

Compte rendu de séance

CT012018051
Direction de la Surveillance
M. Patrick Maison

Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012018051

Séance du vendredi 6 juillet 2018 de 09h30 à 18h00 en salles 1 & 2

Nom des participants	CRPV	Présent	Absent /excusé
Kamel MASMOUDI	Amiens	X	
Laurence LAGARCE	Angers	X	
Anaïs GAIFFE	Besançon	TC	
Paola SANCHEZ PENA	Bordeaux	X	
Corinne GUIHARD	Brest	X	
Sophie FEDRIZZI	Caen	TC	
Marie ZENUT	Clermont-Ferrand	TC	
Chouki CHENAF	Clermont-Ferrand	X	
Anne DAUTRICHE	Dijon	X	
Aurélie GRANDVUILLEMIN	Dijon /Suppléante de la présidente	X	
Michel MALLARET	Grenoble	X	
Sophie GAUTIER	Lille	X	
Marie-Laure LAROCHE	Limoges	TC	
Thierry VIAL	Lyon	X	
Anne DEFAULT	Marseille	X	
Dominique HILLAIRES-BUYS	Montpellier	TC	
Véronique PINZANI	Montpellier	X	
Nadine PETITPAIN	Nancy	X	
Gwenaëlle VEYRAC	Nantes	X	
Fanny ROCHER	Nice	TC	
Laure THOMAS	Paris Henri Mondor	X	
Pirayeh DUFOUR-LAMARTINIE	Paris Fernand Widal	X	
Sylvine PINEL	Paris Fernand Widal	X	
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Paris Pitié Salpêtrière	X	
Michel BIOUR	Paris Saint-Antoine	X	

Nom des participants	CRPV	Présent	Absent /excusé
Laurent CHOUCHANA	Paris Cochin - Port Royal	X	
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Poitiers /Présidente du CTPV	X	
Thierry TRENQUE	Reims	X	
Elisabeth POLARD	Rennes	X	
Lucie-Marie SCAILTEUX	Rennes	X	
Nathalie GUILLEMANT-MASSY	Rouen	X	
Florelle BELLET	Saint Etienne	TC	
Aude LAMBERT	Strasbourg	X	
Haleh BAGHERI	Toulouse	X	
Carole NICOL	Toulouse	X	
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Tours	X	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
DIRECTION GENERALE			
Christelle RATIGNIER	Directeur général adjoint	X	
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
Patrick MAISON	Directeur	X	
Céline MOUNIER	Directeur adjoint	X	
Caroline LABORDE	Coordinatrice Affaires internationales	X	
Pôle Pilotage			
Anne-Charlotte SAILLY	Chef de pôle	X	
Baptiste JACQUOT	Evaluateur coordonnateur de vigilance	X	
Emilie ALLIEZ	Evaluateur coordonnateur de vigilance	X	
Pôle Sécurisation			
Claire FERARD	Chef de pôle	X	
Malak ABOU TAAM	Evaluateur	X	
Mouna ABANE	Evaluateur	X	
Annabelle PAGE	Evaluateur	X	
Véronique TONNAY	Evaluateur	X	
Pôle Evaluation			
Nathalie GRENE-LEROUGE	Evaluateur	X	
Pôle Gestion du signal			
Mehdi BENKEBIL	Chef de Pôle	X	
Irène BIDAULT	Evaluateur	X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, TRANSPLANTATION, NEPHROLOGIE, DES PRODUITS DE THERAPIE CELLULAIRE, TISSUS ET PRODUITS SANGUINS LABILES			
Produits en Oncologie Solide			
Vincent GAZIN	Chef d'équipe Produits	X	
Emilie BRETON	Evaluateur	X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE			
Jean-Michel RACE	Directeur	X	
Céline DRUET	Directeur adjoint	X	
Produits en Endocrinologie, Gynécologie, Urologie, CRL, Pneumologie, Allergologie			
Isabelle YOLDJIAN	Chef d'équipe Produits	X	
Pauline DAYANI	Evaluateur	X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS			

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Nathalie RICHARD	Directeur adjoint	X	
Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie			
Mariem LOUKIL	Evaluateur	X	
Alice DUGAT	Stagiaire	X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES			
Produits en Virologie et Thérapie			
Sophie CHOULIKA	Evaluateur	X	
Marion PERRIN	Evaluateur	X	
Aurélie VITORES	Evaluateur	X	
Produits en Dermatologie, hépato-gastroentérologie et Maladies métaboliques rares			
Dina SANCTUSSY	Evaluateur	X	
Produits Vaccins, Antifongiques et Antiparasitaire			
Alexis JACQUET	Evaluateur	X	
DIRECTION DES CONTROLES			
Denis CHAUVEY	Chef de pôle	X	
AUTRES			
CNP			
CMG			
SFE			
AFMT			
VST			
France Asso Santé			
SFEDP			
CNOP			
CNOM			

Sujets abordés	Avis EU nécessaire avant publication			
<p><u>1. Introduction</u> Déclaration des conflits d'intérêts Adoption du CR du CTPV d'avril</p> <p><u>2. Dossiers Produits – Substances</u> <u>(National)</u> 2.1 LEVOTHYROX® et autres spécialités à base de lévothyroxine 2.2 IXIARO® 2.3 ABILIFY® et ABILIFY MAINTENA® 2.4 AUBAGIO® 2.5 Point Ifosfamide</p> <p><u>3. Tour de Table & questions diverses</u></p>	<p>Pour adoption</p> <p>Pour avis</p>	<p>non</p>		

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 6 juillet 2018.

Nom du dossier	Enquête officielle de pharmacovigilance concernant LEVOTHYROX® Nouvelle Formule
Direction en charge du dossier	Direction CARDIO
Horaire de passage	10h00
I. Données du portail des déclarations d'effets indésirables	
Les données du portail de déclaration des effets indésirables montrent un pic de notification des effets indésirables (EI) entre les mois d'août et d'octobre 2017, avec une forte baisse des notifications depuis le mois de novembre 2017. Depuis juin 2018, une quinzaine de cas par jour, en moyenne, sont saisis dans le portail, tous médicaments confondus.	
II. Données complémentaires de la Direction des contrôles sur le dosage en Dextrothyroxine	
1) Analyses chromatographiques	
Une recherche de dextrothyroxine dans les produits à base de lévothyroxine de la société Merck (LEVOTHYROX® et EUTHYROX®) a été mise en œuvre par la Direction des contrôles de l'ANSM suite à des analyses présentées par l'association de patients AFMT (Association Française des Malades de la Thyroïde) qui mettaient en évidence un pic qui serait de la dextrothyroxine dans deux lots de produits finis nouvelle formulation (NF) et absent de l'ancienne formulation (AF).	
La méthode utilisée par la Direction des contrôles est celle décrite dans la publication citée dans le rapport du laboratoire commandité par l'AFMT, appelé « rapport AFMT ». La présente étude a pour but de confirmer la pureté énantiomérique de la lévothyroxine présente dans les spécialités LEVOTHYROX® et EUTHYROX® (correspondant à la nouvelle et l'ancienne formule de la spécialité LEVOTHYROX® présente sur le marché français).	
Les lots utilisés pour ce dosage ont été achetés en officine et sont ceux disponibles actuellement sur le marché. Compte-tenu de leur date de péremption (septembre et octobre 2019 et août 2020), ces lots ont probablement été fabriqués en Automne 2017 soit plusieurs semaines après les premières mises à disposition de la NF (pour rappel fin mars 2017).	

Contrairement aux analyses de l'AFMT, l'ANSM disposait d'un témoin de dextrothyroxine (LGC) ; ainsi une procédure de racémisation telle que décrite dans le rapport de l'AFMT n'a pas été nécessaire.

La séparation des énantiomères s'est révélée satisfaisante et en adéquation avec le chromatogramme fourni dans la note d'application Levothyroxine de Daicel Chiral technologies (méthode identique à celle décrite dans le rapport AFMT). Néanmoins, cette méthode étant décrite pour le contrôle de matières premières, les chromatogrammes obtenus après extraction des comprimés dans le milieu décrit pour les standards se sont révélés inexploitable. Ainsi, une méthode chromatographique adaptée de celle de la publication Gika. V H. and al. Journal of Chromatography B, Volume 800, Issues 1–2, 5 February 2004, Pages 193-201, citée dans le rapport AFMT a été mise en œuvre. Les adaptations ont principalement porté sur la préparation des échantillons (selon le dossier d'AMM LEVOTHYROX) et sur la colonne chromatographique légèrement différente (impliquant notamment une adaptation du débit).

Les essais réalisés se sont focalisés sur l'éventuelle présence de dextrothyroxine, de façon comparative dans les spécialités correspondant aux anciennes et nouvelles formules de LEVOTHYROX®.

Les résultats montrent que les teneurs retrouvées en dextrothyroxine (de façon comparable dans les 6 spécialités analysées) sont au niveau de traces. Aucune spécification n'est donnée pour les produits finis dans les dossiers d'AMM, la pureté énantiomérique étant contrôlée sur la matière première par un essai de pouvoir rotatoire (selon la monographie de la Pharmacopée européenne). A titre d'information, les impuretés non spécifiées dans la matière première sont limitées à 0,2% et la ligne directrice internationale ICH Q3b donne une limite de report de 0,1% et une limite de qualification de 1,0% pour les impuretés de dégradation dans les produits finis pour une dose journalière inférieure à 10 mg.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/L-ANSM-confirme-la-bonne-qualite-de-la-nouvelle-formule-du-Levothyrox-Communique>

Au total, les analyses chromatographiques démontrent la présence de quantités de lévothyroxine comparables entre l'AF et la NF. Elles montrent également la présence de dextrothyroxine à l'état de traces dans le produit fini de la nouvelle comme de l'ancienne formule, ce qui est tout à fait conforme aux spécifications attendues.

2) Discussion

Les associations de patients présentes ont noté les résultats rassurants mais soulèvent le problème des lots utilisés car ceux-ci ne sont pas ceux faisant l'objet du plus grand nombre de signalements d'effets indésirables (avant septembre 2017).

Les investigations judiciaires en cours jugeront s'il est nécessaire de faire analyser les lots signalés dans les plaintes des patients.

Les analyses réalisées en septembre 2017 par l'ANSM sur la NF (produit fini) ne comportaient pas de dosage de la dextrothyroxine car celle-ci est recherchée dans la matière première mais pas dans le produit fini en accord avec les spécifications et guidelines en vigueur. Ces analyses sur le produit fini visaient à doser le principe actif (lévothyroxine) et les impuretés. Pour rappel les résultats de ces analyses ont montré que le produit fini était conformes aux spécifications de l'AMM.

3) Conclusion

Une première analyse réalisée en septembre 2017 a permis de vérifier que la composition (teneur en principe actif, impuretés, excipient majoritaire) était bien conforme à celle mentionnée dans le dossier d'AMM.

Une deuxième analyse réalisée en janvier 2018 sur les différentes spécialités à base de lévothyroxine a montré la présence de métaux à l'état de traces dans tous les médicaments analysés dont EUTHYROX® (ancienne formule du LEVOTHYROX®). La présence de traces métalliques dans des produits de santé ne représente pas en soi un défaut qualité ni un risque pour la santé dans la mesure où les concentrations sont inférieures aux seuils de sécurité établis par la communauté scientifique au plan international pour les médicaments.

Une troisième analyse réalisée en février 2018 a confirmé l'absence de butylhydroxytoluène (BHT) dans les comprimés de LEVOTHYROX® nouvelle formule et d'EUTHYROX®.

Ces dernières analyses sur la présence de dextrothyroxine, comme celles réalisées précédemment dans les laboratoires de l'ANSM, confirment la bonne qualité de la nouvelle formule du LEVOTHYROX®.

III. Données épidémiologiques : présentation du volet descriptif de l'étude en cours

Cette étude épidémiologique a été mise en place à la fin de l'année 2017 et comporte deux volets, un descriptif et un comparatif. Seuls les résultats du volet descriptif sont disponibles pour l'instant.

L'objectif du volet descriptif de l'étude est de décrire les caractéristiques et l'état de santé des patients qui sont passés de l'AF à la NF de LEVOTHYROX® entre mars et juin 2017. Les données utilisées ont été extraites de la base de données des remboursements et d'hospitalisation des bénéficiaires de l'Assurance Maladie. Les patients âgés de plus de 10 ans ayant eu un remboursement pour la NF entre mars et juin 2017 ont été inclus. Environ 2,2 millions d'adultes ont ainsi été suivis sur 4 mois à partir du moment où un remboursement de NF était identifié (exemple, suivi jusqu'à octobre 2017 pour les patients passés à la NF en juin 2017). Parmi ces plus de 2 millions de personnes ayant switché entre mars et juin 2017, la grande majorité a switché à partir de mai (25% de switch en mars-avril, 50% en mai et 25 % en juin). La majorité des patients sont des femmes, avec un âge moyen de 64 ans. L'indication du traitement par LEVOTHYROX® n'était pas renseignée dans 50% des cas et lorsqu'elle était renseignée, elle concernait majoritairement des hypothyroïdies (78%). En moyenne, les patients étaient traités depuis plus de 7 ans, avec une dose moyenne délivrée sur les 6 derniers mois d'environ 100 µg. Les généralistes sont les prescripteurs majoritaires de LEVOTHYROX® (88,7%) loin devant les endocrinologues (7 %). Les caractéristiques des patients différaient sensiblement selon la période de passage à la NF : les patients passés à la NF précocement (en mars-avril) étaient plus souvent des femmes et avaient en moyenne un âge plus faible, une ancienneté de traitement plus élevée et une dose de LEVOTHYROX® plus élevée que les patients ayant switché en mai ou en juin.

La dose moyenne de LEVOTHYROX® délivrée était sensiblement identique avant le passage, au moment du switch et après le passage à la NF, et ce, quelle que soit la période de passage à la NF. La fréquence des dosages de TSH est restée relativement stable entre la période précédant et suivant le passage à la NF à l'échelle de l'ensemble des patients. On note, cependant, une augmentation de la fréquence des dosages de TSH en septembre-octobre 2017 pour les patients passés à la NF en mai-juin).

Le volet comparatif aura pour objectif d'estimer les éventuels risques associés au passage à la nouvelle formule du LEVOTHYROX®. Il comparera l'état de santé des personnes passées à la NF entre mars et juin 2017 à celui des personnes traitées un an auparavant sous AF, à caractéristiques sociodémographiques et médicales comparables.

Ces résultats seront disponibles fin septembre 2018.

IV. Utilisation des produits à base de lévothyroxine en France à partir d'octobre 2017

Cette étude de la consommation des produits à base de lévothyroxine en France a été réalisée par le pôle épidémiologie de l'ANSM sur les bases de données de remboursement de l'Assurance Maladie. Les données disponibles s'étalent du 1^{er} octobre 2017 au 31 mars 2018.

Le nombre d'utilisateurs de lévothyroxine en France reste assez stable, entre le dernier trimestre 2017 et le 1^{er} trimestre 2018, aux alentours de 3 millions de personnes.

On estime que 500 000 personnes ont initié une des nouvelles spécialités à base de lévothyroxine mises à disposition depuis octobre 2017. Il y a une légère augmentation de la consommation (1%) entre le dernier trimestre 2017 et le 1^{er} trimestre 2018. Les parts de marché selon les spécialités sont les suivantes : L-THYROXINE HENNING® (14%) ; EUTHYROX® (3%) ; THYROFIX® (1.5%) soit un total d'environ 20% des patients sous alternatives et 80% des patients sous LEVOTHYROX®NF.

V. Enquête officielle de pharmacovigilance concernant LEVOTHYROX® Nouvelle Formule

CRPV en charge du dossier

CRPV de Rennes (rapporteur)

CRPV de Lille (relecteur)

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

I. Introduction

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

Pays commercialisant la (les) spécialité(s)	Pays de l'union européenne	France
--	----------------------------	--------

En mars 2017, la nouvelle formule (NF) du LEVOTHYROX®, dont le lactose a été remplacé par du mannitol et de l'acide citrique, a été mise à disposition en France. Une enquête de pharmacovigilance a été ouverte en mars 2017 pour surveiller le profil de sécurité lié au changement de formule entre LEVOTHYROX® ancienne (AF) et NF, en particulier les potentielles perturbations de l'équilibre thyroïdien. Les signalements réalisés en masse par les patients sur le portail du ministère de la santé à partir d'août 2017 ont élargi l'objectif initial de l'étude et ont conduit à analyser l'ensemble des effets indésirables (EI) rapportés. Deux rapports d'enquête ont été présentés en Comité technique de pharmacovigilance (CTPV), le 10/10/2017 et le 30/01/2018, respectivement. L'analyse des données montrait un profil clinique d'effets indésirables rapportés avec LEVOTHYROX® NF semblable à celui de LEVOTHYROX® AF, mais avec une fréquence de signalements totalement inattendue. Elle confirmait la survenue possible de déséquilibre thyroïdien, pour un nombre restreint de patients, au changement de LEVOTHYROX® AF vers NF. Elle confirmait également la présence de signes cliniques identiques et aspécifiques chez les patients avec des TSH normales ou en hypo-ou en hyperthyroïdie confirmée par des valeurs de TSH, sans qu'aucun facteur explicatif ne puisse être avancé. L'objectif de ce 3^{ème} rapport d'enquête est d'identifier d'éventuels nouveaux signaux par l'analyse des nouveaux cas présents dans les bases de pharmacovigilance depuis le 2^{ème} rapport.

II. Méthode

Les données issues des bases de données du laboratoire Merck sur la période du 01/12/2017 au 15/04/2018 et les données de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) sur la période du 01/12/2017 au 17/04/2018 ont été analysées. Les cas de décès et de mise en jeu du pronostic vital ainsi que les cas marquants transmis au CTPV ont été pris en compte jusqu'au 15/06/2018. Les données ont été analysées de manière globale, afin de comparer le profil des EI observés avec celui des deux enquêtes précédentes. Une analyse individuelle des cas de la BNPV a été réalisée sur les cas comportant les critères de gravité suivants : « hospitalisation », « incapacité », « mise en jeu du pronostic vital », « décès » et « anomalies congénitales ». Un focus a également été réalisé sur les cas d'exposition pendant la grossesse, les cas pédiatriques et les cas d'idéation suicidaire. Les résultats des détections automatisées du signal (DAS) ont été pris en compte dans l'analyse (DAS en date du 02.01.2018 et du 03.04.2018). L'évolution des données d'exposition sur la période a également été étudiée.

III. Résultats et Discussion

Au cours de la période d'étude, le nombre de patients exposés au LEVOTHYROX®NF, estimé à partir des données de vente, est de 2,2 millions.

Au total, 2 760 cas de pharmacovigilance (correspondant à 33 234 effets indésirables¹ [EI]) ont été extraits de la base du laboratoire et 14 101 cas (correspondant à 79 360 EI) de la BNPV.

A noter que 92% des cas saisis dans la BNPV sont issus de déclarations de patients.

Considérant l'intégralité de la période d'enquête, le pourcentage de patients signalant des EI avec LEVOTHYROX® NF est estimé à 1,43%.

La sous-notification des EI, souvent évoquée dans les enquêtes de pharmacovigilance comme une limite à l'interprétation des données, doit être, pour cette enquête particulière, considérée comme beaucoup moins importante que d'habitude.

¹Le cas d'un patient peut représenter plusieurs effets indésirables.

Les observations du laboratoire sont, comme dans les enquêtes précédentes, peu documentées et ne permettent pas de mettre en évidence de nouveaux EI. Des différents documents fournis, le laboratoire conclut à l'absence de nouveaux signaux.

Malgré l'apport de 14 101 observations supplémentaires issues de la BNPV dans ce nouveau rapport d'enquête, l'analyse globale de ces données est complètement superposable aux analyses de l'enquête 1 et 2.

Une diminution très importante du nombre de signalements s'est amorcée depuis octobre 2017 et confirmée à distance, peut-être expliquée par la mise à disposition des alternatives thérapeutiques. Le pic de survenue des premiers symptômes en juin-juillet 2017 est confirmé de manière franche par les données complémentaires, ce qui renforce l'hypothèse que, si les patients présentent des effets indésirables sous LEVOTHYROX® NF, ces effets se manifestent rapidement après le changement LEVOTHYROX® AF vers LEVOTHYROX® NF.

Concernant le profil des EI déclarés, l'analyse globale des données de la BNPV en confirme la nature et la fréquence entre les 3 périodes d'enquête, avec un profil attendu et bien décrit pour les hormones thyroïdiennes substitutives.

En effet, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : fatigue/asthénie, céphalées, troubles musculaires et articulaires, troubles du sommeil et de l'humeur, troubles gastro-intestinaux (nausées, diarrhées, douleurs abdominales), alopecie/hyperhidrose, prise/perte de poids, vertiges, palpitations/tachycardie, bouffées de chaleur, troubles visuels et dyspnée.

Les cas codés « décès », « mise en jeu du pronostic vital », « anomalies congénitales », « hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation » et « incapacité ou invalidité » sont au nombre de 185, soit 1,3% de la totalité des cas déclarés.

Le nombre de cas pédiatriques est de 25 (92% de cas non graves), et le nombre de cas d'exposition au cours de la grossesse est de 26.

L'analyse individuelle de ces cas comportant un critère de gravité (« hospitalisation », « incapacité », « mise en jeu du pronostic vital », « décès » et « anomalies congénitales ») ainsi que les cas d'exposition pendant la grossesse, les cas pédiatriques et l'analyse des cas d'idéation suicidaire (n=88) ne fait pas ressortir d'éléments nouveaux par rapport aux enquêtes précédentes.

Enfin, les résultats de la détection automatisée des signaux ne permettent pas d'identifier de nouveaux signaux sur cette période.

IV. Conclusions et propositions du rapporteur

Cette 3^{ème} enquête confirme les constatations des précédentes enquêtes, à savoir un profil clinique d'effets indésirables rapportés avec LEVOTHYROX® NF semblable à celui de LEVOTHYROX® AF, mais avec une fréquence de signalements totalement inattendue. L'analyse des données ne permet pas d'identifier de nouveaux signaux et d'éventuels patients à risque et ne permet pas de proposer d'hypothèse à la survenue de ces effets.

Comme discuté au CTPV du 30 janvier 2018, les résultats de cette nouvelle enquête font la démonstration que les données de pharmacovigilance, même en nombre très important, ne permettent plus de progresser sur ce dossier et de formuler des hypothèses. Le rapporteur propose de poursuivre la surveillance des patients traités par spécialités à base de lévothyroxine dans le cadre d'un programme de surveillance de pharmacovigilance adapté, intégrant la détection automatisée de signal, l'analyse de tous les cas marquants, et la présentation régulière en Comité technique.

V. Discussion du Comité technique de pharmacovigilance

Une clarification a été apportée au sujet des travaux d'expertise réalisés à l'appui de cette enquête de pharmacovigilance. En effet, suite à la présentation de la première enquête au Comité Technique d'octobre 2017, le rapporteur avait demandé la création d'un groupe de travail multidisciplinaire ad hoc afin de recueillir les avis d'experts cliniciens sur des cas particuliers nécessitant un avis spécialisé. Dans le même temps, un groupe de suivi piloté par le Ministère de la Santé a été mis en place, intégrant des professionnels de santé, patients et institutions publiques (ANSM, DGS). Ce groupe de suivi s'est régulièrement réuni et permet d'évoquer les difficultés rencontrées par les patients suite au changement de formule et sur les alternatives mises à disposition.

Un avis spécialisé a été demandé pour les cas les plus problématiques, après nomination d'experts ponctuels de différentes spécialités médicales (généraliste, psychiatre, endocrinologue, anesthésiste réanimateur). Ces experts ont pu donner leur avis sur les cas de pharmacovigilance identifiés par le rapporteur comme nécessitant un avis spécialisé (décès, mise en jeu du pronostic vital, suicides et tentatives de suicide, anomalies congénitales, exposition au cours de la grossesse et cas pédiatriques).

A noter que contrairement aux rapports précédents, il n'y a pas eu, dans cette troisième analyse, de focus particulier sur les patients présentant des EI mais ayant une TSH dans les normes car les conclusions des deux analyses précédentes ont montré que les EI rapportés chez ces patients étaient les mêmes que chez les patients en hypo ou hyperthyroïdie confirmée par les valeurs de TSH.

VI. Conclusions du Comité technique de pharmacovigilance

Cette enquête a porté sur la période allant du 1^{er} décembre 2017 au 17 avril 2018 sur la base des déclarations enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) et des données issues des bases de données du laboratoire Merck.

Le pourcentage de patients signalant des effets indésirables avec LEVOTHYROX® nouvelle formule est estimé à 1,43% et la plupart des cas déclarés correspondent à des effets survenus entre mai 2017 et octobre 2017.

La sous-notification des effets indésirables, souvent évoquée dans les enquêtes de pharmacovigilance comme une limite à l'interprétation des données, doit être, pour cette enquête particulière, considérée comme beaucoup moins importante que d'habitude. Cette 3^{ème} analyse, intégrant plus de 14 000 déclarations déclarées aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) – en complément des 5 062 prises en compte dans l'analyse 1 et des 12 248 dans l'analyse 2 – confirme les constatations des précédentes enquêtes, à savoir un profil clinique d'effets indésirables rapportés avec LEVOTHYROX® nouvelle formule semblable à celui de LEVOTHYROX® ancienne formule, mais avec une fréquence de signalements totalement inattendue. Les signes cliniques sont conformes à ce qui est connu avec la lévothyroxine, mais pour de nombreux patients le tableau clinique était inhabituel car il associait à la fois des signes d'hyper et d'hypothyroïdie. Une diminution très importante du nombre de signalements s'est amorcée depuis octobre 2017 et est confirmée à distance, pouvant notamment s'expliquer par la mise à disposition des alternatives thérapeutiques.

L'ensemble des données analysées sur la base des déclarations de pharmacovigilance pour LEVOTHYROX® nouvelle formule ne permet pas d'identifier d'éventuels patients à risque et ne permet pas de proposer d'hypothèse à la survenue de ces effets indésirables.

La surveillance des patients traités par des médicaments à base de lévothyroxine se poursuivra au travers d'un programme de surveillance de pharmacovigilance adapté, intégrant la détection automatisée de signal, l'analyse de tous les cas marquants, et la présentation régulière en comité technique.

VI. Enquête officielle de pharmacovigilance concernant les alternatives contenant de la lévothyroxine

CRPV en charge du dossier CRPV de Toulouse (rapporteur)
 CRPV de Bordeaux (relecteur)

Nom Commercial (DCI)	Forme Pharmaceutique	Excipients à effet notoire	Date AMM	Statut Européen	Titulaire AMM/exploitant
L THYROXINE SERB® (Levothyroxine)	Goutte buvable 150 µg/ml	Alcool Huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée Propylène glycol	08/02/1982	néant	SERB
EUTHYRAL® (Levothyroxine + Liothyronine)	Comprimé sécable LT4 100 µg+LT3 20µg	lactose	18/11/1997	néant	MERCK SERONO
EUTHYROX® (Levothyroxine)	Comprimé sécable 25 à 125 µg	lactose	Pas d'AMM Importé d'Allemagne	néant	MERCK SANTE
L-THYROXIN HENNING® (Levothyroxine)	Comprimé sécable 25 µg à 200 µg	Huile de ricin hydrogénée	25/01/2018	RM*	SANOFI
THYROFIX® (Levothyroxine)	Médicament générique Comprimé non sécable 25-50-75 et 100 µg	Néant	20/09/2017	néant	UNI-PHARMA/ Eurodep PHARMA

1- Introduction

A la suite des effets indésirables (EI) déclarés avec LEVOTHYROX®NF, différentes spécialités à base de lévothyroxine ont été mises à la disposition des patients comme alternatives au LEVOTHYROX®NF afin d'optimiser la prise en charge des patients ayant manifesté des effets indésirables sous LEVOTHYROX®NF. Il s'agit de : EUTHYROX®, L-THYROXIN HENNING® et THYROFIX®. D'autres spécialités contenant de la lévothyroxine étaient déjà commercialisées bien avant la mise sur le marché du LEVOTHYROX®NF : L-THYROXINE SERB® et EUTHYRAL®.

Compte tenu des déclarations d'EI importantes avec LEVOTHYROX®NF, il a été décidé de suivre la pharmacovigilance (PV) des spécialités alternatives citées selon la même procédure que LEVOTHYROX®NF, permettant d'une part de comparer le profil des EI de ces alternatives avec LEVOTHYROX®NF et d'autre part d'identifier le plus tôt possible un signal éventuel.

2- Méthodes

La même méthode a été suivie par rapport à l'enquête LEVOTHYROX®NF : Tous les cas graves et non graves du laboratoire et de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) ont fait l'objet d'une analyse globale des effets indésirables (EI) par classe organe (SOC selon le dictionnaire MedDRA), rapportés à l'exposition patient pour identifier un éventuel effet inattendu (nature, gravité ou fréquence); Focus sur les dysthyroïdies, surdosages, sous dosages ou erreurs médicamenteuses ; Analyse qualitative des cas

de décès, de mise en jeu du pronostic vital ; Nombre de cas survenus après un switch : soit du LEVOTHYROX®NF vers les alternatives, soit d'une alternative à une autre, avec éventuellement plusieurs switches pour le même cas (LEVOTHYROX®NF vers une alternative puis d'une alternative à l'autre). Les cas d'erreurs médicamenteuses ont été complétés par les données de l'ANSM (cellule erreurs médicamenteuses) pour identification des cas d'erreur potentielle et avérée sans EI.

En termes de période,

- pour les spécialités EUTHYROX® et L-THYROXIN HENNING®, de la mise à disposition (mi-octobre) jusqu'au 31 Mars 2018
- pour EUTHYRAL® et L-THYROXINE SERB®, spécialités déjà commercialisées, du 27/03/2017 jusqu'au 31/03/2018 (pour être homogène par rapport à la date de début de l'enquête LEVOTHYROX® NF).

3- Résultats

Au total, 908 cas ont été identifiés correspondant à 3442 effets indésirables pour les cinq spécialités dont environ 1/3, soit 278 cas, issus de la BNPV et 630 issus des notifications du laboratoire. Ces cas concernaient, par ordre croissant : THYROFIX® (n=8, 0,9%), L-THYROXINE SERB® (n=97, 10%), EUTHYRAL® (n=115, 12%), EUTHYROX® (n= 212, 23%) et L-THYROXINE HENNING® dans plus de la moitié des cas (n=475, 52%), ce qui apparaît cohérent avec les fréquences respectives d'utilisation de ces différentes spécialités. Deux cas de décès ont été identifiés dans la BNPV et deux autres cas dans les données du Laboratoire Sanofi concernant L-THYROXINE HENNING® ; le lien de causalité est très difficile à évaluer pour les quatre cas. Un seul cas de mise en jeu de pronostic vital a été collecté dans la BNPV ; il s'agissait d'une suspicion d'œdème de Quincke sous EUTHYROX®. Les cas rapportés issus de la BNPV ou des données de laboratoire et identifiés comme erreur ou mésusage, avec ou sans EI, comprenaient : 28 cas impliquant L-THYROXINE HENNING® (5,9%), 10 cas EUTHYROX® (5%), 10 cas EUTHYRAL® (8,6%), et 13 L-THYROXINE SERB® (13%) ; aucun cas n'ayant été rapporté à ce jour sous THYROFIX®. La TSH est documentée dans un total de 152 cas (16,7%). Dans les données BNPV, l'effet indésirable est survenu dans le cadre d'un switch du LEVOTHYROX® NF vers alternative ou alternative vers alternative dans 271 des 278 cas où cette information était disponible, soit 30% du total des cas. Néanmoins, ce taux nous semble largement sous-estimé (données laboratoire non exploitées). Le profil d'effets indésirables rapporté pour ces alternatives apparaît similaire à celui du LEVOTHYROX® NF ; avec la difficulté de la mise en évidence du lien compte tenu des switches. Selon les données Medicam, le nombre total de patients exposés aux alternatives est estimé à 712 249 sur la période de l'enquête (L-THYROXINE SERB® exclus). L'incidence de notification des EI entre les différentes alternatives est estimée à 1/1000 patient pour L-THYROXINE HENNING® et EUTHYROX®, 4/1000 patient pour EUTHYRAL®, et 4/10 000 patient pour THYROFIX®. Pour L-THYROXINE SERB®, la conversion des gouttes en µg et son utilisation en pédiatrie constitue des sources de biais dans le calcul d'incidence de notification d'EI. De ce fait, il a été décidé de ne pas estimer cette donnée pour cette spécialité.

4- Discussion et conclusions du rapporteur

Au regard des données de notification de pharmacovigilance, le taux de notification des effets indésirables survenus avec des spécialités à base de lévothyroxine dites alternatives au LEVOTHYROX®NF est hétérogène sur la période, compte tenu de calendriers de commercialisation différents. Sur le plan qualitatif, les effets indésirables sont similaires à ceux déclarés avec LEVOTHYROX® NF et leur analyse ne met donc pas en évidence de signal particulier. Le contexte de switch post LEVOTHYROX® NF avec des délais entre date de switch et date d'effet indésirable souvent non précisés constitue une limite dans l'analyse du lien de causalité avec les alternatives. Au vu des renseignements disponibles dans les cas rapportés, l'imputabilité des cas de décès ou de mise en jeu du pronostic vital au médicament est difficile à évaluer.

Ce suivi ne met pas en évidence de signal particulier de pharmacovigilance avec les alternatives incluses dans cette enquête. De ce fait, le rapporteur propose de poursuivre la surveillance des patients traités par les alternatives à base de lévothyroxine dans le cadre d'un programme de surveillance de

pharmacovigilance adapté, intégrant la détection automatisée du signal, l'analyse de tous les cas marquants, et la présentation régulière en Comité technique.

5- Discussion et conclusion du Comité technique de pharmacovigilance

Cette enquête qui a suivi la même méthodologie que celle adoptée pour LEVOTHYROX® nouvelle formule porte sur les alternatives à base de lévothyroxine disponibles en France : EUTHYROX®, L-THYROXIN HENNING® et THYROFIX® (mises à disposition à partir d'octobre 2017) ainsi que L-THYROXINE SERB® et EUTHYRAL®. L'analyse des données a été réalisée jusqu'au 31 mars 2018.

Au total, ont été analysées 908 déclarations de pharmacovigilance pour ces cinq spécialités à base de lévothyroxine. Trois-quarts des déclarations concernaient des patients nouvellement traités par L-THYROXIN HENNING® ou EUTHYROX®, ce qui apparaît cohérent avec les fréquences respectives d'utilisation de ces différentes spécialités.

Les effets indésirables rapportés sont similaires à ceux déclarés avec LEVOTHYROX® NF. L'analyse de ces données ne met pas en évidence à ce stade de signal particulier de pharmacovigilance avec les autres spécialités à base de lévothyroxine.

La surveillance des patients traités par des médicaments à base de lévothyroxine se poursuivra au travers d'un programme de surveillance de pharmacovigilance adapté, intégrant la détection automatisée de signal, l'analyse de tous les cas marquants, et la présentation régulière en comité technique.

Nom du dossier	Suivi national de pharmacovigilance du vaccin IXIARO® : Bilan des données nationales de pharmacovigilance du vaccin IXIARO® déclarées entre Décembre 2013 et Mars 2018
Dossiers Produits – Substances (National)	
Direction en charge du dossier	Direction DP4
CRPV en charge du dossier	CRPV de ROUEN (Rapporteur) CRPV d'AMIENS (Relecteur)
Horaire de passage	15h00 à 15h25
Références documentaires	
Rapport et présentation du CRPV de Rouen	
Suivi national de pharmacovigilance du vaccin IXIARO® : Bilan des données nationales de pharmacovigilance du vaccin IXIARO® déclarées entre Décembre 2013 et Mars 2018	
Nom commercial	IXIARO®
DCI	Virus de l'encéphalite japonaise, Souche SA ₁₄₋₁₄₋₂ (inactive)
Forme pharmaceutique	Suspension injectable
Classe pharmacologique	Vaccins (J07BA02)
Procédure d'enregistrement	Procédure centralisée
Titulaire de l'AMM	Laboratoires ValnevaAustriaGmbH

1. Introduction

IXIARO® est un vaccin inactivé indiqué dans la prévention de l'encéphalite japonaise. Il est disponible en France depuis le 28 juillet 2009 avec une indication limitée aux adultes selon un schéma vaccinal comportant deux doses espacées de 28 jours. En raison d'une extension d'indication aux enfants d'âge compris entre 2 mois et 17 ans octroyée le 1^{er} février 2013 et afin de préciser le profil de tolérance de ce vaccin dans cette population, un suivi national des effets indésirables (EI) initié par l'ANSM a été confié au CRPV de Rouen.

Le Comité Technique de Pharmacovigilance a pris connaissance du bilan des données de pharmacovigilance recueillies par le réseau national des CRPV et par le laboratoire concerné entre décembre 2013 et mai 2018 dans le cadre de ce suivi.

2. Bilan national des données de pharmacovigilance du vaccin IXIARO® rapportées entre décembre 2013 et mai 2018.

Les données de pharmacovigilance du vaccin IXIARO® analysées par le CRPV de Rouen ont concerné l'ensemble des cas colligés par le réseau national des CRPV au 31/05/2018 et le laboratoire VALNEVA entre décembre 2013 et mars 2018. Une revue de la littérature a également été réalisée.

Depuis la date de commercialisation d'IXIARO® en France (juillet 2009) jusqu'à mai 2018, 64 cas de pharmacovigilance ont été rapportés au système national de pharmacovigilance. Au total, 55 d'entre eux, dont 11 graves (27.3%), pour 72 555 vaccinés concernent les observations recueillies entre décembre 2013 et mars 2018.

Parmi ce total de 64 cas recensés depuis la commercialisation du vaccin en France, les troubles neurologiques prédominent (26 cas/38 effets indésirables) avec en majorité des vertiges (21.0% ; 8/38) et des malaises vagues (21.0% ; 8/38) déjà mentionnés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Parmi les réactions systémiques fréquemment rapportées figurent des effets attendus tels que fièvre (47.0% ; 8/17) et asthénie (29.4% ; 5/17).

La figure 1 ci-dessus montre la répartition des cas de pharmacovigilance rapportés entre décembre 2013 et mai 2018 par classes organes (SOC du dictionnaire MedDRA).

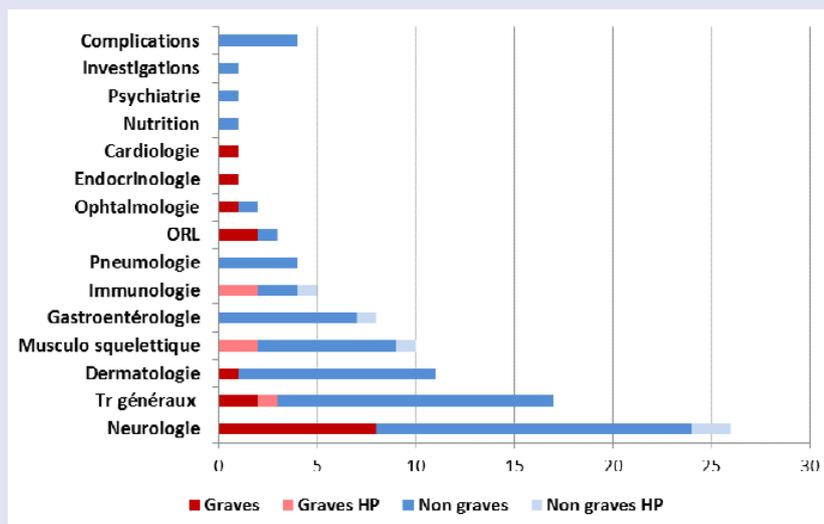


Fig.1 – Répartition des cas survenus au décours de l'administration du vaccin IXIARO® et rapportés au système national de pharmacovigilance entre décembre 2013 et mai 2018.

La majorité des cas graves concernent des troubles neurologiques (8 cas/13 EI) et généraux (3 cas/3 EI). Ont été identifiés parmi les cas graves marquants suivants : un cas de névrite optique non

démyélinisante, un cas d'encéphalomyélite aiguë disséminée et un cas associant pétéchies, épistaxis, rectorragies et augmentation de la vitesse de sédimentation pouvant évoquer une vascularite.

Seuls deux cas ont été rapportés dans la population pédiatrique. L'une des observations concerne la survenue chez un adolescent âgé de 15 ans d'un malaise vagal avec perte de connaissance et mouvements tonico-cloniques. La seconde décrit une réaction d'hypersensibilité avec urticaire, érythème, œdème palpébral et dyspnée chez une patiente de 10 ans. Dans les 2 cas, l'évolution était favorable.

Aucun décès n'a été rapporté au cours de ce suivi.

Aucun cas d'effet indésirable post-IXIARO® n'a fait l'objet de publication mais plusieurs revues font un point sur la sécurité de ce vaccin à partir d'études dans différentes populations, notamment chez les enfants dans le cadre de vaccinations des voyageurs et les sujets âgés dans différentes associations vaccinales et, sur les cas rapportés dans différents systèmes de santé dont le système de pharmacovigilance américain (VAERS ou *Vaccine Adverse Event Reporting System*).¹⁻⁷

3. Discussion

A l'issue de ce bilan, l'ensemble des cas analysés, avec une moyenne d'âge de 29 ans, concernent une faible part de la population pédiatrique.

Concernant les taux de notifications estimés dans le cadre de ce suivi, ils s'avèrent supérieurs à ceux mentionnés dans l'avis du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) basés sur les données fournies par le laboratoire⁸ voire ceux du VAERS⁷.

Globalement, la nature des EI rapportés est conforme au profil attendu avec ce vaccin, à savoir majoritairement des troubles neurologiques et des effets généraux. On retrouve également une proportion importante de réactions cutanées, toutes attendues.

Un cas d'encéphalomyélite aiguë disséminée, EI non mentionnée dans le RCP, figure parmi les cas graves marquants. Cependant, seuls deux autres observations similaires ont été recensées hors France. Cette affection neurologique fait partie des *risques importants potentiels* suivis par le laboratoire. De nombreux cas d'encéphalomyélite aiguë disséminée post-vaccinales sont rapportés dans la littérature et les vaccins contre l'encéphalite japonaise sont régulièrement cités parmi les vaccins mis en cause. Néanmoins, les données épidémiologiques existantes sont peu importantes et le risque, clairement établi uniquement pour les anciennes formulations du vaccin antirabique, n'est pas retrouvé dans de récentes études pour d'autres vaccins.⁹⁻¹³

Bien que considéré également en tant que *risque important potentiel suivi* par le laboratoire, aucun cas de syndrome de Guillain-Barré n'a été rapporté au système national de pharmacovigilance.

4. Conclusion et perspectives

Compte-tenu des données issues du suivi national de pharmacovigilance du vaccin IXIARO®, les membres du Comité Technique de Pharmacovigilance ont adopté à l'unanimité les conclusions suivantes :

- Seuls deux cas pédiatriques ont été colligés chez les sujets d'âge compris entre 2 mois et 17 ans, population ciblée dans le contexte de ce suivi.
- Le profil de sécurité d'emploi du vaccin IXIARO® demeure conforme à celui défini au moment de son autorisation de mise sur le marché.
- Les EI majoritairement rapportés sont des troubles neurologiques avec une prédominance de vertiges et de malaises vagues mentionnés dans le RCP.
- En raison de l'absence de fait nouveau, l'arrêt du suivi national du vaccin IXIARO® est justifié.

Références

1. Firbas C et al. Product review on the JE vaccine IXIARO. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2015 ; 11(2) : 411-20.
2. Butler S et al. Tolerability of Japanese Encephalitis Vaccine in pediatric patients. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2017 ; 6(2) : 149-52.
3. Jelineka T et al. Safety and immunogenicity of an inactivated vero cell-derived japanese encephalitis vaccine (IXAIARO, JESPECT) in a pediatric population in JE non-endemic countries : An uncontrolled, open-label phase 3 study. *Travel Medicine and Infectious Disease* 2018; 22: 18-24.
4. Dubishar KL et al. Safety of the inactivated Japanese encephalitis virus vaccine IXIARO in children: An open-label, randomized, active-controlled, phase 3 study. *Pediatr Infect Dis J*, 2017; 36(9): 889-97.
5. Gasparini R et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine and commonly administered vaccines after coadministration. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35(1): 81-93.
6. Wu W et al. Post-marketing safety surveillance for inactivated and live-attenuated japanese encephalitis vaccines in China, 2008-2013. *Vaccine* 2017; 35: 3666-71.
7. Walker WL et al. Adverse events following vaccination with an inactivated vero cell culture-derived Japanese encephalitis vaccine in the United States, 2012-2016. *Vaccine* 2018; 36(29): 4369-74.
8. Schuller E et al. Safety profile of the vero cell-derived Japanese encephalitis virus (JEV) vaccine Ixiaro. *Vaccine* 2011 ; 29 : 8669-76.
9. Sevjar JJ et al. Encephalitis, myelitis and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM): Case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2007; 25: 5771-92.
10. Baxter R et al. Acute demyelinating events following vaccines : A case-centered analysis. *Clinical Infectious Diseases* 2016; 63(11): 1456-62.
11. Hemachudha T et al. Neurologic complications of Semple type rabies vaccine : Clinical and immunological studies. *Neurology* 1987; 37: 550-6.
12. Pellegrino P et al. Acute disseminated encephalomyelitis onset: Evaluation based on Vaccine Adverse Event Reporting System. *Plos One* 2013; 8(10): 1-7.
13. Chen Y et al. Vaccines and the risk of acute disseminated encephalomyelitis. *Vaccine* 2018 ; 36(26) : 3733-9.

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

Nom du dossier		Suivi national de pharmacovigilance de l'aripiprazole	
Dossiers Produits – Substances (Europe)			
Direction en charge du dossier		Direction NEURHO	
CRPV en charge du dossier		CRPV de Montpellier	
Horaire de passage		15h25 à 15h50	
Références documentaires			
Rapport et présentation du CRPV de Montpellier			
Suivi national de pharmacovigilance de l'aripiprazole			
1. <u>Introduction</u>			
Nom commercial	ABILIFY®	ABILIFY MAINTENA®	ARIPIPRAZOLE ACCORD® ARIPIPRAZOLE ARROW® ARIPIPRAZOLE BGR®

			ARIPIPRAZOLE CRISTERS® ARIPIPRAZOLE EG® ARIPIPRAZOLE FOCUS® ARIPIPRAZOLE MYLAN® ARIPIPRAZOLE PHARMAKI-GENERICS® ARIPIPRAZOLE SANDOZ® ARIPIPRAZOLE TEVA® ARIPIPRAZOLE ZENTIVA® ARIPIPRAZOLE ZYDUS®
DCI	Aripiprazole		
Formes pharmaceutiques	comprimé, comprimé orodispersible, solution injectable	Suspension injectable à libération prolongée	Comprimé
Classe pharmacologique	Autres antipsychotiques, code ATC: N05AX12		
Procédure d'enregistrement	Centralisée Pays rapporteur : Portugal Co-rapporteur : Grèce		
Titulaire de l'AMM	Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.		

Les indications de ABILIFY® sont les suivantes :

- traitement de la schizophrénie chez les adultes et les adolescents âgés de 15 ans ou plus,
- traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I et dans la prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez l'adulte ayant présenté des épisodes à prédominance maniaque et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par l'aripiprazole,
- traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus pour une durée allant jusqu'à 12 semaines.

ABILIFY MAINTENA® (forme à libération prolongée) est indiqué dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés sous aripiprazole oral.

L'aripiprazole est un antipsychotique atypique caractérisé par une forte affinité agoniste partielle pour les récepteurs dopaminergiques D2 et D3 et pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT1a et une activité antagoniste pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT2a. Le métabolisme hépatique de l'aripiprazole fait intervenir les cytochromes CYP3A4 et CYP2D6. La demi-vie de l'aripiprazole est de 75h à 146h pour les spécialités ABILIFY® et de 28 à 46 jours pour la spécialité ABILIFY MAINTENA®.

Suite à un cas marquant présenté par le CRPV de Bordeaux en avril 2014 (survenue d'une psychose productive avec délire et hallucination suite à l'ajout de l'aripiprazole à un antipsychotique, et d'une nette amélioration de la symptomatologie à l'arrêt progressif de l'aripiprazole), un point sur l'aripiprazole (agoniste dopaminergique partiel) en association avec un antipsychotique antagoniste dopaminergique a été effectué par le CRPV de Marseille en octobre 2015. Conformément à l'avis rendu lors de cette séance, l'ANSM a ouvert une enquête de pharmacovigilance portant spécifiquement sur l'association des spécialités à base d'aripiprazole avec d'autres neuroleptiques en novembre 2015.

Parallèlement, le 12 février 2016, un point d'information intitulé « Mise en garde sur l'utilisation hors AMM de l'aripiprazole et sur le risque de suicide » a été publié sur le site internet de l'ANSM. Cette

communication a été réalisée suite au suicide d'un enfant de 13 ans atteint d'autisme et traité hors AMM par l'aripiprazole. Parallèlement, un suivi national de pharmacovigilance a été mis en place afin de faire le point sur le profil de sécurité des spécialités à base d'aripiprazole.

En mars 2016, sur demande de l'ANSM, une lettre aux professionnels de santé a été envoyée par les laboratoires aux psychiatres, pédopsychiatres, pédiatres, médecins généralistes et pharmaciens d'officine afin de leur rappeler les indications de l'aripiprazole et les précautions d'emploi liées au risque de suicide.

Par ailleurs, un signal sur le trouble du contrôle des impulsions a été émis au Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence Européenne des Médicaments par le Portugal le 24 mai 2016. Le 24 août 2017, une variation de type II a été émise renforçant les rubriques 4.4 (Précautions d'emploi et mises en garde) et 4.8 (effets indésirables) du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) sur le risque de comportement addictif et jeu compulsif.

Le suivi national de pharmacovigilance a été présenté pour la première fois lors du Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) du 13 septembre 2016. Les résultats de l'enquête sur l'interaction avec les autres antipsychotiques et les inefficacités thérapeutiques ont été présentés lors du CTPV du 6 décembre 2016 par le CRPV de Marseille. Il s'agit ici de la deuxième présentation du suivi national.

Les risques importants identifiés dans le Plan de Gestion des Risques (PGR) européen d'ABILIFY® sont les symptômes extrapyramidaux (SEP), incluant les dyskinésies tardives et le syndrome malin des neuroleptiques (SMN). Les risques importants potentiels sont les suivants : convulsions, hyperglycémie et diabète, suicides et événements associés, hypotension orthostatique et dyslipidémies.

1. Méthode

L'ensemble des cas graves enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) et l'ensemble des cas graves notifiés aux laboratoires Otsuka et aux laboratoires génériques (Biogaran, EG, Sanofi, Sandoz, Teva) du 01/01/2016 au 31/12/2017 ont été pris en compte dans cette analyse.

Les recherches bibliographiques se sont basées sur les données Medline et Micromedex.

2. Résultats et discussion

Sur la période de ce suivi, 402 cas graves ont été rapportés :

- 193 cas graves ont été rapportés aux CRPV et enregistrés dans la BNPV,
- 375 cas graves ont été rapportés au laboratoire Otsuka, et aux laboratoires génériques
- 166 doublons ont été identifiés.

Décès

Au total, 14 cas de décès ont été rapportés dont 12 cas avec ABILIFY®, 1 cas avec l'association ABILIFY®/ABILIFY MAINTENA®, et un cas sous ABILIFY MAINTENA® : 6 cas de suicide (42,8%), 2 cas de décès d'origine cardiaque, 1 cas de pancréatite aiguë, 1 cas d'embolie pulmonaire, 1 cas de décès in utero, 1 cas de lymphome, 2 cas de décès dans le cadre d'abus de drogues.

Pour rappel, la mortalité dans la population bipolaire est estimée à SMR (Standard Mortality Ratio) : 2,02 (95% CI : 1,88-2,17) et dans la population schizophrène à : 1,57 (95% CI : 1,53-1,60) comparée à la population générale (Harris EC et al, Excessmortality of mental disorder. *Br J Psychiatry* 1998).

Il n'y a pas de nouveau signal identifié concernant les cas de décès.

Troubles neurologiques

Quatorze cas de syndrome malin des neuroleptiques ont été rapportés dont 2 cas sous aripiprazole seul. Aucun cas n'est survenu sous ABILIFY MAINTENA®.

Concernant les autres troubles neurologiques, 23 cas de dyskinésie (dont 2 cas chez des adolescents de 16 ans), 6 cas d'akathisie (dont 1 cas chez un patient de 17 ans), 10 cas de dyskinésie tardive ou syndrome extrapyramidaux, 4 cas de convulsions, et 3 cas de syndrome sérotoninergique (dont 2 cas en association avec un SSRI) ont été rapportés.

Aucun nouveau signal n'a été identifié à partir de ces cas.

Effets cardiovasculaires

19 cas rapportent des effets cardiovasculaires dont les 2 cas de décès cités précédemment (infarctus et arrêt cardiaque), 1 cas d'arrêt cardiorespiratoire récupéré, 3 cas de trouble ischémique, 4 cas de troubles de la conduction, 4 cas de troubles de rythme, 4 cas d'atteinte myocardiques.

10 cas de troubles thromboemboliques ont été rapportés : 4 cas d'embolies pulmonaires (dont 1 cas de décès), 2 cas de thrombophlébites, 4 cas d'accident vasculaire cérébral.

Il n'y a pas de nouveau signal identifié concernant les effets cardiovasculaires.

Troubles métaboliques

Les effets indésirables rapportés sont des hyperglycémies (2 cas) et diabètes (5 cas), des prises de poids (23 cas) et des dyslipidémies (1 cas). Aucun nouveau signal n'est identifié.

Conduites suicidaires

Sur la période de ce suivi, 6 cas de suicide, 36 cas de tentative de suicide (principalement des intoxications médicamenteuses volontaires) et 7 cas d'idées suicidaires ont été rapportés. Parmi les cas de suicide et de tentative de suicide, l'indication, lorsqu'elle était précisée, était schizophrénie ou psychose (9 cas) et trouble bipolaire (11 cas).

Aucun nouveau signal, cependant il convient de poursuivre la surveillance des suicides notamment en raison du mécanisme d'action particulier de l'aripiprazole sur la dopamine et la sérotonine. A noter que le risque suicidaire est plus élevé dans la population schizophrène et la population bipolaire en comparaison à la population générale.

Jeu pathologique et autres troubles du contrôle des impulsions

19 cas ont été rapportés : ce sont essentiellement des cas de jeu pathologique (7 cas), des pulsions sexuelles accrues (5 cas), une alimentation compulsive (2 cas) ou autres compulsions (5 cas). Ces effets indésirables peuvent être expliqués par le profil particulier agoniste partiel de l'aripiprazole sur les récepteurs dopaminergiques D2 et D3. Une mise à jour du RCP et de la notice a été effectuée en 2017 au niveau européen afin de compléter la mise en garde déjà présente sur le risque de jeu pathologique et autres troubles du contrôle des impulsions, ainsi que la rubrique effets indésirables.

La surveillance de ces risques doit être maintenue.

Inefficacité thérapeutique

Au cours de cette période, 47 cas d'inefficacité ont été observés dont 9 cas liés à un problème d'observance. Parmi les 38 cas restants, 9 sont rapportés avec ABILIFY® (dont 2 cas en association avec un autre antipsychotique), 14 cas sont rapportés avec ABILIFY® en association avec ABILIFY MAINTENA® et 15 cas sont rapportés avec ABILIFY MAINTENA® (un traitement avec un autre antipsychotique est rapporté dans 6 cas). Ce sujet a fait l'objet d'une enquête présentée lors du CTPV de décembre 2016 par le CRPV de Marseille. Ces inefficacités nécessitent une poursuite de leur surveillance, une analyse de leur circonstance de survenue, notamment lors du switch vers la forme ABILIFY MAINTENA®.

3. Conclusion et propositions du rapporteur

En conclusion, compte tenu des données présentées et du profil pharmacologique particulier de l'aripiprazole, le CRPV de Montpellier est favorable :

- au maintien du suivi national de l'aripiprazole (forme à libération immédiate) pour les effets indésirables liés à ses propriétés agonistes partielles D2 et D3 (trouble du contrôle des impulsions) et au risque de suicide,
- à un suivi de pharmacovigilance de la forme à libération prolongée (ABILIFY MAINTENA®) notamment pour les inefficacités thérapeutiques,
- à une communication sur le risque du contrôle des impulsions,
- à une communication sur le bon usage de l'aripiprazole et notamment sur les associations avec les autres antipsychotiques.

4. Discussion et conclusion du Comité Technique de Pharmacovigilance

Le profil pharmacologique particulier de l'aripiprazole, agoniste partiel dopaminergique, a été à nouveau discuté par les membres du CTPV. Il a été rappelé que le sujet concernant l'interaction avec les autres antipsychotiques avait été remonté au niveau européen sans que cette information aboutisse à une modification du RCP de ces spécialités.

Le CTPV s'est prononcé en faveur de la poursuite du suivi national de l'aripiprazole incluant principalement le suivi des effets d'intérêts de cette molécule, dont le trouble du contrôle des impulsions et le risque de suicide, et le suivi de la forme à libération prolongée (ABILIFY MAINTENA®).

Le CTPV est également favorable à la communication demandée par le CRPV rapporteur auprès des professionnels de santé par l'intermédiaire des sociétés savantes. Un relais de cette information pourra également être effectué par les CRPV dans leur bulletin de pharmacovigilance.

Le CTPV a demandé à l'ANSM d'envisager la possibilité de réaliser une étude pharmaco-épidémiologique à partir des données du SNIIRAM analysant l'association de l'aripiprazole avec un ou plusieurs antipsychotiques et le risque potentiel d'inefficacité lié à cette association soit étudiée.

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

Nom du dossier	Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité AUBAGIO® (Tériflunomide)
Dossiers Produits – Substances (Europe)	
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
CRPV en charge du dossier	CRPV de Rennes (rapporteur) et CRPV de Nancy (relecteur)
Horaire de passage	15h50 à 16h15
Références documentaires	
Rapport et présentation du CRPV de Rennes	
Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité AUBAGIO® (Tériflunomide)	
Nom commercial	AUBAGIO®
DCI	Tériflunomide
Forme pharmaceutique	Comprimé pelliculé à 14 mg
Classe pharmacologique	Antinéoplasiques et immunomodulateurs, code ATC : L04AA31

Procédure d'enregistrement	EMA/H/C/2514
Date d'AMM	26 août 2013
Date de commercialisation	Septembre 2014 (en France)
Titulaire de l'AMM	Sanofi Aventis groupe / Genzyme
Indication	Traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques de forme rémittente récurrente (SEP-RR)

1-Introduction

AUBAGIO® (térfunomide) est une spécialité commercialisée en France depuis Septembre 2014, s'administrant par voie orale à 14 mg/j en une prise et indiquée dans le traitement de fond des patients adultes atteints de formes rémittentes de sclérose en plaques. Il s'agit du métabolite actif du léflunomide (ARAVA®), spécialité indiquée dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du rhumatisme psoriasique depuis 1999. Le profil de sécurité du térfunomide a été évalué dans plusieurs essais cliniques et études d'extension et les principaux effets indésirables sont : diarrhée, alopecie, troubles hépatiques, troubles hématologiques, céphalées, hypertension artérielle, infections virales, paresthésies et neuropathies périphériques. Les autres effets indésirables (EI) attendus sont extrapolés de ceux rapportés pour le léflunomide, la molécule mère. Le térfunomide est embryotoxique et tératogène chez le rat et le lapin et est contre-indiqué pendant la grossesse. En complément du plan de gestion des risques européen, un suivi national de pharmacovigilance a été ouvert en octobre 2014 pour suivre le profil de sécurité d'AUBAGIO® en pratique de prescription courante, dans une pathologie chronique touchant principalement des femmes jeunes. Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) d'AUBAGIO® a évolué après évaluation des différents rapports périodiques de sécurité (PSUR).

L'élimination du térfunomide peut être accélérée par l'administration de colestyramine ou de charbon actif (procédure de wash-out). La procédure recommandée consiste à administrer 8 g de colestyramine trois fois par jour pendant 11 jours. Si la dose de 8 g de colestyramine trois fois par jour est mal tolérée, il est possible de la réduire à 4 g trois fois par jour pendant 11 jours. En l'absence de procédure d'élimination accélérée, 8 mois en moyenne sont nécessaires pour atteindre une concentration plasmatique inférieure à 0,02 mg/l, la clairance de la substance pouvant durer jusqu'à 2 ans chez certains patients.

Le présent rapport concerne la 2^{ème} présentation du suivi national d'AUBAGIO®.

2-Méthode

Le laboratoire Genzyme (Sanofi Aventis Groupe) procède à un envoi mensuel de tous les cas rapportés avec AUBAGIO® sous forme de line-listing cumulatif depuis sa commercialisation jusqu'au 31/12/2017. Une revue mensuelle de la littérature est adressée au CRPV rapporteur ainsi que les chiffres de vente. Les rapports de sécurité (PSUR/PBRER) rédigés depuis la commercialisation ont également été fournis et sur lesquels un avis du CRPV rapporteur a été sollicité par la direction produit en mars 2017 et en mars 2018.

Pour le présent rapport, une requête de tous les cas comportant AUBAGIO® en produit, codés « suspect » ou « interaction », du 16/12/2015 au 31/12/2017 a été effectuée dans la BNPV et analysée.

3-Résultats

Les données des 4^{ème} et 5^{ème} PSUR font ressortir des EI suivis dans le Plan de Gestion des Risques (PGR) et pour lesquels le CRPV rapporteur était en accord avec le rapporteur européen : pneumopathies interstitielles, effets hépatiques, altération des ongles, asthénie, lymphopénie, troubles menstruels, arthralgies, myalgies.

A suivre dans les prochains PBRE : LeucoEncéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP), eczéma, psoriasis *de novo* ou exacerbation, HyperTension Artérielle Pulmonaire (HTAP), cancer / tumeur maligne, grossesse*.

* La plateforme de pharmaco-épidémiologie PEPS de Rennes a intégré dans son programme scientifique 2017 une étude visant à dénombrer et étudier les grossesses exposées à AUBAGIO® en France grâce aux données de la base du Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM) (étude SPAM) : 2639 grossesses dénombrées, 47 exposées à AUBAGIO®. Pour la plupart de ces grossesses, la procédure d'élimination accélérée n'avait pas été réalisée ou de manière incorrecte (durée insuffisante). Un rappel et un renforcement des recommandations sur ces points semblent nécessaires auprès des prescripteurs et des patientes. Un rappel concernant la nécessité d'une contraception efficace pendant la prise du traitement et après l'arrêt du traitement tant que la concentration plasmatique en tériflunomide reste supérieure à 0,02 mg/l semble se justifier aussi. Un suivi à long terme des enfants pourrait être intéressant pour déceler d'éventuelles conséquences, autres que malformatives.

4-Conclusion du rapporteur

Ce suivi national à trois ans des données de sécurité d'AUBAGIO® (tériflunomide) ne permet pas de valider de nouveau signal de sécurité. Une mise à jour du RCP intégrant de nouveaux effets indésirables (atteintes hépatiques, pneumopathies interstitielles, asthénie...) a bien été réalisée. Le CRPV rapporteur propose d'intégrer les colites (mentionnées au RCP d'ARAVA®) au RCP d'AUBAGIO® en raison de cas rapportés dans la base nationale de pharmacovigilance et des données de sécurité avec le léflunomide (commentaire fait lors du PSUR). Le suivi concernant les LEMP, cancers, HTAP, psoriasis *de novo* ou exacerbation et grossesse doit être poursuivi.

La poursuite du suivi national d'AUBAGIO® est nécessaire afin d'enrichir les données de sécurité concernant une molécule utilisée au long cours dans une pathologie chronique mais doit se concentrer sur les effets listés plus haut (LEMP, cancer, HTAP, psoriasis) et le contexte de grossesse. En plus des EI suivis par le rapporteur européen, le CRPV propose d'ajouter un suivi cible des eczémas et des psoriasis (de novo ou exacerbation).

Un envoi du line listing cumulatif du laboratoire de façon annuelle et non plus mensuelle a été demandé par le rapporteur.

5-Discussion et conclusion du Comité technique de pharmacovigilance

La Direction Produit propose une communication auprès des professionnels de santé afin de renforcer l'information concernant la prise en charge des grossesses afin en particulier d'insister sur la nécessité du processus d'élimination accélérée du tériflunomide.

Le CTPV a conclu à l'unanimité à la poursuite du suivi national selon les modalités proposées par le rapporteur.

Nom du dossier	Point I fosfamide
Direction en charge du dossier	Direction ONCOH
CRPV en charge du dossier	Clermont-Ferrand et Montpellier
Horaire de passage	16h15- 16h25
Point I fosfamide	
Horaire de passage	16h00-16h45



CTPV 06072018 IFO
CFMP .pptx

Nom du dossier	Tour de table des cas marquants
Direction en charge du dossier	Direction de la surveillance