

CT012019041
 Direction de la Surveillance
 Pascal Empereur Bissonnet

Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012019043

Séance du mardi 21 mai 2019 de 09h45 à 16h00 en salles 1& 2

Nom des participants	CRPV	Présent
Valérie GRAS	Amiens	X
Laurence LAGARCE	Angers	X
Siamak DAVANI	Besançon	X
Ghada MIREMONT SALAME	Bordeaux	X
Dominique CARLHANT KOWALSKI	Brest	X
Sophie FEDRIZZI	Caen	X
Chouki CHENAF	Clermont-Ferrand	X
Aurélie GRANDVUILLEMIN	Dijon /Suppléante de la présidente	X
Marion LEPELLEY	Grenoble	X
Sophie GAUTIER	Lille	X
Marie-Laure LAROCHE	Limoges	X
Judith COTTIN	Lyon	X
Anne DEFAULT	Marseille	X
Marie-Andrée THOMPSON-BOS	Montpellier	X
Lucie JAVOT	Nancy	X
Julien MAHE	Nantes	X
Fanny ROCHER	Nice	X
Roya ASGARI NILI	Paris HEGP	X
Samy BABAI	Paris Henri Mondor	X
Thomas SCHIESTEL	Paris Fernand Widal	X (matin)
Pirayeh EFTEKHARI	Paris Fernand Widal	X (après-midi)
Kevin BIHAN	Paris Pitié Salpêtrière	X
Joëlle MICHOT	Paris Saint-Antoine	X (matin)
Michel BIOUR	Paris Saint-Antoine	X (après-midi)
Laurent CHOUCHANA	Paris Cochin - Port Royal	X
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Poitiers /Présidente du CTPV	X
Thierry TRENQUE	Reims	X
Aurore MOREL	Reims	X
Elisabeth POLARD	Rennes	X
Nathalie GUILLEMANT-MASSY	Rouen	X
Marie-Noëlle BEYENS	Saint Etienne	X
Martine ALT-TEBACHER	Strasbourg	X
Jean-Louis MONTASTRUC	Toulouse	X
Carole NICOL	Toulouse	X
Frédérique BEAU-SALINAS	Tours	X
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Tours	X

Nom des participants	Statut	Présent
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE		
Christiane ANGOT	Chargée de mission	X
Pôle Pilotage		
Anne-Charlotte THERY	Cheffe de pôle	X
Baptiste JACQUOT	Evaluateur	X
Pôle Sécurisation		
Claire FERARD	Cheffe de pôle	X
Véronique TONNAY	Evaluateur	X
Mouna ABANE	Evaluateur	X
Malak ABOU-TAAM	Evaluateur	X
Annabelle PAGE	Evaluateur	X
Leslie GORGE	Stagiaire	X
Fatima REKHLAOUI	Stagiaire	X
Pôle Gestion du signal		
Mehdi BENKEBIL	Chef de Pôle	X
Irène BIDAULT	Evaluateur	X
Souraya MOHAMED-SOULE	Evaluateur	X
Cellule grossesse		
Emilie VITTAZ	Evaluateur	X
Anna ZERDOUG	Stagiaire	X
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, TRANSPLANTATION, NEPHROLOGIE, DES PRODUITS DE THERAPIE CELLULAIRE, TISSUS ET PRODUITS SANGUINS LABILES		
Gaëlle GUYADER	Directrice adjointe	X
Pôle des produits en oncologie solide		
Emilie PATRAS DE CAMPAIGNO	Evaluateur	X
Faustine VIDIL	Evaluateur	X
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, RHUMATOLOGIE, STOMATOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, UROLOGIE, GYNECOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, ALLERGOLOGIE		
Pôle cardiovasculaire, thrombose, métabolisme, rhumatologie, stomatologie		
Alice ARIBAUD	Evaluateur	X
Solène VILLANOVA	Evaluateur	X
Pôle endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie		
Isabelle YOLDJIAN	Cheffe de pôle	X
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANESTHESIE, ANTALGIE, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS, PSYCHOTROPES ET MEDICAMENTS DES ADDICTIONS		
Pôle Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie		
Catherine DEGUINES	Chef de pôle	X
Floriane LEUNG	Evaluateur	X
Amandine BOUCHET	Stagiaire	X
Pôle antalgie, anti-inflammatoires non stéroïdiens, ophtalmologie et médicaments de l'addiction au tabac		
Florent ARINAL	Evaluateur	X
DIRECTION DES VACCINS, DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROENTEROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, DE THERAPIE GENIQUE ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES		
Pôle hépato-gastro-entérologie, dermatologie, maladies métaboliques rares, solutés de perfusion, nutrition parentérale et antidotes		
Nathalie DUMARCET	Cheffe de pôle	X
Stéphanie HUEBERT	Evaluateur	X

Nom des participants	Statut	Présent
Samuel CROMMELYNCK	Evaluateur	X
Lama SARGI	Evaluateur	X
Lorène LIPSZYC	Stagiaire	X

Sujets abordés		Avis EU nécessaire avant publication
1. Introduction Déclaration des conflits d'intérêts	Pour adoption	
2. Dossiers Produits – Substances 2.1 Suivi national de pharmacovigilance des spécialités PROLIA® et XGEVA® (déno­sumab) 2.2 Suivi national de la spécialité ENTRESTO® (valsartan et sacubitril) 2.3 Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux spécialités MISOONE® et GYMISO® (misoprostol) 2.4 Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité STELARA® (ustékinumab) 2.5 Enquête nationales de pharmacovigilance relative aux préparations coliques	Pour avis	non

Déroulement de la séance	
Déclaration des conflits d'intérêts	
Direction en charge du dossier	Direction de la Surveillance
Horaire de passage	9h45 à 10h00
Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été déclarée ni retenue au cours de la séance du Comité technique de pharmacovigilance du 21 mai 2019.	

Nom du dossier	Enquête nationale de pharmacovigilance sur les spécialités à base de dénosumab - PROLIA® et XGEVA®
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles et Direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, urologie, gynécologie, pneumologie, orl, allergologie
CRPV en charge du dossier	CRPV de Reims
Horaire de passage	10h00 – 10h20

Références documentaires : Rapports du CRPV de Reims

1. Introduction

Nom commercial	PROLIA®	XGEVA®
DCI	Dénosumab	
Forme pharmaceutique	Solution injectable	
Classe pharmacologique	Anticorps monoclonal anti-RANK ligand	
Procédure d'enregistrement	Centralisée	
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fractures. - Traitement de la perte osseuse associée à un traitement hormonal-ablatif chez les hommes atteints de cancer de la prostate à risque élevé de fractures. - Traitement de la perte osseuse associée à un traitement systémique à long terme par glucocorticoïdes chez les patients adultes à risque élevé de fractures. 	<ul style="list-style-type: none"> - Prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, irradiation osseuse, compression médullaire ou chirurgie osseuse) chez des patients adultes atteints de tumeurs solides présentant des métastases osseuses. - Traitement des adultes et des adolescents à maturité squelettique atteints de tumeurs osseuses à cellules géantes, non-résécables ou pour lesquels la résection chirurgicale est susceptible d'entraîner une morbidité sévère.
Titulaire de l'AMM	Amgen	
Date d'obtention de l'AMM	26/05/2010	13/07/2011

Le dénosumab est le premier inhibiteur spécifique du ligand RANK et le premier anticorps monoclonal utilisé dans l'ostéoporose. La spécialité PROLIA® fait, depuis décembre 2011, l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance et la spécialité XGEVA® depuis octobre 2013. Ce rapport est le quatrième publié dans le cadre de cette enquête, et la dernière présentation d'un point sur l'enquête en cours date du 15 mai 2018. Un point spécifique sur les fractures vertébrales multiples (FVM) à l'arrêt a été présenté le 11 décembre 2018. La période couverte par ce rapport s'étend du 1^{er} octobre 2017 au 31 décembre 2018.

2. Méthode

Ce rapport présente l'analyse:

- Des cas provenant du laboratoire Amgen : avec des line-listings mensuels et cumulés de tous les cas survenus au niveau national et international sous format Excel et des fichiers au format PDF mensuels et cumulés des fiches d'effets indésirables au format CIOMS des cas français, les données de vente mensuelles depuis le début de la commercialisation (jusqu'en février 2019), le rapport périodique de sécurité (PBRER) rédigé le 21/11/2018 et arrêté au 26/09/2018.

- Des cas de la BNPV (Base Nationale de Pharmacovigilance) : cas graves et non graves saisis entre le 01/01/2012 et le 31/12/2018
- Des données de la détection automatisée du signal
- Des données issues de la bibliographie

3. Résultats et discussion

3.1. PROLIA®

3.1.1. Données de vente et d'exposition

Entre 2017 et 2018, le nombre de seringues de PROLIA® vendues en France a augmenté de 5 % passant de 151 243 unités à 159 158 unités. En 2018, l'exposition estimée est de 79 579 patients-année.

3.1.2. Résultats

• Résultats globaux

- Cas du laboratoire Amgen : 262 notifications ont été retenues pour analyse dont 115 sont graves (44 %).
- Cas de la BNPV : 105 notifications ont été retenues pour analyse, dont 71 graves (68 %).

En cumulé, ce sont 367 notifications qui ont été analysées, dont 186 graves (51%). La moyenne d'âge des patients est de 70,2 ans. Le sex ratio est de 0,06 (306 femmes pour 19 hommes).

• Taux de notification

Le taux de notification calculé sur 2018 est en baisse au fil des ans. Les notifications sur cette période représentent 25 % des notifications depuis le début de l'enquête.

• Analyse par classe organe (SOC selon le dictionnaire MedDRA)

Sur la période du 01/10/2017 au 31/12/2018, les SOC les plus fréquents sont les « Lésions, intoxications et complications d'interventions » (n=146), les « affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif » (n=126).

• Signaux particuliers de sécurité identifiés sur la totalité de la période

Dans les cas d'intérêt identifiés sur la période, on note 35 cas d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM). On note une augmentation du nombre de déclarations d'ostéonécrose de la mâchoire pour 100 000 unités de PROLIA® en dépit d'une baisse globale du taux de notification.

Concernant les fractures à l'arrêt depuis le début de la commercialisation de PROLIA®, 31 cas de fractures survenues plus de 180 jours après la dernière administration dont 20 cas de FVM ont été déclarés. Le nombre moyen de doses reçues avant la 1ere fracture à l'arrêt est plus élevé dans le cas des FVM (5,3) que pour les fractures autres (3,2).

Nous observons une amélioration de la qualité des données dans les déclarations vis-à-vis du précédent rapport. Cependant, les valeurs non renseignées sont encore importantes, notamment la notion d'antécédents de fracture et de traitements tels que corticoïdes, autres traitements de l'ostéoporose.

3.2. XGEVA®

3.2.1. Données de vente et d'exposition

Depuis sa commercialisation, 951 722 patients-année ont été exposés dans le monde. En France, l'exposition par XGEVA® stagne voire diminue légèrement depuis 2015. L'exposition par XGEVA® est estimée à 16 064 patients-année en 2018.

3.2.2. Résultats

Caractéristiques		Fractures vertébrales multiples (n=20)	Autres types de fractures (n=11)
Antécédents de fracture	Oui	7	8
	Non	2	1
	Inconnu	10	2
Utilisation de glucocorticoïdes avant ou pendant le traitement par PROLIA®	Oui	3	4
	Inconnu	17	7
Traitement de l'ostéoporose* avant ou concomitant au traitement par PROLIA®	Oui	7	6
	Inconnu	13	5
Traitement de l'ostéoporose* après l'arrêt de PROLIA® mais avant fracture	Oui	2	2
	Non	7	3
	Inconnu	11	6

- **Résultats globaux**

- Cas du laboratoire Amgen : 78 notifications ont été retenues pour analyse dont 39 sont graves (50%).
- Cas de la BNPV : 144 notifications ont été retenues pour analyse, dont 129 graves (89,6%).
- En cumulé, ce sont 222 notifications qui ont été analysées, dont 168 graves (75,7%). La moyenne d'âge des patients est de 66 ans. Le sex ratio est de 0,522.

- **Taux de notification**

On note une diminution du taux de notification pour l'année 2018 (8.8) par rapport à celui calculé en 2017 (15.2).

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

Depuis le début de l'enquête, les SOC les plus fréquents sont les « affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif » (n=532), les « affections gastro-intestinales » (n=155), les « troubles du métabolisme et de la nutrition » (n=149), les « troubles généraux et anomalies au site d'administration » (n=149), et les « lésions, intoxications et complications d'interventions » (n=111).

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

Parmi les cas d'intérêt identifiés sur la période, 125 cas d'ostéonécrose de la mâchoire sont recensés. Au total, nous recensons, depuis la commercialisation jusqu'au 31 décembre 2018, 395 cas d'ostéonécrose de la mâchoire.

Concernant les fractures après l'arrêt du traitement, on retrouve depuis la commercialisation 2 cas de fractures survenues plus de 30 jours après la dernière administration.

On note également 2 cas de cellulite dont un cas dans un contexte d'ostéonécrose de la mâchoire.

4. Propositions du CRPV

Pour Prolia

- Maintien de l'ajout en 4.4 « Mises en garde et précautions d'emploi » : Risque de fractures vertébrales multiples à l'arrêt du traitement par dénosumab et nécessité d'envisager la poursuite d'un traitement anti-ostéoporotique (Refusé à l'Europe début 2019).
- Ajout des effets indésirables en 4.8 « effets indésirables » (déjà demandé dans rapports précédents) :
 - Diarrhée (présent dans le RCP de XGEVA®)
 - Hyperhidrose (présent dans le RCP de XGEVA®)
 - Paresthésie (clos au niveau européen)
- Renforcer l'information des prescripteurs sur le risque infectieux notamment le risque d'ostéomyélite

- Groupe de travail sur ONM mis en place pour rédiger recommandations et relayer ce risque auprès des ordres professionnels comme proposé lors du CTPV de mai 2018
- Faire un suivi long terme afin d'évaluer le risque cardiovasculaires et cérébrovasculaires

Pour XGEVA

- Ajout des effets indésirables en 4.8 (déjà demandé dans rapports précédents) :
 - Risque infectieux (ostéomyélite, cellulite et pneumonie)
 - Eruption cutanée
- Groupe de travail sur ONM mis en place pour rédiger recommandations et de relayer ce risque auprès des ordres professionnels comme proposé lors du CTPV de mai 2018

5. Discussion et conclusion du Comité Technique de Pharmacovigilance

Concernant le risque de FVM à l'arrêt, le CRPV rapporteur fait le constat que la publication des cas pourrait appuyer un ajout dans le RCP.

Concernant le risque d'ostéonécrose de la mâchoire, plusieurs CRPV font état de leurs inquiétudes et sollicitent à nouveau la constitution d'un groupe de travail. Le CRPV rapporteur soulève le fait que le laboratoire AMGEN exclut un grand nombre de cas dans son analyse (pour PROLIA®, 39 cas retenus sur les 529 reçus).

Il a été décidé de:

Pour XGEVA® :

Communiquer de nouveau au niveau européen sur le risque infectieux et le risque d'éruption cutanée si les données du prochain rapport périodique de sécurité (PBRER) européen le permettent (demande déjà réalisée en 2018 mais non acceptée par le rapporteur européen).

Pour PROLIA® et XGEVA® :

A été proposée la création d'un groupe de travail sur le dénosumab (déjà mentionné en 2018) dont les modalités sont à préciser. Les Directions Produits feront un retour sous 3 mois sur la mise en place d'un groupe de travail sur le sujet des ostéonécroses de la mâchoire et des fractures.

Décision adoptée à l'unanimité.

Nom du dossier	Suivi national de la spécialité ENTRESTO® (valsartan et sacubitril)
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, urologie, gynécologie, pneumologie, orl, allergologie
CRPV en charge du dossier	CRPV de Toulouse
Horaire de passage	10h20 - 10h50
Références documentaires : Rapport et présentation du CRPV	

1. Introduction

Date(s) d'ouverture du Suivi national et présentations antérieures en CTPV	Ouverture : 16 Août 2016 1 ^{ère} présentation : Mardi 10 Octobre 2017 2 ^{ème} présentation : Mardi 21 Mai 2019
Nom commercial	Entresto®
DCI	Valsartan - sacubitril
Excipient(s) à effet notoire	<u>Noyau du comprimé :</u>

	Cellulose microcristalline Hydroxypropylcellulose faiblement substituée, Crospovidone de type A, Stéarate de magnésium, Talc, Silice colloïdale anhydre <u>Pelliculage</u> Entresto 24 mg/26 mg, comprimés pelliculés Hypromellose, type substitution 2910 (3 mPa s) Dioxyde de titane (E171), Macrogol 4 000, Talc, Oxyde de fer rouge (E172) Oxyde de fer noir (E172)
Forme pharmaceutique et dosage	ENTRESTO® 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg et 97 mg/103 mg, comprimé pelliculé
Classe pharmacologique	2015 C Système cardiovasculaire C09 Médicaments agissant sur le système rénine angiotensine C09D Antagonistes de l'angiotensine II en association C09DX Antagonistes de l'angiotensine II, autres associations C09DX04 Valsartan / sacubitril
Indication(s)	ENTRESTO® est indiqué chez les patients adultes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique systémique à fraction d'éjection réduite
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste I - Médicament ayant fait l'objet d'une ATU de cohorte depuis le 21 avril 2015 (fin au 01/01/2016). Disponible selon article L162-16-5-2 du code de la sécurité sociale depuis la fin de l'ATU de cohorte.
Procédure d'enregistrement	Procédure centralisée
Titulaire d'AMM / Exploitant	Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni. Novartis Pharma SAS 2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison
Date d'obtention de l'AMM Européenne	19/11/2015
Date de commercialisation en France	Disponible selon article L162-16-5-2 du code de la sécurité sociale depuis la fin de l'ATU de cohorte Commercialisé à partir du 7 janvier 2016
Pays commercialisant la (les) spécialité(s)	Plus de 90 pays à ce jour

2. Contexte

ENTRESTO® est une association de 2 principes actifs, un antagoniste de l'angiotensine II (ARA II), le valsartan et le sacubitril, promédicament dont le métabolite inhibe la néprilysine, une enzyme qui dégrade les peptides natriurétiques, l'adrénomédulline, la bradykinine, la substance P, le Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) et l'angiotensine. Il est le premier inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine (« Angiotensin Receptor and Neprilysin Inhibitor », ARNI). Les effets pharmacodynamiques d'ENTRESTO® sont donc une vasodilatation, une augmentation de la diurèse et de la natriurèse, une majoration de la filtration glomérulaire et du débit sanguin rénal avec inhibition de l'activité des systèmes rénine angiotensine aldostérone et orthosympathique. L'essai clinique pivot (PARADIGM-HF) dans l'insuffisance cardiaque chronique a montré une baisse significative de la mortalité avec l'association versus l'énalapril seul. Son SMR est « Important » et l'ASMR de niveau IV (« mineur »). L'objectif de ce second suivi national de pharmacovigilance a concerné les effets indésirables graves « attendus » et les effets « inattendus » d'ENTRESTO® plus particulièrement survenus en France du 1^{er} juin 2017 au 31 août 2018.

3. Matériels et méthode

Ont été analysées, d'une part, les données de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) avec les cas notifiés ENTRESTO® « suspect » ou « interaction » entre le 1^{er} juin 2017 et le 31 août 2018, et, d'autre part, les données de la firme : fiches d'effets indésirables au format CIOMS, rapports périodiques de sécurité (PSUR) durant la même période. Nous avons aussi recherché les articles indexés dans PubMed, en date du 31 décembre 2018, utilisé les chiffres de vente et les données de la Détection Automatisée du Signal (DAS) transmises par l'ANSM.

4. Résultats

Le nombre total d'EI notifiés reste globalement faible (1 pour 11 110 DDD [defined daily dose]) c'est-à-dire 4 fois moins que lors du 1^{er} suivi (1 pour 2 500 DDD). La majorité des notifications retrouve des effets indésirables « attendus » de « type A » (98 observations d'hypotension artérielle, 21 hyperkaliémies, 93 altérations de la fonction rénale, 15 angioedèmes...). Parmi les autres effets indésirables « attendus graves », notre attention a été attirée, par rapport au premier suivi, par les cas de toux en rapport avec le sartan et aussi par les **diarrhées** favorisant la déshydratation des patients. Parmi les effets indésirables « inattendus », nous retrouvons dans ce second suivi 5 nouveaux cas de **goutte** et 5 nouveaux cas de « **gynécomastie** ». Les observations de « paresthésies » (terme mal défini), évoquées lors du premier rapport, ne ressortent pas ici.

5. Discussion

Ce second suivi de pharmacovigilance d'ENTRESTO® retrouve globalement les grands effets indésirables déjà décrits de ce médicament : hypotensions artérielles, hyperkaliémies avec ou sans insuffisance rénale associée et angioedèmes. Le nombre de déclarations de pharmacovigilance a été divisé par 4 par rapport au précédent suivi. Notre attention a été attirée vers les effets indésirables suivants : révélation ou aggravation de crise de **goutte, gynécomastie** (mécanisme à définir), **diarrhées** et, comme il est déjà bien connu, le risque d'association avec les **médicaments hyperkaliémiants**. En dehors de ces points, nous n'avons pas retrouvé de signal nouveau de pharmacovigilance. Nous proposons de clôturer ce suivi national général mais de continuer une veille sur les signaux crise de goutte, gynécomastie et diarrhées et d'harmoniser le RCP d'Entresto avec celui du valsartan.

6. Conclusion et perspectives

Les conclusions suivantes ont été émises par le comité technique de pharmacovigilance concernant la spécialité ENTRESTO® :

La clôture du suivi national général est votée à l'unanimité. Cependant l'enquête se poursuivra de façon plus restreinte en ciblant :

- les PSURs ;
- les EI mis en évidence dans les 2 suivis : Diarrhées, Gynécomastie, Crise de goutte ;
- les EI graves : Insuffisance rénale, hyperkaliémie et troubles du rythme cardiaque.

NB : Les signaux à suivre dans le PGR doivent également être surveillés au niveau national et international (même s'il n'y a pas de signal dans notre suivi national) : risques au cours de l'allaitement ; effets indésirables hépatiques ; altération cognitive et interactions avec les statines.

La spécialité ENTRESTO® étant enregistrée en procédure centralisée, demander au niveau européen l'harmonisation du RCP d'ENTRESTO® avec celui du valsartan pour les effets indésirables suivants : élévation de la créatinine sérique, élévation des valeurs de la fonction hépatique, augmentation de la bilirubine sérique, myalgie, neutropénie, thrombopénie, hyponatrémie et douleurs abdominales.

Demander au niveau européen l'ajout du terme « arthralgies » dans la section 4.8 « effets indésirables » du RCP

Rappeler la nécessité absolue de respecter la contre-indication d'association avec un IEC (ou un sartan) ainsi que le délai de wash-out de 36 heures entre l'arrêt d'un IEC (ou d'un sartan) et l'introduction d'Entresto®, puisque ceci peut majorer le risque d'angioedème (3 cas graves sur 22 dans notre suivi). Ce rappel pourra se faire au niveau national par l'intermédiaire des CRPV et de leurs réseaux.

Nom du dossier	Enquête officielle de pharmacovigilance concernant les spécialités à base de misoprostol depuis l'arrêt du Cytotec®	
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, urologie, gynécologie, pneumologie, orl, allergologie	
CRPV en charge du dossier	CRPV de Lille	
Horaire de passage	10h50 – 11h20	
Références documentaires : Rapport et présentation du CRPV		
1. Introduction		
	PRINCEPS	PRINCEPS
Nom commercial	GYMISO®	MISOONE®
DCI	misoprostol	
Excipient(s)	Hypromellose, cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique, huile de ricin hydrogénée	Cellulose microcristalline, hypromellose, carboxyméthylamidon sodique (Type A), huile de ricin hydrogénée
Forme pharmaceutique et dosage	Comprimé voie orale - 200µg	Comprimé voie orale - 400µg
Présentation	Boite de 2 comprimés sous plaquette	Boites de 1 à 16 comprimés sous plaquette
Classe pharmacologique	Gynécologie - prostaglandine	
Indication(s)	<ul style="list-style-type: none"> - Interruption médicale de grossesse intra-utérine, en association à la mifépristone, au plus tard au 49ème jour d'aménorrhée. - Préparation du col utérin avant interruption chirurgicale de grossesse au cours du premier trimestre. 	<ul style="list-style-type: none"> - Interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive, en administration séquentielle avec la mifépristone au plus tard au 49ème jour d'aménorrhée (voir rubrique 4.2.). <p>Le misoprostol est indiqué chez l'adulte.</p>
Condition de prescription et de délivrance (France)	Médicament non soumis à prescription médicale. Liste I	Liste I. Hors établissements de santé : médicament réservé à l'usage professionnel des médecins et centres habilités conformément à l'article L. 2212-1 du code de la santé publique.
Procédure d'enregistrement	Nationale	Décentralisée
PSUR : EURD list,¹ (O/N) Si oui : - pays rapporteur - prochaine DLP - fréquence de soumission	Oui Danemark DLP 31/05/2020	

Titulaire d'AMM / Exploitant	Amring	Nordic pharma
Date d'obtention de l'AMM	29/10/2003	03/05/2013
Date de commercialisation en France	07/04/2004	27/01/2014 (16 cp) 08/12/2017 (1 cp)
Pays en Europe commercialisant la (les) spécialité(s)	FR	NL, FR, IT, ES, NO, LV, DE, DK, HR, SK, CZ, UK, RO, BE, LU, SE, AT, SI, EE, BG
SMR/ASMR	SMR important, ASMR II (interruption de grossesse ; 28/01/2004) ; ASMR IV (préparation du col ; 20/07/2005)	SMR important, ASMR V (16/10/2013)

La spécialité CYTOTEC® (misoprostol) a été longtemps utilisée en France comme en Europe dans des indications gynéco-obstétriques, notamment l'interruption volontaire de grossesse (IVG), alors qu'il n'était officiellement autorisé que dans des indications gastroentérologiques. En 2017, le laboratoire Pfizer commercialisant CYTOTEC® a informé l'ANSM de son intention d'arrêter la commercialisation de sa spécialité. Cet arrêt a été effectif en Mars 2018. Deux spécialités MISOONE® et GYMISO® ont une AMM dans les interruptions médicamenteuses de grossesse avant le 49^e jour d'aménorrhée. Des mesures ont été prises afin d'encadrer au mieux la pratique notamment par la mise en place de deux recommandations temporaires d'utilisation (RTU) pour les spécialités GYMISO® et MISOONE® : la première dans les fausses-couches spontanées (FCS) avant la 14^e semaine d'aménorrhée (SA) et la seconde dans l'interruption médicale de grossesse (IMG) et la mort fœtale *in utero* (MFIU). L'ANSM a décidé de l'ouverture d'enquête de pharmacovigilance en avril 2018, portant sur les spécialités continuant à être commercialisées (GYMISO® et MISOONE®) dans un contexte de report d'utilisation attendu sur ces spécialités de misoprostol. L'objectif de cette enquête est de surveiller de façon prospective l'utilisation du misoprostol (profil d'utilisation et sécurité d'emploi) dans les indications AMM, RTU et utilisations non-conformes (hors AMM/RTU, voies d'administrations, dosages..).

2. Méthode

Données issues de la base française de Pharmacovigilance entre le 1^{er} Mars 2018 et le 28/02/2019. Données post-commercialisation (indication interruption médicamenteuse de grossesse) des laboratoires concernant GYMISO® et MISOONE® du 1^{er} mars 2018 jusqu'au 28 Février 2019. De plus, les laboratoires Amring et Nordic ont fourni un rapport de synthèse des données de sécurité de la RTU IMG/MFIU et de la littérature sur la période 1 mars 2018- 28 février 2019.

3. Résultats et Discussion

Les données ne font pas apparaître de nouveaux effets indésirables avec le changement de spécialité de misoprostol, que ce soit dans l'AMM ou dans les indications RTU. Dans les cas analysés dans cette enquête, les protocoles sont plutôt bien respectés, à l'exception près de l'utilisation du misoprostol pour les IVG médicamenteuses après 7 SA, qui semble être de pratique courante. On relève par ailleurs : un mésusage d'indication (insertion de dispositifs intra-utérins , et préparation cervicale avant intervention chirurgicale gynécologique) complètement anecdotique dans les observations (mais peut-être pas en pratique courante), quelques rares mésusages de voies (vaginale à la place de orale ou en association), présents en particulier dans les indications RTU de FCS ; quelques mésusages de doses et d'association avec le mifépristone, anecdotiques eux aussi.

Les effets indésirables les plus rapportés sont les échecs de procédures, sans qu'on puisse déterminer des facteurs de risque particuliers à partir des cas recueillis. Ces échecs de procédure, attendus, posent la question des grossesses évolutives et du risque tératogène du misoprostol pour ces grossesses.

Le suivi de la RTU IMG / MFIU ne relève rien de particulier si ce n'est que deux tiers des cas reçus présentent un manquement au protocole stricto sensu (en particulier sous dosage de mifépristone et délai entre mifépristone et misoprostol).

4. Conclusions et propositions du rapporteur

L'arrêt de commercialisation de CYTOTEC®, remplacé par les spécialités GYMISO® et MISOONE® n'a pas conduit à la survenue d'effets indésirables inattendus dans les indications AMM ou RTU.

Propositions réglementaires:

- Le suivi particulier des échecs d'IVG en cas de grossesse évolutive doit être souligné.
- Une communication sur le point particulier de la tératogénicité en cas d'échec serait peut-être nécessaire ainsi que le rappel de la nécessité d'une échographie de contrôle post-IVG, non systématiquement réalisée.
- Arrêt de l'enquête ou focalisation du suivi sur les échecs de procédures ?

5. Discussion du Comité technique de pharmacovigilance

Les échecs de la technique d'IVG avec poursuite de la grossesse n'est pas un aspect nouveau liée à l'arrêt de commercialisation du Cytotec® mais leur observation à l'occasion de cette enquête met en évidence un problème plus général de méconnaissance du risque d'inefficacité de la méthode médicamenteuse (autour de 5%) et de l'effet tératogène du misoprostol en cas de poursuite de la grossesse. Le risque d'échec peut être augmenté en cas d'administration au-delà de 7 SA.

En pratique la visite de contrôle post IVG (14 jours après l'acte) censée être obligatoire n'est pas systématiquement réalisée soit parce que les patientes ne se présentent pas à cette visite ; soit parce que le médecin recherchera des méthodes de contrôle de l'efficacité plus flexibles adaptées à la vie de chacune (autotest, télémédecine) et proposera une visite post-IVG plus à distance afin d'aborder la contraception (recommandations CNGOF 2017). Ainsi devant des cas d'échecs de la technique d'IVG et de poursuite de grossesse évolutives comportant un risque de malformation pour le bébé, une information à destination les patientes pourrait être utile.

Pour MISOONE® il existe un document destiné aux patientes (brochure + carte patiente) qui résume les contre-indications, les dates auxquelles le misoprostol doit être pris, la réalisation de la visite de contrôle à J14, les effets indésirables attendus, la possibilité d'échec et la conduite à tenir dans ce cas.

Ce document n'existe pas pour GYMISO® dont l'AMM est antérieure à celle de MISOONE®. Dans un souci de cohérence, un alignement sur les documents MISOONE® destinés aux patientes sera demandé au laboratoire Amring, titulaire de GYMISO®.

Par ailleurs, une communication rappelant le rôle tératogène du misoprostol en cas de poursuite d'une grossesse après échec de l'IVG sera envisagée par l'ANSM mais les modalités pratiques et le type de communication reste encore à définir. Un retour sera fait au CTPV une fois finalisée.

6. Conclusions du Comité technique de pharmacovigilance

Le CTPV a adopté à l'unanimité la poursuite de l'enquête pour la RTU IMG/MFIU et l'arrêt de l'enquête pour la surveillance de tous les cas PV post-marketing.

Nom du dossier	Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité STELARA® (ustékinumab)
Direction en charge du dossier	Direction des vaccins, des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares
CRPV en charge du dossier	CRPV de la Pitié – Salpêtrière
Horaire de passage	14h00 – 14h30

Références documentaires : Rapport et présentation du CRPV

1. Introduction

Date(s) d'ouverture du Suivi national et présentations antérieures en CTPV	Ouverture : mars 2010 Présentation: avril 2017, décembre 2013 et mai 2011
Nom commercial	STELARA 45 mg et 90 mg
DCI	Ustekinumab
Excipient(s) à effet notoire	Absence dans la formulation d'excipients à effet notoire
Forme pharmaceutique et dosage	Solution pour injection contenant 45 mg et 90 mg d'ustekinumab Solution pour injection en seringue préremplie contenant 45 mg et 90 mg d'ustekinumab Le médicament est disponible dans une boîte contenant un flacon ou une seringue préremplie
Classe pharmacologique	Immunosuppresseur – Inhibiteur d'interleukine ATC L04AC05
Indication(s)	Psoriasis en plaques modéré à sévère chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans Rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte Maladie de Crohn active modérée à sévère chez les adultes
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle Prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie, dermatologie, gastro-entérologie, hépatologie et médecine interne Médicament d'exception Médicament inscrit sur la liste des spécialités remboursables en ville et agréé aux collectivités depuis mars 2010
Procédure d'enregistrement	Procédure centralisée AMM européenne EMEA/H/C/000958 (ATU entre décembre 2008 et juillet 2009)
Titulaire d'AMM / Exploitant	Janssen-Cilag International NV
Date d'obtention de l'AMM Européenne	Première autorisation 16 janvier 2009
Date de commercialisation en France	12 mars 2010
Pays commercialisant la (les) spécialité(s)	Ensemble des Etats membres à l'exception de la Roumanie et de Malte

2. Contexte

STELARA® (ustekinumab), anticorps monoclonal entièrement humain se liant aux cytokines IL-12 et IL-23, est autorisé *via* une AMM en procédure centralisée depuis janvier 2009 et commercialisé en France depuis mars 2010. Ce médicament est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte et dans la population pédiatrique, dans le rhumatisme psoriasique actif de l'adulte (extension d'indication de l'AMM obtenue respectivement en juin 2015 et septembre 2013 pour les deux dernières indications) et dans la maladie de Crohn active modérée à sévère chez l'adulte (extension d'indication obtenue en novembre 2016). Les trois premiers suivis, couvrant la période de mars 2010 à décembre 2016, avaient conclu à une absence de signal fort et à un profil des effets indésirables superposable aux autres biothérapies immunosuppressives. Lors du dernier suivi, un signal potentiel avait été discuté pour les effets cardiovasculaires et pour le risque tumoral. Par ailleurs, il avait été constaté une disproportion de la part des notifications d'effets indésirables dans l'indication maladie de Crohn par rapport à l'exposition estimée. La poursuite du suivi national limité à l'évaluation des effets indésirables graves avait été décidée.

3. Matériels et méthode

Les données de pharmacovigilance évaluées sont issues d'une analyse des notifications de cas graves enregistrées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) entre le 1^{er} janvier 2017 et le 31 décembre 2018 pour lesquelles l'ustekinumab était suspect ainsi que des notifications transmises par le laboratoire Janssen. Il a également été pris en compte les cas-marquants, les données de la littérature et les données de l'évaluation des derniers rapports périodiques de sécurité (PSUR).

4. Résultats et discussion

L'exposition nationale au cours des 24 mois de ce suivi a été estimée à 27 358 patients-années. Le nombre total de cas graves rapportés, une fois les doublons exclus, sur cette période, était de 327 cas graves. 6 cas de décès dont trois en lien avec une pathologie tumorale et deux d'origine cardiaque ont été rapportés. 42,5 % des notifications de cas graves ont concerné des patients de sexe masculin. L'âge des patients pour lesquels un effet indésirable est rapporté varie entre 1 mois et 84 ans avec une moyenne de 50 ans. Lorsque l'information était disponible, 58.7 % des cas graves ont concerné des patients traités pour un psoriasis en plaques et 18.6% des patients traités pour une maladie de Crohn. Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient des tumeurs, des infections, des affections digestives, musculo-squelettiques, cardio-vasculaires, neurologiques et cutanées. Ces données correspondent au profil de sécurité de l'ustekinumab conformément aux informations présentes dans son plan de gestion de risque. Certaines infections bactériennes et virales pourraient être prévenues par une stratégie vaccinale. Les 67 atteintes tumorales graves rapportées sont composées majoritairement de cancers digestifs, du sein, cutanés de tous types et d'hépatocarcinomes, tumeurs pour lesquels le rôle du STELARA® est très discutable. Les atteintes cardio et neurovasculaires graves, au nombre de 63, principalement composées d'effets ischémiques, représentent 11,2 % des effets indésirables graves. Ces manifestations cardio-vasculaires constituent un signal potentiel en raison du nombre de cas rapportés, signal renforcé par les résultats d'une étude épidémiologique menée par la plateforme de pharmacoépidémiologie de Rennes.

5. Conclusion et perspectives

Ce suivi met donc en évidence deux signaux potentiels que sont le risque cardiovasculaire (renforcé par les données épidémiologiques) et le risque tumoral, ce dernier ne pouvant être exploré de façon adaptée que par des études épidémiologiques prenant en compte l'ensemble des facteurs de risque.

Des modifications des rubriques 4.4 et 4.8 sont proposées concernant :

- Une information relative à la mise à jour des vaccins de tous les patients conformément aux recommandations de vaccination actuelles avant d'instaurer un traitement ;
- Une mention du risque de tumeurs malignes et un renforcement de leur surveillance incluant les mesures de dépistage ;
- Une mention concernant les syndromes coronaires aigus et les accidents vasculaires cérébraux ischémiques et suggérant une prudence et une surveillance particulières chez les patients à risque cardiovasculaire élevé, notamment dans les premiers mois de traitement

Conclusion du CTPV : arrêt de l'enquête nationale sur STELARA®, mais collaboration étroite entre le CRPV et la direction produit pour l'évaluation des prochains PSURs et autres signaux.

La direction produit va faire remonter les conclusions de l'enquête du CRPV au Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de juillet 2019 dans le cadre du PSUR de STELARA®, couvrant l'année 2018, et évalué en mai-juin 2019.

Nom du dossier	Enquête nationales de pharmacovigilance relative aux préparations coliques
Direction en charge du dossier	Direction des vaccins, des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares
CRPV en charge du dossier	CRPV de Tours
Horaire de passage	14h30 - 15h00
Références documentaires : Rapport et présentation du CRPV	

1. Introduction

Date(s) d'ouverture de l'enquête ciblée et présentations antérieures en CTPV	Ouverture : 03/10/2018 Présentations antérieures: janvier 2018
Nom commercial/DCI	Colokit® / Phosphate monosodique monohydrate et disodique anhydre Citrafleet® / picosulfate de sodium, oxyde de magnésium léger, acide citrique anhydre Picoprep® / picosulfate de sodium, oxyde de magnésium léger, acide citrique anhydre Izinova® / sulfate de sodium anhydre, de magnésium heptahydraté, de potassium X-Prep® /extrait de Séné
Excipient(s) à effet notoire	Colokit® : macrogol Citrafleet® : bicarbonate de potassium (équivalent à 195 mg de potassium par sachet) Picoprep® : Bicarbonate de potassium hydrogéné (équivalent à 195 mg de potassium par sachet), lactose (élément de l'arôme) Izinova® : Benzoate de sodium (E 211), Propylène glycol (E 1520), Alcool éthylique, Acide benzoïque (E 210) X-Prep® : sorbitol et diacétate de propylène glycol
Forme pharmaceutique et dosage	Colokit® : Comprimé (1102 mg de phosphate monosodique monohydraté et 398 mg de phosphate disodique anhydre) Citrafleet® : poudre pour solution buvable (10 mg de picosulfate de sodium, 3,5 g d'oxyde de magnésium léger, 10,97 g d'acide citrique anhydre) Picoprep® : poudre pour solution buvable (10 mg de picosulfate de sodium, 3,5 g d'oxyde de magnésium léger, 12 g d'acide citrique anhydre) Izinova® : Solution à diluer pour solution buvable (17,510 g de sulfate de sodium anhydre, 3,276 g de sulfate de magnésium heptahydraté, 3,130 g de sulfate de potassium par flacon) X-Prep® : poudre orale en sachet 5 g (contenant 2,4 g d'extrait sec titré de Séné)
Classe pharmacologique	Colokit® : Laxatif osmotique Citrafleet® : laxative stimulant et osmotique Picoprep® : laxative stimulant et osmotique Izinova® : Laxatif osmotique X-Prep® : laxatif stimulant de la motricité
Indication(s)	Colokit® : Lavage colique assurant la préparation des patients préalablement à la chirurgie colique ou aux explorations endoscopiques ou radiologiques du colon

	<p>Citrafleet®: lavage intestinal préalablement à toute exploration diagnostique nécessitant un intestin propre, comme une coloscopie ou un examen radiologique, chez les adultes (sujet âgé compris) de plus de 18 ans</p> <p>Picoprep®: lavage intestinal préalablement aux explorations radiologiques ou endoscopiques ou à la chirurgie chez les adultes, les adolescents et enfants à partir d'un an.</p> <p>Izinova®: Lavage colique préalablement aux explorations radiologiques ou endoscopiques ou à une intervention chirurgicale</p> <p>X-Prep®: Préparation colique en vue de lavements barytés ou de coloscopies et avant urographies.</p>
Condition de prescription et de délivrance (France)	Tous en liste I
Procédure d'enregistrement	<p>Colokit®: Nationale</p> <p>Citrafleet®: Reconnaissance mutuelle Etat membre de référence : Royaume-Uni</p> <p>Picoprep®: Reconnaissance mutuelle Etat membre de référence : Royaume-Uni</p> <p>Izinova®: Procédure décentralisée Etat membre de référence : France</p> <p>X-Prep® : Nationale</p>
Titulaire d'AMM / Exploitant	<p>Colokit®: MAYOLY SPINDLER</p> <p>Citrafleet®: LABORATOIRES BOUCHARA-RECORDATI</p> <p>Picoprep®: LABORATOIRE FERRING PHARMACEUTICALS A/S</p> <p>Izinova®: LABORATOIRE IPSEN PHARMA</p> <p>X-Prep®: MEDA PHARMA</p>
Date d'obtention de l'AMM européenne ou nationale	<p>Colokit®: 18/03/2010</p> <p>Citrafleet®: 21/04/2008</p> <p>Picoprep®: 15/09/2010</p> <p>Izinova®: 31/08/2015</p> <p>X-Prep®: 03/10/1980</p>
Date de commercialisation en France	<p>Colokit®: 15/09/2010</p> <p>Citrafleet®: 01/09/2010</p> <p>Picoprep®: 04/04/2011</p> <p>Izinova®: 26/04/2013</p> <p>X-Prep® : 01/02/1981</p>
Pays commercialisant la (les) spécialité(s)	<p>Colokit®: France, Croatie, Finlande, Suède (sous le nom de Colokit®) Allemagne, Pologne, Royaume-Uni (sous le nom de Coloclear®) Belgique, Irlande (sous le nom de sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium phosphate anhydrous Mayoly Spindler®)</p> <p>Citrafleet®: France, Danemark, Finlande, Allemagne, Italie, Irlande, Norvège, Portugal, Espagne, Suède, Royaume-Uni.</p> <p>Picoprep®: France, Royaume-Uni, Irlande, Islande, Portugal, Danemark, Suède, Slovaquie, Tchéquie, Lituanie, Roumanie, Allemagne, Bulgarie, Belgique, Autriche, Hongrie, Pays-Bas, Finlande, Estonie, Norvège, Luxembourg, Grèce, Espagne, Italie, Chypre, Suisse sous les noms de Picoprep®, Picolax®</p> <p>Izinova®: France, Italie, Royaume-Uni (sous le nom d'Izinova®) République tchèque, Roumanie, Estonie, Lettonie, Lituanie, Pologne, Pays-Bas, Espagne, Allemagne, Grèce (sous le nom d'Eziclen®)</p> <p>X-Prep® : France, Autriche, Bulgarie, Espagne, Hongrie, Pays-Bas, Slovaquie, Suisse.</p>

2. Contexte

Lors de la mise sur le marché de COLOKIT® en 2010, un suivi national a été confié au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Tours. Une présentation des résultats au Comité technique de pharmacovigilance (CTPV) a été effectuée en 2013 et 2016. A la suite de cette seconde présentation, a été ouverte en 2016 une enquête sur le profil de sécurité des préparations coliques par voie orale et celles contenant du phosphate de sodium par voie rectale, confiée aux CRPV de Tours, Dijon et Toulouse

--> Les résultats ont été présentés au CTPV en janvier 2018 et il a été décidé:

- de demander des ajouts au Résumé des caractéristiques du produit (RCP) (effets indésirables, mises en garde) pour certaines spécialités
- de diffuser un point d'information aux professionnels de santé sur les risques et rappel du bon usage des préparations coliques (novembre 2018)
- le passage en liste I (pour les spécialités qui ne l'étaient pas déjà)
- la clôture de cette enquête de pharmacovigilance, et la clôture du suivi national de COLOKIT®
- l'ouverture d'une enquête ciblée sur certains effets indésirables (EI) pour certaines préparations coliques :
 - Colites, pour COLOKIT®, PICOPREP®, X-PREP®, CITRAFLEET®, IZINOVA®
 - Hémorragies coliques, pour IZINOVA®
 - Troubles du rythme cardiaque, pour IZINOVA®
 - Atteintes rénales, pour CITRAFLEET®
 - Atteintes hépatiques, pour X-PREP®

3. Matériels et méthode

Enquête allant de la commercialisation jusqu'au 31/12/2018 à partir des données suivantes :

- Cas enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV)
- Cas transmis par la firme d'EI étudiés graves et non graves pour chaque spécialité, codée en suspect ou interaction
- Chiffres de vente
- Dernier rapport périodique de sécurité
- Plan de gestion des risques, le cas échéant
- Revue de la littérature ciblée sur les EI étudiés

Pour les cas d'EI et les chiffres de vente:

- De la commercialisation jusqu'au 31/12/2016: données recueillies lors de la précédente enquête de PV
- Période du 01/01/2017 au 31/12/2018: cas nouvellement recueillis

4. Résultats

Colites

Les cas de colite, graves et non graves, sont sur l'ensemble de la période d'enquête, au nombre de :

- 11 cas (63% de graves) avec IZINOVA®
- 8 cas (50% de graves) avec COLOKIT®
- 8 cas (50% de graves) avec CITRAFLEET®
- 5 cas (80% de graves) avec PICOPREP®
- 3 cas (tous graves) avec XPREP®

Les caractéristiques des cas graves, dont aucun n'est fatal, sont :

- Colites découvertes le plus souvent dans un contexte de douleurs abdominales intenses +/- rectorragies après prise de la préparation
- À type d'une part de colites inflammatoires, érosives et/ou ulcérées, parfois hémorragiques et d'autre part de colites ischémiques
- Indication de coloscopie précisée 13 fois/21: surveillance de polypes ou antécédent familial (7), douleurs abdominales ou saignements (5), évaluation d'un Crohn quiescent (1), non précisé (8)

- Evolution favorable (2 colectomies)

Pour chaque spécialité:

- ✓ **IZINOVA®**: colite inflammatoire (1 cas), inflammatoire compliquée de translocation bactérienne (1), érosive (1), ulcère sigmoïdien (1) ischémique (1), non précisée (1).
- ✓ **COLOKIT®**: Colite ischémique (3), érosive (1, en association à un AINS).
- ✓ **CITRAFLEET®**: Colite ulcérée et ecchymotique (1) ulcérée et hémorragique (1), typhlite (1), ischémique (1).
- ✓ **PICOPREP®**: Colite érosive (1), iléopancolite avec multiples ulcérations aphtoïdes diffuses (1) exacerbation d'une maladie de Crohn quiescente (1), hémorragique et ischémique (1).
- ✓ **XPREP®**: Colite ischémique (3, dont 1 aiguë sur fond de colite ischémique chronique), 2 en situation de mésusage (posologie excessive d'X-Prep® ou association de 2 laxatifs).

Autres données

Le RCP de l'équivalent d'IZINOVA® et PICOPREP® aux USA mentionne le risque de colite dans la rubrique mises en garde et précautions d'emploi: « les laxatifs osmotiques pourraient induire des ulcérations aphtoïdes de la muqueuse colique et il a été rapporté de graves cas de colite ischémique nécessitant l'hospitalisation ».

De plus, plusieurs publications font état de colites avec ces préparations coliques :

- Colites non spécifiques, parfois aphtoïdes, souvent modérées

Il y avait 10 fois plus d'inflammation et ulcérations coliques chez des patients traités par picosulfate de sodium/citrate de magnésium (SPMC) (3,5%; surtout érythème colique, lésions aphtoïdes parfois) ou phosphate de sodium (NaP) (3,4%; surtout lésions aphtoïdes) que chez ceux traités par polyéthylène glycol (PEG) (0,35%) dans un essai (634 patients) (*Lawrance 2011*). Des cas isolés de colite non spécifique sont survenus dans un autre essai (245 patients) avec SPMC (1,4%), NaP (1,2%) et PEG (2,2%) (*Lee 2017*)

- Exacerbations de maladie inflammatoire intestinale (*Menees 2007*)
- Colites ischémiques

L'incidence des colites ischémiques était de 0,02% (IC 95% 0,01 – 0,04) dans le groupe solution de sulfates et 0,02% (IC 95% 0,02 – 0,03) dans le groupe NaP ou PEG + électrolytes dans une étude observationnelle (*Anastassopoulos 2016*) Dans une autre étude, rétrospective, cette incidence était de 9,3/100 000 patients (IC 95% 7,92 – 10,84) dans les 30 j suivant une coloscopie préparée par SPMC ou PEG (*Dormuth 2018*). Il y a de plus un cas isolé publié avec le NaP (*Oh 1997*) et un autre avec le séné (*Messeha 2016*)

Les hypothèses émises par les auteurs sont celles d'une instabilité hémodynamique après hypovolémie post préparation colique, une baisse du flux sanguin colique après distension gazeuse intestinale/insufflation lors de la coloscopie ou le rôle de la préparation colique elle-même.

En conclusion, ces données semblent confirmer le signal de colite.

Autres signaux :

Hémorragie colique/IZINOVA®: pas de nouvelle donnée depuis la précédente enquête : 2 cas rapportés, graves, dont un en situation de mésusage et absence de cas publié. Le signal d'hémorragie colique n'est par conséquent pas confirmé.

Troubles du rythme cardiaque/IZINOVA® : 3 cas rapportés (1 tachycardie, 2 bradycardies), graves et dans la littérature, un cas de fibrillation auriculaire dans un essai (*Rex 2014*) et des arythmies (sans autre précision) dans une étude observationnelle (*Anastassopoulos 2016*). La rareté des cas, leur diversité, et l'absence de documentation ne permettent pas de conclure. Le risque de troubles du rythme est un risque potentiel en cas de troubles électrolytiques, mentionné dans la rubrique mises en garde et précautions d'emploi du RCP et dans le plan de gestion de risques d'IZINOVA®.

Atteinte rénale /CITRAFLEET® : pas de nouvelles données depuis la précédente enquête : 10 cas rapportés dont 8 graves (5 insuffisances rénales aiguës dont 2 chez des patients avec facteurs de risque, 1 étant d'évolution fatale après défaillance multiviscérale et dont 1 avec une éventuelle autre étiologie antérieure à la préparation colique, 2 rétentions urinaires, 1 colique néphrétique) et un seul cas mentionné dans la littérature dans un essai chez des personnes âgées (*Schultz 2016*). Le risque potentiel d'insuffisance rénale par déshydratation est mentionné dans le plan de gestion des risques de CITRAFLEET®.

Atteinte hépatique/X-PREP® : pas de nouvelle donnée depuis la précédente enquête : 1 cas grave rapporté, pour lequel le rôle d'X-PREP® est douteux et 5 cas publiés après utilisation de posologies élevées et en traitement prolongé. Il ne semble donc pas exister de signal d'hépatite après utilisation ponctuelle en préparation colique.

5. Conclusion et perspectives

Le signal de colite, et en particulier de colite ischémique, semble confirmé par les données de cette enquête. Ce risque semble faible et commun à toutes les préparations coliques, en particulier les laxatifs osmotiques.

Il n'y a pas de confirmation du signal d'hémorragie colique/IZINOVA®, ni d'atteinte hépatique/ X-PREP® si son utilisation est conforme au RCP. Il n'y a pas de nouvel élément concernant le risque d'atteinte rénale/ CITRAFLEET® et on ne peut conclure quant aux troubles du rythme/IZINOVA®.

Propositions

- Information des professionnels de santé sur le risque de colite et en particulier de colite ischémique, avec IZINOVA®, COLOKIT®, CITRAFLEET®, PICOPREP® et X-PREP® par ajout d'une mise en garde en section 4.4 (« mises en garde et précautions d'emploi ») à l'instar du libellé présent dans le RCP de certaines de ces spécialités à l'étranger.
- Pas de poursuite de l'enquête de pharmacovigilance sur les hémorragies coliques et troubles du rythme pour IZINOVA®, sur les atteintes rénales pour CITRAFLEET® et sur les atteintes hépatiques pour X-PREP®.

Lors de la présentation des résultats de cette enquête au CTPV du 21 mai 2019, le CTPV a voté à la majorité un avis favorable aux propositions du rapporteur ainsi qu'à la clôture de l'enquête.

Nom du dossier	Tour de table des cas marquants
Direction en charge du dossier	Direction de la surveillance
Horaires de passage	12h20 – 11h50 ; 15h00 – 15h30

Synthèse des avis émis par le comité technique de pharmacovigilance

- Cas d'anémie hémolytique immunoallergique avec anticorps anti-oxaliplatine sous oxaliplatine

La direction produit concernée commentera le prochain rapport périodique de sécurité européen à ce sujet en 2021

- Cas d'arrêt cardiorespiratoire sur bronchospasme aigu avec un produit de contraste iodé

Présentation du cas au prochain groupe de travail "médicaments de diagnostic et de médecine nucléaire". Projet de communication sur le site de l'ANSM sur les précautions à prendre en cas d'utilisation de produits de contraste iodés, notamment pour les patients asthmatiques en rappelant plus particulièrement la recommandation d'équilibrer un asthme avant injection d'un produit de contraste iodé. Relai auprès des sociétés savantes concernées, de la HAS et de la CNAM (site AMELI).

- Cas d'un choc allergique suivi du décès sous Fluresceine sodique

Les actions en cours ont été présentées :

- Démarche d'inscription sur la liste I de substances vénéneuses même si ce médicament est de fait d'usage professionnel à visée diagnostique.

- Information de la HAS de ce cas et des actions en cours et conséquences possibles sur les recommandations actuelles.

- Avis sollicité auprès des sociétés françaises d'ophtalmologie et de radiologie sur le besoin actuel de cet examen ophtalmologique et de la proposition de réserver cet examen en milieu hospitalier pour mieux garantir la disposition de moyens nécessaires à une réanimation d'urgence.

- Il est demandé qu'il y ait un recours obligatoire (actuellement recommandé) au consentement écrit du patient.

- Cas d'inefficacité avec la bupivacaine

Il s'agit d'une situation récurrente de suspicion de défaut de qualité devant des cas d'inefficacité thérapeutique. Les lots sont systématiquement conformes aux spécifications en vigueur lorsque des contrôles sont effectués. Il est prévu de solliciter la société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) pour leur demander de communiquer sur ce risque et de rappeler les bonnes pratiques d'administration qui pourraient limiter ce risque d'inefficacité. Les nouveaux cas seraient à documenter plus systématiquement quant aux conditions d'utilisation. Il est rappelé l'existence connue de variations inter-individuelles d'efficacité y compris pour des raisons anatomiques.