fois l'administration d'une dose en gouttes par kg et non en gouttes par prise.

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

1. Simplification du RCP des spécialités de chlorhydrate de tramadol en solution buvable afin d'éviter le risque d'erreurs médicamenteuses.
2. Proposition d'une harmonisation et d'une information aux prescripteurs concernant les prescriptions en nombre de gouttes par 6 heures (et pas en mg/6heures ni en mg/kg/6heures) afin de minimiser le risque d'erreurs médicamenteuses.
3. Il semble exister un risque de surdosage chez les métaboliseurs ultra-rapides bien qu'il n'existe qu'un cas décrit. Le génotypage du cytochrome CYP2D6 n'est pas référencé dans la nomenclature des actes biologiques et médicaux (NABM).
  - a. Faut-il proposer le génotypage à certaines populations pédiatriques (enfants atteints de douleurs chroniques) ?
  - b. Faut-il recommander une prudence chez les enfants dont on connaîtrait déjà le statut de métaboliseur ultra-rapide du CYP2D6 ?
  - c. Faut-il proposer une étude de pharmacocinétique chez les enfants métaboliseurs ultra-rapides du CYP2D6?

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

Le rapporteur conclut qu'il n'y a pas de nouveau signal, ni de signal majeur d'effet indésirable grave mis en évidence dans la population pédiatrique, sur la période observée.

En revanche le rapporteur souligne qu'il semble exister un sur-risque de surdosage chez les métaboliseurs ultra-rapides du CYP2D6, du fait de la voie de métabolisation du tramadol, similaire à celle de la codéine. Il a été fait remarquer qu'entre 2013 et 2015, les conséquences du report sur le tramadol à la place de la codéine en pédiatrie pouvaient encore être sous estimées, justifiant une poursuite du suivi.

La question de la place des antalgiques dits "opioïdes faibles" métabolisés par le CYP2D6 chez l'enfant a aussi été évoquée. En l'occurrence, il n'y a actuellement pas d'autres principes actifs de palier II, en dehors de la buprenorphine, permettant d'envisager un traitement alternatif adéquat de la douleur pédiatrique.

Enfin, le nombre d'erreurs médicamenteuses chez l'enfant, notamment lors de la prescription de

formes en solution buvable, a été jugé préoccupant.

Il a été discuté de la possibilité du changement du mode d'administration (actuellement par le moyen d'un compte-goutte) pour réduire les risques d'erreur, mais l'utilisation d'une pipette graduée du fait de la concentration du produit, ne semble pas satisfaisante (trop petit volume à prélever).

Un changement de la formule afin d'avoir un produit avec une moins grande concentration (plus adapté à une population pédiatrique) prendrait du temps, outre la nécessité d'avoir une volonté de la part du laboratoire de s'engager sur un nouveau développement de produit.

Dans un premier temps, les solutions à trouver restent donc autour de l'existant (RCP : expression du dosage, de la posologie, étiquetage, et dispositif d'administration (flacon compte-goutte)).

Il est ainsi proposé de modifier la rubrique *4.2 Posologie et mode d'administration* du RCP ainsi que les rubriques associées de la notice afin de rendre les informations plus didactiques et éviter tout risque de confusion entre gouttes/kg et gouttes/prise. L'ajout d'une mise en garde en section 4.4 a été proposé sur le risque des patients métaboliseurs rapides, notamment lors de la 1<sup>ère</sup> administration. La notice sera également modifiée afin d'attirer l'attention des parents sur les signes de surdosage, de préciser la nature pharmacologique du tramadol (dérivé de la morphine), et de les alerter sur une surveillance à réaliser lors de la 1<sup>ère</sup> administration

Il est également proposé d'attirer l'attention des prescripteurs sur ce risque d'erreurs, et de leur proposer de prescrire en gouttes/prise et non en milligramme par poids. Une communication sera réalisée pour alerter les prescripteurs sur ce risque. L'étiquetage actuel comprend la mention suivante :

« Prénom de l'enfant: .....  
Poids: .....kg  
La dose prise est de: .....  
à prendre: .....fois par jour  
pendant .....jour(s) »  
Il a été proposé de rajouter sur la boîte le nombre de gouttes par prise.

La Direction Produit NEURHO va se renseigner pour voir la faisabilité d'inscrire le tramadol sur la liste des stupéfiants. Un retour d'information sera fait auprès du CTPV.

Le suivi pédiatrique du tramadol est maintenu.

**L'avis du CTPV a été rendu à l'unanimité.**

#### Note post-CT

Suite aux discussions du CTPV, le RCP a été revu pour prendre en compte les remarques émises. Vous trouverez ci-dessous une proposition de modification du RCP, de la notice et de l'étiquetage datant d'avril 2016

#### RCP

### 4.2. Posologie et mode d'administration

Réservé à l'enfant à partir de 3 ans et à l'adolescent.

Voie orale.

#### Posologie

La dose dépend du poids du patient. Elle devra être adaptée à l'intensité de la douleur et à la sensibilité individuelle de chaque patient. La posologie minimale efficace doit généralement être utilisée.

**Des cas de surdosage accidentel et des cas de métaboliseurs rapides ont été rapportés chez des enfants (voir rubriques 4.4 « Enfants et métaboliseurs rapides » et 4.9 « surdosage »).**

La posologie **habituelle** par prise est de 1 mg/kg de tramadol, soit :

- **0,4 x Poids** (kg) = Nombre de gouttes par prise
- A renouveler si nécessaire 3 à 4 fois par jour (intervalle de 6 à 8 heures entre les prises)

La posologie **maximale** par prise est de 2 mg/kg de tramadol, soit :

- **0,8 x Poids** (kg) = Nombre de gouttes par prise,
- Ne pas dépasser 40 gouttes par prise (soit 100 mg)
- A renouveler si nécessaire 3 à 4 fois par jour (intervalle de 6 à 8 heures entre les prises)

Lors de la prescription, indiquer la dose en nombre de gouttes par prise. Arrondir à l'unité inférieure (en cas de décimales).

A titre indicatif, les posologies habituelles et maximales **par prise**, en fonction du poids, sont les suivantes :

	Dose <b>habituelle</b> par prise	Dose <b>maximale</b> par prise
<b>Pour 15 kg :</b> (environ 3 ans)	6 gouttes par prise	12 gouttes par prise
<b>Pour 20 kg :</b> (environ 6 ans)	8 gouttes par prise	16 gouttes par prise
<b>Pour 30 kg :</b> (environ 9 ans)	12 gouttes par prise	24 gouttes par prise
<b>Pour 45 kg :</b> (environ 12 ans)	18 gouttes par prise	36 gouttes par prise
<b>≥ 50 kg :</b> (environ 15 ans)	20 gouttes par prise	Ne jamais dépasser 40 gouttes par prise

(1 goutte = 2,5 mg de tramadol)

#### *Insuffisance rénale/dialyse et insuffisance hépatique*

L'élimination du tramadol est retardée chez les insuffisants rénaux et/ou hépatiques. Chez ces patients, une augmentation de l'intervalle entre les prises doit être envisagée en fonction des besoins du patient.

#### Modalités d'administration

A prendre avec un peu de liquide (eau, lait, jus de fruit,...) ou sur un morceau de sucre.

#### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### Mises en garde spéciales

##### **Enfants et métaboliseurs rapides**

- L'entourage de l'enfant devra être informé que cette solution buvable doit être mise hors de portée des enfants (sous clé) afin d'éviter tout risque de surdosage accidentel pouvant avoir des conséquences potentiellement fatales (voir rubrique 4.9).
- Des cas de patients métaboliseurs ultra-rapides ont été rapportés, notamment chez l'enfant.
- Les parents doivent être informés, particulièrement lors de la première administration, de la nécessité de surveiller leur enfant, et d'appeler un médecin ou un service d'urgence en cas de signe inhabituel, notamment troubles de la conscience, myosis, vomissements, convulsions ou dépression respiratoire (voir rubrique 4.9).

##### Etiquetage

#### 5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Nom du patient : .....
Poids : .....kg
La dose par prise est de : .....gouttes
à renouveler si nécessaire 3 à 4 fois par jour pendant .....jour(s).

#### 7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

**Revisser fermement le bouchon avec sécurité enfant après usage.**

##### Notice

##### *Encadré*

#### **ATTENTION**

##### **Ne pas dépasser la dose prescrite.**

En cas de doute demandez l'avis de votre pharmacien ou de votre médecin.  
Des cas d'erreurs d'administration ont eu des conséquences graves.

**Tenir hors de la vue et de la portée des enfants (sous clé).**

**Revissez fermement le bouchon de sécurité enfant après usage.**

**Surveillez votre enfant** notamment lors de la première administration

**Appelez un médecin** ou un service d'urgence en cas de signe inhabituel  
(troubles de la conscience, rétrécissement des pupilles, des vomissements, convulsion, respiration très lente...)

#### 1. QU'EST-CE QUE xxx ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?

##### *Classe pharmacothérapeutique*

Le tramadol - principe actif contenu dans Xxx est un antalgique (substance calmant la douleur) qui appartient à la classe des opioïdes (comme la morphine). Il agit sur le système nerveux central et soulage la douleur en agissant sur des cellules nerveuses particulières de la moelle épinière et du cerveau.

#### 2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE xxx ?

### **Mises en garde et précautions d'emploi**

Ajout des mentions suivantes :

**Surveillez votre enfant**, notamment lors de la première administration. En cas de signes d'alerte (comme des troubles de la conscience, un rétrécissement des pupilles, des vomissements, des convulsions, une respiration très lente...), appelez immédiatement un médecin ou allez consulter un service d'urgences (Voir la rubrique « Symptômes et instructions en cas de surdosage »).

**En cas d'ingestion accidentelle ou en cas de doute, la personne ayant absorbé du tramadol doit être conduite immédiatement aux services des urgences.**

---

### **Inscription sur la liste des produits stupéfiants :**

**NB :** Le principe de mise sous contrôle repose sur l'évaluation du potentiel d'abus, de dépendance et du risque pour la santé publique, qui sont définis par le Guideline de l'OMS publié en 2010 ([http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/GLS\\_WHORev\\_PsychoactSubst\\_IntC\\_2010.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/GLS_WHORev_PsychoactSubst_IntC_2010.pdf)). Ce document précise les 19 critères pour classer un produit comme stupéfiant, dont : le potentiel d'abus et de dépendance ; les données relatives au commerce illicite (utilisation thérapeutique et/ou industrielle) ; les données relatives à l'usage non médical, à l'abus et ampleur des problèmes de santé publique ; et les données de trafic (fabrication et commerce illicite). Il n'y a actuellement pas de preuve que la solution buvable pourrait correspondre à ce principe de mise sous contrôle avec les critères cités ci-dessus. Par ailleurs, la sécurisation de la prescription ne rentre pas dans la liste des 19 critères si le produit est prescrit dans le cadre de son AMM.

<b>Nom du dossier</b>	<b>Suivi national de la spécialité ERIVEDGE® (vismodegib)</b>
Direction en charge du dossier	Direction ONCOH
CRPV en charge du dossier	CRPV de Brest
<b>Références documentaires</b>	
Rapport et présentations du CRPV de Brest	
<b>Suivi national de la spécialité ERIVEDGE® (vismodegib)</b>	

<b>Nom commercial</b>	Erivedge®
<b>DCI</b>	Vismodegib
<b>Excipient à effet notable</b>	Lactose monohydraté : 71,5 mg par gélule
<b>Forme pharmaceutique et dosage</b>	Gélule (rose opaque) Chaque gélule contient 150 mg de vismodegib. Boite de 28 gélules
<b>Classe pharmacologique</b>	Agents antinéoplasiques, autres agents antinéoplasiques Code ATC : L01XX43
<b>Indication(s)</b>	Traitement des patients adultes atteints de: <ul style="list-style-type: none"> <li>• carcinome baso-cellulaire métastatique symptomatique (CBC)</li> <li>• carcinome baso-cellulaire localement avancé pour lequel la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas appropriées</li> </ul>
<b>Conditions de prescription et de délivrance</b>	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière- (réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie)
<b>Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)</b>	AMM délivrée par la FDA le 30 janvier 2012 AMM conditionnelle délivrée au niveau européen, le 12 juillet 2013, suite à une ATU nominative. Procédure européenne EU/1/13/848/001 centralisée Rapporteur Suède
<b>Titulaire d'AMM/Exploitant</b>	Roche Registration Ltd
<b>Date d'obtention de l'AMM</b>	12/07/2013
<b>Date de commercialisation en France</b>	11/10/2013
<b>Pays commercialisant la spécialité</b>	64 pays dont 28 pays européens

### **1-Introduction**

Le vismodegib (Erivedge®,) 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 et la liste a été modifiée au moment du renouvellement de l'AMM en avril 2014 et en mai 2015. Les risques potentiels surveillés sont : l'apparition de cancers cutanés spino-cellulaires et de cancers secondaires, le risque de mort subite, les retards de développement postnatal, 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, les syncopes et les hyponatrémies. D'autres effets sont surveillés tels que le risque d'atteintes musculaires avec en particulier les myosites et les augmentations des CPK.

Le vismodegib est tératogène chez l'animal. Un plan de prévention des grossesses (PPG) a été adossé à son AMM européenne pour prévenir l'exposition chez les femmes enceintes.

Les données analysées dans ce suivi national ont été collectées par le laboratoire Roche et le CRPV de Brest.

Il s'agit du second rapport sur le suivi national de pharmacovigilance d'Erivedge® qui couvre la période de janvier 2015 à décembre 2015. Elles comprennent les notifications françaises et internationales.

## **2-Méthodes**

L'analyse a été faite à partir :

- Des cas enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) couvrant la période 01/01/2015 au 31/12/2015
- Des données transmises au CRPV de Brest par les laboratoires ROCHE sur la même période :
  - **sans délai**, cas nationaux et internationaux, d'exposition au cours d'une grossesse, et ce qu'elle 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 vismodegib, a été réalisée par les laboratoires Roche.

## **3-Résultats et discussion**

### **3.1 Données d'exposition**

En France, la commission de transparence, en décembre 2013, a fait une estimation de la population éligible (nouveaux cas) à un traitement par Erivedge® de 400 à 800 patients par an.

### **3.2 Données françaises de pharmacovigilance sur la période étudiée**

Au total, 44 notifications ont été collectées dont 19 graves, soit 72 effets indésirables dont 27 graves.

Les classes-organes les plus représentées sont : les atteintes musculo-squelettiques (20.8%), les atteintes cutanées (15.2%), les troubles généraux (14%), les atteintes neurologiques (10%), les tumeurs et cancers (7%).

Les effets les plus fréquemment rapportés sont dysgueusies, alopecies, crampes musculaires et asthénie/fatigue.

Dans 11 notifications (25% de la notification), le traitement a été interrompu pour un problème de tolérance (atteintes hépatiques, alopecies, dysgueusies, crampes musculaires, infarctus du myocarde et aggravation d'une anémie). Une amélioration a été observée à l'arrêt du traitement dans 2 cas d'atteintes hépatiques. Dans 3 cas, l'alopecie a persisté au moins 12 mois après l'arrêt du traitement. Dans les autres cas, l'évolution était inconnue.

### **3.3 Données mondiales (hors France) de pharmacovigilance sur la période étudiée**

3 518 cas d'effets indésirables ont été rapportés sur l'ensemble de la période. Les effets indésirables graves correspondent à 443 effets soit 12.6% de l'ensemble de la notification.

Les types d'atteintes les plus représentés sont les effets neurologiques (17%), les atteintes musculo-squelettiques (15.5%), les effets généraux (15.2%), les effets digestifs (13%), et les effets cutanés (12%).

Les tumeurs et cancers correspondent à 3% des notifications internationales.

Dans l'ensemble de la notification, 150 cas relatifs à une inefficacité du traitement et/ou récurrence de la maladie initiale sont rapportés.

### **3.4 A propos d'éventuels signaux de pharmacovigilance :**

- Il n'y a pas de signal en termes de caractère inattendu. A noter dans la période couverte par le suivi:

Un premier cas d'exposition pendant la grossesse avec interruption volontaire de grossesse chez

une femme exposée via son partenaire traité par vismodegib. Une interruption volontaire de la grossesse a été réalisée pour des raisons personnelles. Concernant les données internationales, 9 cas de grossesse ont été notifiés sur les 2 périodes. Les issues de la grossesse ne sont pas connues dans 6 observations. Dans 2 cas, les nouveau-nés étaient sans malformation. Dans un cas, une fausse couche est survenue 2-3 mois après la conception.

Trois cas d'atteintes oculaires avec des causes alternatives : 1 cas de perforation du globe oculaire droit chez une patiente présentant des antécédents de lésion endo-conjonctivale du carcinome baso-cellulaire préalablement traitée par mitomycine ; 1 cas de troubles visuels chez un patient avec des antécédents de DMLA ; 1 cas de baisse de l'acuité visuelle d'évolution inconnue avec maintien du traitement par vismodegib. Les autres effets rapportés et non mentionnés dans le RCP sont des effets non spécifiques, habituellement décrits dans la population cible du vismodegib.

Deux cas d'affections cardiaques: un cas d'infarctus du myocarde chez un patient de 33 ans traité par vismodegib ayant nécessité l'arrêt du traitement. L'évolution est inconnue. Un angor de Prinzmetal chez un homme traité par vismodegib depuis 4 mois. Le bilan étiologique est négatif. Le spasme coronarien n'a pas été véritablement confirmé. La poursuite ou non du traitement par vismodegib, ni l'évolution du patient ne sont renseignées. Par ailleurs un cas d'insuffisance cardiaque congestive a été publié dans la littérature [Huizenga T, et al. 2015]. Une discussion sur la publication a été demandée au laboratoire par le rapporteur européen dans le prochain PSUR qui sera soumis en avril 2016.

Trois cas d'atteintes hépatiques: il s'agit d'atteintes biologiques avec augmentation des enzymes hépatiques ayant nécessité l'arrêt du traitement par vismodegib. L'évolution a été favorable pour deux cas. L'évolution est inconnue pour le troisième cas. Le traitement a été réintroduit à dose réduite dans un cas. La rubrique effets indésirables du RCP mentionne la possibilité de survenue d'une augmentation des enzymes hépatiques dans le SOC investigations. Une modification du RCP n'est donc pas nécessaire au vu de ces trois cas. Dans la littérature un cas d'atteinte hépatique cholestatique a été publiée [Ash MM et al 2015]. Une discussion sur la publication a été demandée au laboratoire par le rapporteur européen dans le prochain PSUR qui sera soumis en avril 2016.

Trois cas de carcinomes spino-cellulaires soit un total de 10 cas de carcinomes spino-cellulaires a été notifié en France depuis le début de la commercialisation. Les patients porteurs de carcinome baso-cellulaire correspondent à une population à risque de développer un carcinome spino-cellulaire (RCP rubrique 4.4 mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Dans le 5ème PSUR (couvrant la période du 30/01/2015 au 29/07/2015), le laboratoire précise que la fréquence d'apparition d'un cancer spino-cellulaire chez des patients traités pour un baso-cellulaire par vismodegib est conforme à la fréquence attendue (0.3-6.3 patient-années).

Deux cas de cancers secondaires : un cas de cancer du sein et un cas de carcinome métastatique du colon et du foie. Dans les 2 cas, il s'agit de pathologies fréquemment rapportées dans la population générale.

- Il n'y a pas de signal en termes de gravité :

Un seul cas d'évolution fatale a été rapporté en France sans relation avec le vismodegib. Les autres cas graves correspondent soit à des effets indésirables connus (agueusie (1), myalgie (2) et spasme musculaire (1)), soit à des effets pouvant être en relation avec la population cible (abcès de la cuisse (1), infarctus du myocarde (1), angor (1), insuffisance rénale (2) et anémie (1)).

- En ce qui concerne les insuffisances rénales, le signal a été réfuté au niveau européen. Le laboratoire a fourni une mise au point dans le dernier PSUR en précisant que l'insuffisance rénale ne constitue pas un risque potentiel important et propose une simple surveillance dans le cadre de la pharmacovigilance standard.
- A noter l'absence de cas de myosite, d'augmentation des CPK, de kératite, de fracture, d'évènement thromboembolique veineux et de syncope pendant cette période de suivi.

### 3.5 Comparaison des 2 périodes de suivi en France (première période du 01/10/2013 ai 31/12/2014 ; deuxième période :

Les chiffres de vente se sont stabilisés à partir du 3<sup>ème</sup> trimestre avec une légère augmentation au 8<sup>ème</sup> trimestre.

Le nombre d'effets indésirables rapportés varie entre 3 et 32 par trimestre et le nombre d'effets graves varie entre 4 et 10 par trimestre.

Le taux de notification est plus faible au cours de la 2<sup>ème</sup> période tant au niveau de la notification globale qu'au niveau du nombre des effets indésirables graves

On note l'apparition régulière d'un pic d'effets indésirables non graves lors du 4<sup>ème</sup> trimestre (entre octobre et décembre) de chaque période.

Le taux de mésusage reste stable au sein de la notification sur les 2 périodes de suivi.

En ce qui concerne les effets indésirables fréquemment rapportés dans le RCP, on note :

- peu de différence entre les 2 périodes pour les atteintes musculo-squelettiques, cutanées, et troubles généraux.
- une diminution du nombre d'effets rapportés concernant les atteintes neurologiques, néoplasiques, gastro-intestinales, métaboliques et investigations.

Concernant les autres effets indésirables, on note une augmentation des atteintes hépatobiliaires, rénales (corrélées à la population âgée), hématologiques (une hyperéosinophilie associée à une hépatotoxicité et une anémie liée à l'aggravation de l'insuffisance rénale) et oculaires (3 cas non pertinents).

#### **4-Conclusion et propositions du CRPV Rapporteur**

Le deuxième rapport du suivi national d'Erivedge® n'apporte pas d'élément en faveur d'une modification de l'information médicale contenue dans le RCP.

En France, le premier cas d'exposition pendant la grossesse a été signalé.

Depuis la dernière période, le médicament est dispensé par les pharmacies d'officine. Un courrier d'information concernant le PPG a été adressé aux pharmaciens d'officine en novembre 2015.

Le CRPV rapporteur propose la poursuite du suivi du vismodegib, malgré l'absence de signal, pour les raisons suivantes :

- première molécule de la classe
- nombre important d'arrêts de traitement suite à un effet indésirable pose un problème d'observance au traitement.

#### **5 – Conclusion du CTPV**

Le comité technique de pharmacovigilance a conclu en faveur de la poursuite du suivi national du vismodegib.

Un nouveau médicament, Odomzo®, est autorisé depuis Juin 2015 en Europe et commercialisé depuis août 2015 en France. Il est indiqué uniquement dans les CBC localement avancés et présente le même risque tératogène que le vismodegib. Le comité technique de pharmacovigilance a conclu à la nécessité de l'ouverture d'un suivi national également pour cette spécialité et a désigné le CRPV de Brest comme rapporteur du suivi.

#### **NOTE POST-CT**

Des informations complémentaires concernant les 2 cas d'atteinte cardiaque (un cas d'infarctus du myocarde et un cas d'Angor de Prinzmetal) ont été reçues par le CRPV rapporteur après le CTPV. Les 2 cas concernent le même patient. Le médecin notificateur ne rapporte pas de lien de causalité avec le vismodegib.

*Ash MM, Jolly PS. Cholestatic hepatic injury associated with vismodegib, aspirin, and naproxen use: a case study and review of vismodegib safety. Int J Dermatol. 2015 Mar;54(3):370-4.*

*Huizenga T, et al. New-Onset Congestive Heart Failure in a Patient on Vismodegib. Dermatologic Surgery 41: 1329-1332, No. 11, Nov 2015.*

<b>Nom du dossier</b>	<b>Pharmacovigilance européenne</b>
Direction en charge du dossier	Direction DSSE
Horaire de passage	13h30-14h00
<b>Références documentaires</b>	
<a href="http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-pour-l-evaluation-des-risques-en-matiere-de-pharmacovigilance-PRAC/Le-PRAC-poursuit-la-revue-des-donnees-concernant-le-risque-de-leucoencephalopathie-multifocale-progressive-LEMP-associe-a-Tysabri-natalizumab-Point-d-Information">http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-pour-l-evaluation-des-risques-en-matiere-de-pharmacovigilance-PRAC/Le-PRAC-poursuit-la-revue-des-donnees-concernant-le-risque-de-leucoencephalopathie-multifocale-progressive-LEMP-associe-a-Tysabri-natalizumab-Point-d-Information</a>	

Tour de table	Tour de table des cas marquants et de la littérature
Direction en charge du dossier	Direction de la surveillance
<b>Synthèse des avis émis par le comité technique de pharmacovigilance</b>	
<b><u>-Point DRESS sous rifampicine, isoniazide, pyrazinamide et éthambutol (RIPE)</u></b>	
<p>Ce travail collaboratif entre les CRPV de Grenoble et Lyon a été demandé lors du comité technique de mars 2015 dans un contexte d'évaluation européenne récente de l'isoniazide concluant notamment à la nécessité de lister les DRESS au sein de la rubrique 4.8 du RCP et de la publication récente d'un cas rapporté avec réintroduction positive avec l'isoniazide. Parallèlement, une augmentation des notifications spontanées des cas de DRESS sous rifampicine, isoniazide, pyrazinamide et éthambutol (RIPE) ces dernières années a été constatée. Il est à noter que le DRESS était déjà listé dans des médicaments contenant de l'isoniazide et enregistrés dans d'autres pays européens.</p> <p>L'analyse réalisée sur la base de cas enregistrés dans la BNPV entre le 1/01/2005 et le 30/07/2015, a permis de retenir 67 cas probables ou certains de DRESS sous RIPE avec un score REGISCAR <math>\geq 4</math>. Le nombre de cas est potentiellement sous-estimé du fait d'un manque d'informativité des dossiers (12 cas potentiels ont notamment été considérés comme étant douteux).</p> <p>Bien que les 4 antituberculeux soient à risque, un plus grand nombre de cas (60 cas) a été observé avec la rifampicine du fait de son large éventail d'indications (dans la moitié des cas elle est prescrite en dehors de l'indication de la tuberculose).</p> <p>Dans l'indication du traitement de la tuberculose spécifiquement, où une co-administration d'antituberculeux est toujours prescrite, l'isoniazide reste le plus souvent codé suspect (à 32 reprises), suivi de la rifampicine (à 30 reprises), du pyrazinamide (à 25 reprises) et de l'éthambutol (à 22 reprises).</p> <p>Il est rapporté des cas de ré administration positive avec les 4 antibiotiques (dont des cas avec la réintroduction de rifampicine ou éthambutol seuls) et des patch-tests positifs. En raison de la discordance entre cas avec réadministration positive et négativité du patch-tests, l'interprétation de ces derniers reste néanmoins difficile et pose la question de leur sensibilité dans les DRESS.</p> <p>Paradoxalement, le nombre plus élevé de citations de l'éthambutol dans la littérature n'est pas confirmé par la notification spontanée.</p> <p>Cette revue montre qu'il est difficile de trancher entre les 4 antituberculeux du fait notamment de leur administration simultanée.</p>	
<u>Proposition du CTPV :</u>	
<p>Au vu de l'ensemble des données disponibles et considérant que le signal est suffisamment robuste, le CTPV a suivi l'avis du rapporteur (CRPV de Grenoble) sur la nécessité de l'ajout de la mention « DRESS » dans les rubriques 4.4 et 4.8 des RCP de ces 4 antibiotiques sans avoir recours aux données des laboratoires.</p>	
<p>Cependant, il a été souligné que les cas de « DRESS » signalés avec l'isoniazide, la pyrazinamide et l'éthambutol étaient toujours en association avec la rifampicine contrairement à cette dernière qui peut être administrée seule. Aussi, le CTPV a proposé l'ajout d'une mise en garde particulière dans la rubrique 4.4 du RCP de ces spécialités afin de signaler que des cas de DRESS pour les spécialités contenant de l'isoniazide, la pyrazinamide et/ou l'éthambutol ont été signalés en association avec la rifampicine (26 votants : 25 voix pour et une abstention).</p>	
<b><u>-Point sur la spécialité Synagis® suite à deux cas marquants présentés au CTPV du 19 janvier 2016</u></b>	
<p>Ce point fait suite à la présentation lors du CTPV du 19 janvier 2016 de deux cas marquants impliquant la spécialité Synagis®. Pour rappel, cette spécialité avait fait l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance débuté en 2001 par le CRPV de Tours. Ce suivi a été clôturé par la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 28 septembre 2010.</p> <p>Depuis la fin de la période d'analyse couverte par le suivi national (soit depuis le 1<sup>er</sup> mars 2009) jusqu'au 4 février 2016, 28 observations ont été notifiées dans la BNPV, dont 17 cas graves et 4 décès. La répartition des cas graves selon les classes organes est globalement similaire à celle qui avait été observée au cours du suivi national.</p>	

Un échange récent avec des représentants de la Société Française de Pédiatrie (SFP) et la Société Française de Néonatalogie (SFN) a montré que la perception du bénéfice du Synagis® dans les indications définies par la HAS pour l'accès au remboursement est plutôt satisfaisante. La perception du profil de sécurité d'emploi est également bonne. Il n'y a pas d'inquiétudes particulières soulevées. Il est par ailleurs précisé qu'une bradycardie peut être observée chez les nouveau-nés prématurés lors de stress douloureux à l'approche du terme lorsqu'il y a une phase de maturation du système nerveux autonome.

Au final, compte-tenu de ce qui précède, le Comité Technique de Pharmacovigilance a considéré que les deux cas marquants présentés au CTPV du 19 janvier 2016 n'apparaissent pas suffisamment pertinents à eux-seuls (analyse de causalité difficile du fait d'un manque d'informations dans le premier cas, possible réaction au stress douloureux à l'approche du terme suivi d'une réintroduction négative dans le deuxième cas) pour justifier à ce stade la réouverture du suivi national de pharmacovigilance de la spécialité Synagis®. En revanche, il est proposé qu'une collaboration soit mise en place avec des pédiatres et des néonatalogistes pour aider sur l'analyse d'éventuels cas marquants additionnels.

#### **Retour d'information de la DP INFHEP - Sofosbuvir :**

Suite à la présentation du suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de sofosbuvir et daclatasvir au CTPV du 15/12/2016, des commentaires ont été faits le 16/12/2016 comme convenu dans le cadre de l'évaluation du PSUR 3 de SOVALDI®. Les commentaires concernaient notamment les cas d'insuffisance cardiaque, d'HTAP et de troubles du rythme en dehors de la co-administration avec l'amiodarone. En réponse aux commentaires de la France, des revues cumulatives mises à jour sur ces différents points ont été adressées par la firme le 13/02/2016 en même temps que le PSUR 4 de SOVALDI®. L'ensemble de ces données seront évaluées selon le calendrier défini par l'EMA avec une discussion prévue au PRAC de juin 2016.

Par ailleurs, la création du CSST dédié à l'expertise du risque d'HTAP et des valvulopathies est en cours au niveau de l'Agence.

Un point de situation actualisé sera fait au CTPV de juin 2016 sur ce dossier.

#### **Note PostCT :**

**Depuis la discussion au Comité Technique de Pharmacovigilance du suivi national de sofosbuvir et daclatasvir, le PRAC a initié une évaluation des données existantes sur le risque de réactivation du virus de l'hépatite B chez certains patients co-infectés par les virus B et C lors d'un traitement par antiviraux d'action directe. Ce risque connu et pris en compte dans les recommandations thérapeutiques pourrait être accru avec les antiviraux d'action directe par rapport au schéma avec interféron.**

**Par ailleurs, les résultats d'une étude espagnole ont montré que les patients ayant des antécédents de carcinome hépatocellulaire et traités par antiviraux d'action directe pouvaient être exposés à un risque de récurrence précoce de carcinome hépatocellulaire par rapport à ce qui pourrait être attendu dans une population de patients non traités par ces antiviraux. Sur la base de ces éléments, le PRAC a décidé d'inclure l'évaluation de ce signal dans la revue sur le risque de réactivation de l'hépatite B.**