

# Compte rendu de séance

CT012017103  
24/11/2017  
Direction de la Surveillance  
M. Patrick Maison

## Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012017103

Séance du mardi 14 Novembre 2017 de 09h30 à 18h00 en salles 1&2

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Valérie GRAS	Suppléante	X	
Laurence LAGARCE	Suppléante	X	
Marie-Blanche VALNET RABIER	Suppléante	X	
Ghada MIREMONT	Suppléante	X	
Dominique KOWALSKI	Membre	X	
Sophie FEDRIZZI	Suppléante	X	
Marie ZENUT	Membre	X	
Aurélié GRANDVUILLEMIN	Membre/Suppléante de la présidente	X	
Michel MALLARET	Membre	X	
Sophie GAUTIER	Suppléante	X	
Hélène GENIAUX	Suppléante	X	
Aurore GOURAUD	Suppléante	X	
Anne DEFAULT	Suppléante	X	
Véronique PINZANI	Suppléante	X	
Pierre GILLET	Membre	X	
Nadine PETITPAIN	Suppléante	X	
Nicolas GAMBIER	Suppléant	X	
Gwenaëlle VEYRAC	Suppléante	X	
Fanny ROCHER	Suppléante	X	
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre/Présidente du CTPV	X	
Marion ALLOUCHERY	Suppléante	X	
Thierry TRENQUE	Membre	X	
Elisabeth POLARD	Suppléante	X	
Nathalie GUILLEMANT-MASSY	Membre	X	
Marie Noëlle BEYENS	Membre	X	
Martine TEBACHER-ALT	Membre	X	
Geneviève DURRIEU	Suppléante	X	
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	X	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Sixtine GINISTY	Suppléante	X	
Delphine ABADIE	Suppléante	X	
Joëlle MICHOT	Suppléante	X	
Laurent CHOUCHANA	Suppléant	X	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
<b>DIRECTION GENERALE</b>			
<b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>			
Patrick MAISON	Directeur	X	
Christiane ANGOT	Chargée de mission	X	
<b>Pôle Pilotage</b>			
Anne-Charlotte SAILLY	Chef de pôle	X	
Christine LAGUIDE	Attaché pilotage des réseaux	X	
Emilie ALLIEZ	Evaluateur coordonnateur de vigilance	X	
<b>Pôle Sécurisation</b>			
Claire FERARD	Chef de pôle	X	
Malak ABOU TAAM	Evaluateur	X	
Mouna ABANE	Evaluateur	X	
Annabelle PAGE	Evaluateur	X	
<b>Pôle Evaluation</b>			
<b>Pôle Gestion du signal</b>			
Mehdi BENKEBIL	Chef de Pôle	X	
Irène BIDAULT	Evaluateur	X	
Marie-Laure VEYRIES	Référent Information scientifique	X	
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, TRANSPLANTATION, NEPHROLOGIE, Des PRODUITS DE THERAPIE CELLULAIRE, TISSUS ET PRODUITS SANGUINS LABILES</b>			
<b>Produits en Hématologie, Transplantation, Néphrologie, MDS</b>			
Peggy CHOCARNE	Evaluateur	X	
Marie GADEYNE	Evaluateur	X	
<b>Produits en Oncologie Solide</b>			
Vincent GAZIN	Chef d'équipe Produits	X	
Emilie PATRAS DE CAMPAIGNO	Evaluateur	X	
<b>Produits en Hémovigilance, PSL, Thérapie Cellulaire, Radiopharmaceutiques</b>			
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE</b>			
Jean-Michel RACE	Directeur	X	
<b>Produits Cardiovasculaire, Thrombose, Métabolisme, Rhumatologie, Stomatologie</b>			
<b>Produits en Endocrinologie, Gynécologie, Urologie, CRL, Pneumologie, Allergologie</b>			
Pauline DAYANI	Evaluateur	X	
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS</b>			
<b>Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie</b>			
Catherine DEGUINES	Chef d'équipe Produits	X	
Laura ANDREOLI	Evaluateur	X	
Carine CONDY	Evaluateur	X	
Mélanie LEPLAY	Evaluateur	X	
Lucie SAGOT	Evaluateur	X	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
<b>Produits Antalgie, Anti –Inflammatoire non stéroïdiens, Ophtalmologie et médicaments de l'addiction au tabac</b>			
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES</b>			
Caroline SEMAILLE	Directeur	X	
<b>Produits en Virologie et Thérapie</b>			
<b>Produits en Dermatologie, hépato-gastroentérologie et Maladies métaboliques rares</b>			
Nathalie DUMARCET	Chef d'équipe Produits	X	
Alexandre STOEHR	Evaluateur	X (Cas marquants)	
<b>Produits Vaccins, Antifongiques et Antiparasitaire</b>			
Isabelle PARENT	Chef d'équipe Produits	X	
Alexis JACQUET	Evaluateur	X	
Cécile CHOQUET	Evaluateur	X	
<b>DIRECTION DES DISPOSITIFS MEDICAUX</b>			
Pascal DI DONATO	Chef d'équipe Produits	X	
Magalie ZEBRE	Evaluateur	X	

## Gestion des conflits d'intérêt

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été déclarée, ni retenue au cours de la séance du Comité technique de pharmacovigilance du 14 novembre 2017.

Sujets abordés	AvisEU nécessaire avant publication
<b><u>1. Introduction</u></b>	
Déclaration des conflits d'intérêts	Pour adoption
<b><u>2. Dossiers Produits – Substances (National)</u></b>	
2.1 Enquête de pharmacovigilance sur la Kétamine hors AMM	non
2.2 Suivi national de PV Myofasciite à macrophage et vaccin	
2.3 Point méthodologique : enquête Levothyrox®	
2.4 Suivi national de PV de la spécialité Zypadhéra® Suivi national de PV de la spécialité Tecfidera® Suivi national de PV de la spécialité Buprénorphine Haut Dosage®	
2.5 Point Atezolizumab	
2.6 Suivi national de PV de la spécialité Imnovid®	
<b><u>3. Tour de Table &amp; questions diverses</u></b>	
3.1 Plan d'action relatif à l'obligation vaccinale en 2018	Pour information
3.2 Point d'information BPPV Changement de process cas marquants Bilan Indicateurs CRPV	
3.3 Pharmacovigilance européenne Tour de table des cas marquants	Pour avis

## Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier</b>	<b>Enquête de Pharmacovigilance sur la kétamine hors AMM</b>
Dossiers Produits – Substances (National)	
Direction en charge du dossier	Direction NEURO
CRPV en charge du dossier	CRPV de Nancy
Rapport et présentation du CRPV de Nancy	
<b>Enquête de Pharmacovigilance sur la kétamine hors AMM</b>	
<b>1. Introduction</b>	

	<b>PRINCEPS</b>	<b>GENERIQUES</b>
<b>Nom commercial</b>	KETALAR solution injectable	KETAMINE PANPHARMA solution injectable (I.V.-I.M) KETAMINE RENAUDIN solution injectable
<b>DCI</b>	Kétamine sous forme de chlorhydrate de kétamine	
<b>Forme pharmaceutique et dosages</b>	solution injectable à 10 mg/ml, 50 mg/ml ou 100 mg/ml	Solution injectable à 10 mg/ml ou 50 mg/ml
<b>Classe pharmacologique</b>	Anesthésique général système nerveux central (ATC : N01AX03)	
<b>Condition de prescription et de délivrance (France)</b>	Stupéfiant – Prescription limitée à 28 jours, en toutes lettres sur ordonnance sécurisée. Médicament réservé à l'usage hospitalier. Médicament pouvant être administré par tout médecin spécialisé en anesthésie-réanimation ou en médecine d'urgence dans les cas où il intervient en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire (article R.5121-96 du code de la santé publique).	
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Nationale	Nationale
<b>Date d'obtention de l'AMM</b>	31/12/1997	PANPHARMA : 26/01/1988 RENAUDIN : 11/10/2010
<b>Date de commercialisation en France</b>	31/12/1997	PANPHARMA : 19/01/1989 RENAUDIN : 01/04/2011
<b>Date de retrait de commercialisation</b>	31/12/2001 (abrogation 25/07/2005)	Non applicable
<b>Titulaire de l'AMM</b>	PFIZER	PANPHARMA, RENAUDIN
<b>Avis de la transparence</b>		SMR important

La kétamine est un anesthésique général dissociatif autorisé en France en anesthésie et en obstétrique. Deux utilisations hors-AMM à visée antihyperalgésique sont encadrées par des recommandations :

- D'une part, la douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte, englobant la réalisation de soins douloureux chez ces patients (recommandation AFSSAPS de juin 2010)
- D'autre part, la douleur post-opératoire (recommandation de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) actualisée en 2016).

Les autres utilisations hors-AMM (soins douloureux chez des patients non cancéreux, douleurs chroniques dont la fibromyalgie, dépression et troubles bipolaires) ne font l'objet d'aucune recommandation officielle.

Suite à un signal d'atteintes hépatiques sévères lors de l'utilisation hors-AMM de la kétamine chez des patients ayant des brûlures étendues, une enquête nationale de pharmacovigilance a été mise en place portant sur l'ensemble des effets indésirables de la kétamine utilisée hors-AMM. Cette enquête est associée à une enquête d'addictovigilance conduite par le CEIP de Marseille.

## **2. Méthode**

Les données ayant servi à l'élaboration du rapport sont :

- les données des laboratoires (Pfizer, Panpharma et Renaudin):
  - o Le dernier rapport actualisé de sécurité (PSUR)
  - o Les Line-listing et fiches CIOMS des cas graves et non graves survenus sur le territoire français et relevant d'une utilisation hors AMM notifiés aux laboratoires depuis la commercialisation du produit jusqu'au 30/06/2017.
  - o Les données de ventes annuelles
- les données de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) couvrant la période du 1<sup>er</sup> Janvier 1984 au 30 Juin 2017 ;
- les données issues de la littérature

## **3. Résultats et discussion**

Les données de vente montrent une augmentation régulière des ventes globales de kétamine sur la période 2001-2017.

Dans ce bilan ne portant que sur les effets indésirables lors d'une utilisation hors-AMM (excluant les cas relevant de l'addictovigilance), 209 cas d'effets indésirables ont été analysés, dont environ la moitié concernait un contexte de douleur chronique. Ces cas ont été répartis selon les principales classes d'effets indésirables suivantes:

- Atteintes hépatiques : 27 cas (plus 1 cas récent inclus après la requête) classés en 2 groupes :
  - un cluster homogène de 11 cas d'atteinte hépatique sévère avec signes de cholangite, tous chez des patients brûlés traités avec des doses importantes et répétées de kétamine sur une période de plusieurs mois. Quatre patients ont eu une transplantation hépatique et une patiente est décédée en l'absence de transplantation. Ces cas d'atteintes des voies biliaires sont à rapprocher des cholangites décrites dans la littérature chez les abuseurs et résultent probablement de spasmes récurrents du sphincter d'Oddi. Une action plus générale sur la musculature lisse des voies biliaires est également envisageable selon les données de la littérature.
  - un groupe plus hétérogène de 17 cas, de gravité moins importante, sans profil type, avec des atteintes cholestatiques ou mixtes.
- Effets neurologiques : 48 cas, principalement céphalées, somnolence, convulsions, coma/pertes de conscience/sédation, dont 1 décès et 5 mises en jeu du pronostic vital. Un décès et une mise en jeu du pronostic vital faisaient suite à une erreur d'administration.
- Effets psychiatriques : 44 cas, principalement des syndromes de sevrage chez des enfants (10 cas sur 13, faisant partie d'une série de cas recueillis lors de l'étude EREMI évaluant le risque d'événements indésirables médicamenteux associé à la prescription hors-AMM ou sans AMM chez l'enfant), des hallucinations et des états d'agitation.
- Effets cardiovasculaires : 24 cas, le plus souvent des troubles tensionnels et des troubles du rythme, pouvant aller jusqu'à un arrêt cardiorespiratoire. Trois décès et 2 mises en jeu du pronostic vital sont survenus lors de l'utilisation de la kétamine pour des soins, dont 3 cas concernant des enfants.
- Troubles urinaires : 5 cas dont 3 cas chez des patients traités depuis plusieurs années pour une fibromyalgie. Les données de la littérature sont nombreuses sur le risque d'atteinte du tractus urinaire lors d'une exposition prolongée à la kétamine et le mécanisme de destruction du tractus urinaire pourrait avoir des similitudes avec les atteintes du système biliaire. Le faible nombre de cas peut s'expliquer par une mauvaise connaissance de cet effet qui n'apparaît qu'à long terme et auquel les anesthésistes sont moins confrontés.

#### **4. Conclusion et propositions du rapporteur**

La kétamine est une molécule polyvalente agissant sur le système nerveux central et les organes périphériques. Le signal récent sur les atteintes hépatiques et cette enquête soulignent tout l'intérêt de tenir compte des données d'addictovigilance pour prévoir les risques liés à une exposition prolongée et répétée.

Les données de vente montrent une augmentation importante depuis le début des années 2000. Les données de la littérature soulignent la faiblesse des éléments de preuve de l'efficacité de la kétamine dans la douleur chronique dont la fibromyalgie, ainsi qu'une utilisation en augmentation dans la dépression. L'utilisation dans la douleur post-opératoire (recommandation SFAR révisée en 2016) n'est en revanche pas remise en cause.

#### **Les propositions du rapporteur sont les suivantes :**

- Faire une information sur l'ensemble des risques de la kétamine en usage répété et prolongé destinée aux prescripteurs avérés et potentiels de la kétamine, ainsi qu'aux spécialistes d'uro-néphrologie et d'hépto-gastroentérologie en raison des risques hépatiques et urinaires.
- Clôturer l'enquête portant sur l'ensemble des utilisations hors-AMM, mais poursuivre une enquête ciblée sur 3 utilisations hors-AMM (patients brûlés, fibromyalgie, dépression) ;
- Modifier le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) afin d'ajouter en rubrique 4.8 « Effets indésirables » la notion d'hématurie et d'insuffisance rénale aiguë et de structurer un paragraphe spécifique des risques associés à l'utilisation répétée et prolongée plutôt que des mentions disséminées en rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».
- Mettre en place des groupes de travail pluridisciplinaires chargés de définir la place de la kétamine lors d'utilisation prolongée et répétée dans la douleur aiguë récurrente, la douleur chronique, les soins douloureux et les indications psychiatriques, dont la dépression. En

particulier, il paraît urgent de proposer des modalités d'utilisation consensuelles de la kétamine par secteur d'activité et d'évaluer l'efficacité et la sécurité de ces propositions ; Travailler avec les sociétés savantes concernées (Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFETD), SFAR, Société Française de Brûlologie (SFB), Société Française d'Etude et du Traitement des Brûlures (SFETB), Société Française de Pédiatrie (SFP), Fédération Française de Psychiatrie (FFP)) et des associations de patients notamment dans le cadre de la fibromyalgie.

## 5. Discussion et conclusion du Comité Technique de Pharmacovigilance

Compte tenu des données présentées et du profil de risque de la kétamine lors d'utilisations hors-AMM, les membres du CTPV se sont prononcés favorablement à l'unanimité pour la poursuite de l'enquête de pharmacovigilance portant sur l'ensemble des utilisations hors-AMM.

Le CTPV a approuvé les conclusions et propositions du rapporteur suivantes :

- Refaire une information auprès des prescripteurs de kétamine afin de les informer sur les risques liés aux utilisations en dehors du cadre de l'AMM.
- Modifier les rubriques 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et 4.8 « Effets indésirables » du RCP comme proposé par le rapporteur.
- L'élaboration de recommandations n'étant plus du champ de compétence de l'ANSM, solliciter la Haute Autorité de Santé (HAS) pour mettre en place des groupes de travail pluridisciplinaires afin d'établir des recommandations de bonne pratique notamment dans la prise en charge des douleurs récurrentes et chroniques, en y définissant la place de la kétamine.

Le CTPV a également souligné la nécessité de s'associer à d'autres hépatologues afin d'analyser les cas d'atteintes hépatiques identifiés lors d'utilisation de doses importantes et répétées de kétamine chez les grands brûlés et de comprendre notamment le mécanisme de cholangites ischémiques observées.

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

<b>Nom du dossier</b>	<b>Suivi national de PV Myofasciite à macrophage et vaccin</b> Actualisation du bilan des cas de myofasciite à macrophages (MFM) rapportés au décours de l'administration d'un vaccin contenant un adjuvant aluminique et recensés entre 2002 et 2017 (au 15 septembre)
Dossier Produit – Substance (Europe)	
Direction en charge du dossier	Direction INFHEP
CRPV en charge du dossier	CRPV de Nancy
<b>Références documentaires</b>	
Rapport du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV de Nancy)	
<b>Suivi national de PV Myofasciite à macrophage et vaccin</b>	
<b>Nom commercial</b>	NA
<b>DCI</b>	NA
<b>Forme pharmaceutique</b>	Suspension injectable (IM) Seringue préremplie de 0.5 ml
<b>Classe pharmacologique</b>	Vaccins
<b>Procédure d'enregistrement</b>	NA
<b>Titulaire de l'AMM</b>	NA

## 1. Introduction

Décrite en 1998 par un groupe de neurologues français « le GERMAD » (*Groupe d'Etudes et Recherche sur les Maladies Musculaires Acquises et Dysimmunitaires*), la « myofasciite à macrophages » (MFM) représente un nouveau type de lésion histopathologique d'étiologie inconnue caractérisée par une infiltration de macrophages autour des fibres musculaires et des fascia. Des signes cliniques tels qu'une asthénie persistante avec des douleurs musculaires diffuses souvent associées à des arthralgies ont été décrits. Le lien de cause à effet entre la vaccination et ce tableau clinique n'a pas été établi.

Afin de rechercher une éventuelle relation entre la lésion histologique de MFM et des symptômes cliniques spécifiques, une étude cas-témoins a été souhaitée dès 1999 par le Comité Consultatif Mondial pour la Sécurité Vaccinale de l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S) et décidée en février 2002 par l'AFSSaPS. L'étude cas-témoins, finalisée en octobre 2003, n'a pas permis de conclure à une association entre la présence de l'aluminium au niveau des macrophages et la survenue des symptômes cliniques. En mai 2004, sur l'état des connaissances disponibles sur la MFM le Conseil Scientifique de l'AFSSaPS avait notamment conclu aux recommandations suivantes :

- l'association entre l'entité histologique MFM sur le site musculaire classiquement choisi pour la vaccination et l'administration de vaccins contenant un adjuvant aluminique est hautement probable ;
- il n'est pas possible de considérer qu'il existe une association entre l'entité histologique MFM et un syndrome clinique spécifique ;
- aucun syndrome clinique spécifique n'est retrouvé associé à la vaccination avec des vaccins contenant un adjuvant aluminique ;
- il n'y a pas à remettre en cause la balance bénéfice-risque des vaccins contenant un adjuvant aluminique.

En février 2002, une enquête de pharmacovigilance, mise en place par l'AFSSaPS, a été placée sous la responsabilité du Centre régional de pharmacovigilance de Lorraine (CHU Nancy). Dans le cadre de ce suivi national des cas de MFM, le bilan actualisé des données de pharmacovigilance colligées et analysées jusqu'à ce jour tient compte de l'ensemble des notifications spontanées de MFM au réseau national de pharmacovigilance, aux laboratoires, aux associations de malades (E3M ou « *Entraide aux Malades atteints de Myofasciite à Macrophages* » et REVAHB), et aux services référents d'anatomo-pathologie des CHU de Henri Mondor, de la Pitié-Salpêtrière, de Bordeaux et de Marseille.

## 2. Bilan national cas de myofasciite à macrophages rapportés au décours de l'administration d'un vaccin contenant un adjuvant aluminique et recensés entre 2002 et 2017 (au 15 septembre).

Entre 2002 et 2017 (au 15 septembre), ce CRPV a recensé **515 cas** de MFM confirmée<sup>1</sup> qui ont été déclarés au réseau national des CRPV. Sur ce total d'observations, 311 patients sont inscrits à une association de malades. Les cas concernent majoritairement des femmes (2/3 des cas). Ils ont surtout été vaccinés contre le virus de l'hépatite B avant la survenue des premiers signes cliniques (c.f Tab.1).

**Tab.1 – Dernière(s) spécialité(s) vaccinale(s) contenant de l'aluminium administrée(s) avant l'apparition des premiers signes cliniques.**

Vaccin	N	%
Vaccin contre le virus de l'hépatite B	335	65,0
Vaccin contre le tétanos (associé ou non)	65	12,6
Vaccin contre le virus de l'hépatite A	15	2,9
Vaccin contre le virus de l'hépatite B + Vaccin contre le virus de l'hépatite A	13	2,5
Vaccin contre le virus de l'hépatite B + Vaccin contre le tétanos	6	1,2
Vaccin contre l'HPV	2	0,4
Non Renseignés	79	15,4
<b>Total</b>	<b>515</b>	<b>100</b>

La moyenne d'âge des patients à la dernière vaccination (contenant de l'aluminium) est de 40 ans.

<sup>1</sup>Pour qu'un dossier soit retenu, il doit être mentionné dans la déclaration, qu'une biopsie a été réalisée et que celle-ci s'est avérée être positive à la myofasciite à macrophages.

La majorité des patients rapportent une survenue des premiers signes cliniques dans l'année suivant la vaccination aluminique. Le tableau clinique fonctionnel associe principalement une asthénie marquée et un syndrome arthromyalgique (cf Tab.2).

**Tab.2 – Symptômes cliniques décrits au moins une fois durant la maladie par le clinicien ou le patient.**

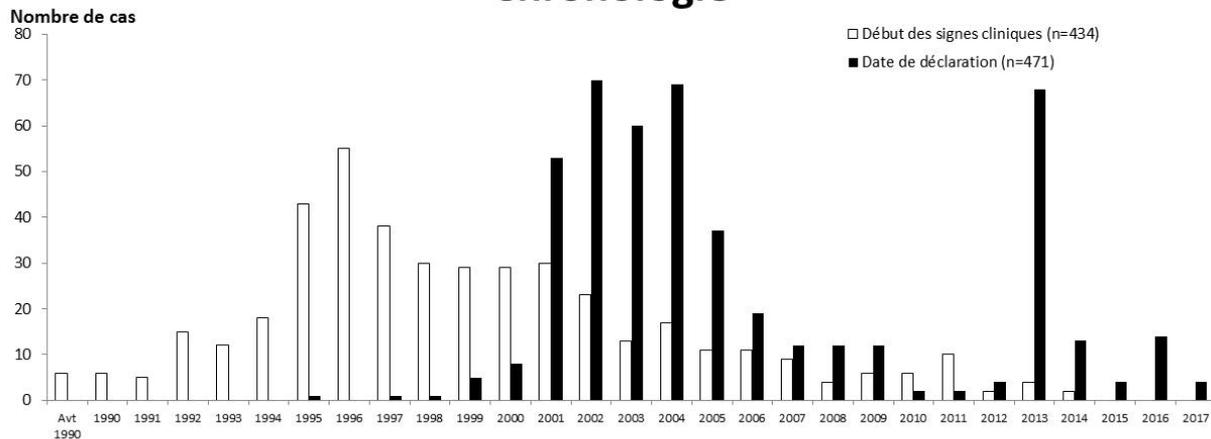
Signes cliniques	Événement médical décrit au moins une fois par le clinicien ou le patient	
	n	%
<b>Myalgies</b>	394	76,5
<b>Asthénie</b>	365	70,9
<b>Arthralgies</b>	256	49,7
<b>Douleurs diffuses</b>	212	41,2
<b>Troubles de la mémoire</b>	191	37,1
<b>Faiblesse musculaire</b>	163	31,7
<b>Troubles du sommeil</b>	160	31,1
<b>Troubles de l'humeur, Anxiété</b>	128	24,9
<b>Troubles ophtalmologiques</b>	107	20,8
<b>Céphalées</b>	95	18,4
<b>Crampes</b>	86	16,7
<b>Troubles de l'équilibre</b>	84	16,3
<b>Troubles digestifs</b>	81	15,7
<b>Troubles sensitifs</b>	77	15,0
<b>Sensation de brûlure</b>	55	10,7
<b>Troubles respiratoires</b>	50	9,7
<b>Troubles de l'élocution</b>	40	7,8
<b>Troubles urinaires</b>	38	7,4
<b>Signes dermatologiques</b>	37	7,2
<b>Fièvre</b>	34	6,6
<b>Tremblements</b>	30	5,8
<b>Signes cardio-vasculaires</b>	29	5,6
<b>Perte de poids</b>	27	5,2
<b>Dysphagie</b>	21	4,1
<b>Amyotrophie</b>	19	3,7
<b>Œdèmes</b>	18	3,5
<b>Prise de poids</b>	17	3,3
<b>Douleurs abdominales</b>	16	3,1
<b>Sécheresse buccale</b>	12	2,3
<b>Perte de cheveux</b>	9	1,7

La majorité des observations sont rapportées à distance de la date de début des symptômes, le délai pouvant être de plusieurs années (Figure ci-dessous).

**Fig.1 – Nombre de cas de MFM en fonction de l'année de survenue des signes cliniques et de l'année de déclaration au système de pharmacovigilance (au 15/09/2017)<sup>2</sup>**

<sup>2</sup>La légende « Début des signes cliniques » de la figure 1 correspond à l'année d'apparition des premiers signes cliniques.

## Chronologie



### 3. Discussion

Un premier pic de déclaration a été observé entre 2002 et 2004 et correspondait à des cas survenus principalement au milieu des années 90, lors de la campagne de vaccination contre le virus de l'hépatite B.

Un second pic observé en 2013 correspond à des déclarations en provenance du centre de référence des maladies neuromusculaires du CHU de Créteil.

Une vingtaine de cas ont été déclarés entre le 1<sup>er</sup> janvier 2015 et le 15 septembre 2017 mais pour tous, le début des signes cliniques est antérieur à cette période.

Depuis 2002, aucun cas déclaré n'est survenu chez des enfants de moins de 2 ans. Un seul cas était âgé de moins de 10 ans (8 ans).

Au final, aucun cas nouveau n'a été rapporté en 2015, 2016 et 2017.

A noter que l'Académie de médecine en 2012, le Haut Conseil de la Santé Publique en 2013 puis l'Académie de Pharmacie en mars 2016 ont publié des rapports sur les adjuvants et les vaccins. Or, ces trois institutions ont conclu qu'il n'existait pas de lien de causalité entre les signes cliniques et la présence d'aluminium dans le granulome ou dans les vaccins. L'Académie de Pharmacie confirmait que le rapport bénéfice/risques des vaccins contenant des adjuvants aluminiques restait très en faveur de l'utilisation des adjuvants aluminiques et que la quantité d'aluminium apportée par une dose vaccinale était négligeable en comparaison aux apports alimentaires, cosmétiques ou professionnels.

Le CRPV souligne le fait que les sujets tatoués sont plus à risque de toxicité aluminique que les vaccinés compte tenu de la dose injectée. En effet, il s'avère que l'aluminium est surtout présent dans les encres verte, bleue et violette. L'encre blanche contient du titane, du baryum et du carbonate de plomb. Or, certaines données de la littérature semblent attester de la migration et du dépôt à long terme d'éléments toxiques et de pigments de tatouage sur la peau et dans les ganglions lymphatiques, avec des altérations biomoléculaires des tissus impactés.

### 4. Conclusion et perspectives

Compte-tenu des données colligées et analysées durant plus de 15 années de suivi national de pharmacovigilance, les membres du Comité Technique de Pharmacovigilance estiment qu'aucun fait nouveau de sécurité en termes de tolérance n'a été mis en évidence. Par conséquent, la proposition de mettre un terme à l'enquête officielle de pharmacovigilance sur les cas de MFM rapportés au décours de l'administration contenant un adjuvant aluminique et de revenir à un suivi de pharmacovigilance classique a été adoptée à l'unanimité.

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

**Références bibliographiques**

1. Les adjuvants vaccinaux : quelle actualité en 2012 ? Académie nationale de médecine (Anm) - Rapport du 26 juin 2012.
2. Aluminium et vaccins. Haut Conseil de Santé Publique – Rapport du 11 juillet 2013.
3. Les adjuvants aluminiques : le point en 2016. Académie nationale de pharmacie.- Rapport du 14 mars 2016.

<b>Nom du dossier</b>	<b>Point méthodologique : enquête Levothyrox®</b>
Dossier Produit – Substance (Europe)	
Direction en charge du dossier	
CRPV en charge du dossier	CRPV de Rennes
<b>Références documentaires</b>	
Rapport du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV de Rennes)	
<b>Point méthodologique : enquête Levothyrox®</b>	
<p><b>Enquête Lévothyrox NF :</b>  <b>proposition pour la poursuite de</b>  <b>l'analyse des données</b></p> <p>CTPV du 14.11.2017</p>	

<b>Nom du dossier</b>	<b>Suivi national de PV de la spécialité Zypadhéra®</b> <b>Suivi national de PV de la spécialité Tecfidera®</b> <b>Suivi national de PV de la spécialité Buprénorphine HD</b>																		
Dossier Produit – Substance (Europe)																			
Direction en charge du dossier	Direction NEURO																		
CRPV en charge du dossier																			
<b>Références documentaires</b>																			
Ces dossiers ont fait l'objet d'une présentation simplifiée																			
<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td><b>Nom du dossier</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Direction NEURO</td> <td></td> </tr> <tr> <td>CRPV de Montpellier</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Références documentaires</b></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Rapports et présentation</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Suivi national de pharmacovigilance du ZYPADHERA®</b></td> </tr> <tr> <td colspan="2"> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td><b>Nom commercial</b></td> <td>Zypadhera®</td> </tr> <tr> <td><b>DCI</b></td> <td>Pamoate monohydraté d'olanzapine</td> </tr> </table> </td> </tr> </table>		<b>Nom du dossier</b>		Direction NEURO		CRPV de Montpellier		<b>Références documentaires</b>		Rapports et présentation		<b>Suivi national de pharmacovigilance du ZYPADHERA®</b>		<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td><b>Nom commercial</b></td> <td>Zypadhera®</td> </tr> <tr> <td><b>DCI</b></td> <td>Pamoate monohydraté d'olanzapine</td> </tr> </table>		<b>Nom commercial</b>	Zypadhera®	<b>DCI</b>	Pamoate monohydraté d'olanzapine
<b>Nom du dossier</b>																			
Direction NEURO																			
CRPV de Montpellier																			
<b>Références documentaires</b>																			
Rapports et présentation																			
<b>Suivi national de pharmacovigilance du ZYPADHERA®</b>																			
<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td><b>Nom commercial</b></td> <td>Zypadhera®</td> </tr> <tr> <td><b>DCI</b></td> <td>Pamoate monohydraté d'olanzapine</td> </tr> </table>		<b>Nom commercial</b>	Zypadhera®	<b>DCI</b>	Pamoate monohydraté d'olanzapine														
<b>Nom commercial</b>	Zypadhera®																		
<b>DCI</b>	Pamoate monohydraté d'olanzapine																		

<b>Formes pharmaceutiques</b>	Suspension injectable à libération prolongée : 210 mg, 300 mg et 405 mg
<b>Classe pharmacologique</b>	Antipsychotiques
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Centralisée(Rapporteur/Co-rapporteur : Finlande/France)
<b>Conditions particulières de prescription</b>	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée aux spécialistes en psychiatrie
<b>Date d'obtention de l'AMM</b>	19/11/2008
<b>Date de commercialisation en France</b>	26/01/2010
<b>Titulaire de l'AMM</b>	Laboratoires LILLY France
<b>Avis de la transparence</b>	ASMR V SMR modéré (Commission de la Transparence du 22 Juillet 2009)

## **1-Introduction**

Zypadhera®(pamoate d'olanzapine) est indiqué dans le traitement de maintien chez les patients adultes schizophrènes suffisamment stabilisés par olanzapine orale lors de la phase initiale du traitement. Il est administré par voie intramusculaire toutes les 2 ou 4 semaines. La posologie maximale correspondant à 20 mg par jour d'olanzapine orale est de 300 mg toutes les deux semaines.

Zypadhera® fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) européen. Le principal risque identifié est le syndrome post-injection (SPI), nécessitant que les patients soient surveillés, après chaque injection, dans un établissement de soin par un personnel qualifié pendant au moins 3 heures afin de détecter les signes et symptômes d'un surdosage par olanzapine. En août 2011, les laboratoires Lilly avait proposé de réduire la surveillance hospitalière post-injection de Zypadhera® à 2 h au lieu de 3 h et l'Union européenne avait refusé de suivre cet avis.

Les autres risques liés à l'administration de Zypadhera® suivis dans le PGR européen sont ceux généralement observés chez les patients exposés à l'olanzapine, dont les troubles métaboliques (prise de poids, troubles de la glycorégulation, anomalies lipidiques) et le risque de décès d'origine cardiaque. Le risque d'erreur médicamenteuse par confusion avec la forme injectable de Zyprexa® (olanzapine) à action immédiate est également suivi. Le PGR européen prévoit des mesures de suivi spécifique des risques de syndrome post-injection et de troubles métaboliques (études de sécurité post-AMM).

Dans le prolongement du PGR européen, l'ANSM a mis en place une surveillance de pharmacovigilance renforcée avec un suivi national de pharmacovigilance. Dans le cadre de ce suivi, un premier bilan a été présenté par le CRPV de Montpellier au Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) du 28 juin 2011. Un deuxième bilan ne mettant pas en évidence de nouveau risque a été adopté de façon silencieuse en Juin 2012. Un troisième bilan a été présenté lors du CTPV de juillet 2013 afin de faire le point suite à la survenue de deux cas de décès avec des concentrations sanguines élevées en olanzapine signalés par la Food and Drug Administration (FDA) le 18 juin 2013. Aucun nouveau signal ne ressortait des données présentées. Un quatrième bilan a été présenté en septembre 2015 rapportant une stabilité du nombre de cas de syndrome post-injection, et l'absence de signal issu de l'analyse des cas de troubles métaboliques et de décès.

Lors du CTPV de novembre 2017, le CRPV a présenté une synthèse des effets indésirables rapportés ciblée sur les cas de syndrome post-injection, de troubles métaboliques et de décès.

## **2-Méthodes**

Le CRPV a analysé les observations d'effets indésirables enregistrées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) du 1<sup>er</sup> Janvier 2015 au 31 décembre 2016, les données du laboratoire 1<sup>er</sup> Janvier 2015 au 31 décembre 2016 et les données de la littérature.

La définition du syndrome post injection (SPI) proposée par les Laboratoires Lilly a été reprise par le CRPV. Elle demande la présence de trois symptômes de la liste A (dont un d'intensité moyenne) et/ou un symptôme de la liste B (ci-dessous) survenus dans les 24h suivant l'injection, sans explication possible par les médicaments concomitants, par une augmentation de la dose de Zypadhera® ou par une nouvelle exposition au Zypadhera® et sans autre explication médicale notamment l'abus de drogues.

Liste A	Liste B
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sédation /somnolence</li> <li>- Délire /confusion /désorientation /désordre cognitif</li> <li>- Dysarthrie /autre trouble du langage</li> <li>- Ataxie /autre trouble moteur</li> <li>- Symptôme extrapyramidal</li> <li>- Agitation /irritabilité /anxiété / ne reste pas en place</li> <li>- Malaise / faiblesse /malaise général</li> <li>- Convulsions</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- non réveillable</li> <li>- inconscience</li> <li>- stupeur</li> <li>- coma</li> </ul>

En marge de cette définition, le CRPV a réalisé un deuxième groupe de cas appelé « syndrome post-injection like » défini par deux éléments de la liste A et des troubles végétatifs associés (anomalie de la tension artérielle ou troubles du rythme cardiaque) et un troisième groupe appelé « surdosage » comprenant des signes de surdosage (principalement une sédation survenue dans les 24 heures suivants l'injection).

### **3-Résultats et discussion**

#### **Chiffres de vente**

En France, les chiffres de vente progressent lentement.

#### **Données de pharmacovigilance**

L'analyse a été effectuée sur les 165 cas rapportés en France au cours de cette période (50 cas enregistrés dans la BNPV, 161 cas notifiés par le laboratoire Lilly, 46 doublons). La notification reste stable pour les syndromes post-injection mais diminue pour les autres effets indésirables et notamment pour les troubles métaboliques.

#### **Syndrome post-injection (SPI)**

38 cas de SPI tous considérés comme grave ont été rapportés chez 33 hommes et 5 femmes. Les signes cliniques prépondérants sont la sédation, le syndrome confusionnel et le malaise.

Les SPI surviennent dans 79,4 % au cours de la première heure (27/34) et dans 44 % (15/34) au cours des 15 premières minutes. Dans 4 cas, le délai de survenue n'est pas précisé. Quatre comas profonds (score Glasgow 3-6), 2 comas graves (score Glasgow 7-8), 2 comas modérés (score Glasgow 9-11) et 3 comas mentionnés sans score de Glasgow sont rapportés. Les symptômes ont régressé pour tous les patients, généralement dans la journée ou le lendemain, avec ou sans traitement symptomatique (benzodiazépines, antiparkinsoniens anticholinergiques). 12/38 patients avaient des doses importantes de Zypadhera® (équivalent 20 mg ou plus d'olanzapine) au moment de l'apparition du SPI dont 3 patients ayant reçu une dose supérieure aux doses autorisées. Le traitement par Zypadhera® a été arrêté dans 13 cas, et poursuivi sans récurrence dans 12 cas. Dans 13 observations, cette donnée n'est pas renseignée.

Les syndromes post injection-like sont au nombre de 11. Pour ces 11 cas, le délai d'apparition du syndrome est rapide comme pour le SPI allant de quelques minutes à 2h. Cliniquement ces cas diffèrent peu des syndromes post-injection.

Les résultats finaux de l'étude observationnelle F1D-MC-B034, publiés par Meyers et al. (Postinjection delirium/sedation syndrome in patients with schizophrenia receiving olanzapine long-acting injection: results from a large observational study. *BJPsych*. 2017) et incluse dans le Plan de Gestion des Risques (PGR) européen et qui avait pour but de mieux caractériser le syndrome post-injection confirment les caractéristiques déjà connues de ce syndrome. 3848 patients ont été inclus dans cette étude représentant 103505 injections de Zypadhera®. 46 SPI ont été analysés. Les facteurs de risque retrouvés sont la dose injectée (OR :3,95, p=0,006) ; le sexe masculin (OR 0,42,p=0,017). Le BMI

n'interviendrait pas, la différence homme-femme trouverait son explication sur la répartition plus gynoïde de la graisse chez la femme. 76 % ont continué leur traitement.

Dans la littérature, Bushe et al. (Olanzapine long acting injection: a review of first experiences of post-injection delirium/sedation syndrome in routine clinical practice. *BMC Psychiatry*. 2015) ont réalisé la synthèse des 338 SPI survenus au niveau international jusqu'au 1<sup>er</sup> mars 2014 pour les laboratoires Lilly. Les SPI sont survenus au décours de la 1<sup>ère</sup> heure dans 91 % des cas dont 52% au décours des 15 premières minutes. La régression se fait sous 72 heures. Le pourcentage de survenue est de 0.05 à 0.09 % des injections 338/499 921 injections) et chez 0,46 à 1,03 % des patients (338/65 000 patients). La survenue est aléatoire et il n'existe pas de moyen pour le prévenir. Les données cumulatives montrent qu'au bout de 5 ans le risque de présenter un SPI est de 2,5 % si les injections sont mensuelles et 3,9 % si les injections sont bimensuelles.

#### Troubles du métabolisme

Trois cas ont été rapportés : prise de poids (1 cas), prise de poids et trouble lipidique (1 cas), trouble lipidique (1 cas). Le profil métabolique de Zypadhera® diffère peu de celui de Zyprexa® *per os*.

#### Décès

Huit cas de décès ont été rapportés : 3 cas de suicide, 3 décès d'étiologie mal définie (morts subites, arrêt cardiovasculaire), 1 décès d'origine cardiaque et 1 décès d'origine neurologique. 3/8 cas étaient succincts et peu exploitables. Il n'existe pas d'argument pour relier ces décès au syndrome post-injection. Ces décès ne constituent pas un signal.

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

La gravité du syndrome post-injection justifie la surveillance post-injection d'au moins 3 heures dans un établissement de soins par un personnel qualifié. Devant la stabilité du nombre de cas de syndrome post-injection rapportés, de l'absence de signal issu de l'analyse des cas de troubles métaboliques et de l'analyse des décès, le CRPV rapporteur demande l'arrêt du suivi national de pharmacovigilance.

#### **5-Discussion et conclusion du Comité Technique**

Le CTPV souhaite obtenir des informations sur la mise en œuvre de mesures additionnelles de réduction du risque du Zypadhera® par le laboratoire et sur le niveau d'équipement des centres / services référençant le produit.

Compte tenu des données exposées, le CTPV a considéré que le suivi national de pharmacovigilance effectué dans le cadre d'une surveillance de pharmacovigilance renforcée pouvait être arrêté avec un retour à une pharmacovigilance de routine.

**L'avis du comité technique de pharmacovigilance a été rendu à l'unanimité moins une voix (abstention).**

Nom du dossier	Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité <b>TECFIDERA® (Dimethylfumarate)</b>
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	

Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants	
CRPV en charge du dossier	CRPV de Nice	
	<b>Critères de passage</b>	
	Analyse des données de sécurité	
<b>Références documentaires</b>		
rapport d'expertise du CRPV et présentation des conclusions en séance		
<b>Suivi national de pharmacovigilance – 2<sup>ème</sup> rapport</b>		
<b>Nom commercial</b>	Tecfidera®	
<b>DCI</b>	Diméthyle fumarate (DMF)	
<b>Forme pharmaceutique</b>	gélules gastro-résistantes	
<b>Classe pharmacologique</b>	autres médicaments pour le système nerveux, code ATC : N07XX09	
<b>Procédure d'enregistrement</b>	EU/1/13/837/	
<b>Date d'AMM</b>	30 Janvier 2014	
<b>Date de commercialisation</b>	mars 2014 (en France)	
<b>Titulaire de l'AMM</b>	Biogen	
<b>Indication</b>	Traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques de forme rémittente récurrente (SEP-RR)	
<b><u>1-Introduction</u></b>		
<p>Tecfidera® (diméthyle fumarate) a obtenu une AMM européenne en janvier 2014 en procédure centralisée dans le traitement des patients ayant une sclérose en plaques de forme rémittente récurrente (SEP-RR). Ce nouveau traitement par voie orale sous forme de gélule gastro-résistante possède des propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives. Sa commercialisation s'accompagne d'un Plan de Gestion des Risques (PGR) et d'un suivi national de pharmacovigilance. Une présentation a déjà été effectuée en mai 2015 afin de présenter la molécule et les premières données du suivi national. Ce 2<sup>ème</sup> rapport présente une synthèse des données actualisées de pharmacovigilance au 31/07/2017.</p>		
<b><u>2-Méthode</u></b>		
<p>Les données de pharmacovigilance évaluées sont issues d'une analyse de la littérature, des données du dernier rapport périodique de sécurité (PSUR), des notifications enregistrées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), des cas marquants et des notifications transmises par le Laboratoire Biogen (graves et non graves) entre le 10 avril 2015 au 31 juillet 2017. Les notifications « doublons » entre les cas des CRPV et celles du laboratoire ont été recherchées et retirées de l'évaluation.</p>		
<b><u>3-Résultats</u></b>		
<p>Au 31/07/2017, 76 cas graves et 86 cas non graves sont rapportés dans la BNPV et 159 cas graves et 678 cas non graves sont rapportés au Laboratoire.</p> <p>Le profil de pharmacovigilance du DMF (Tecfidera®) qui ressort des données de ce suivi national est globalement superposable aux informations déjà connues et il ne ressort pas de signal majeur avec, pour l'essentiel :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Des troubles gastro-intestinaux : douleurs abdominales, vomissements, diarrhées. Ces effets sont fréquents, dose-dépendants et peuvent entraîner un arrêt du traitement. Des complications sont rapportées telles que déshydratation, insuffisance rénale. Quelques cas de perforation et hémorragie gastro-intestinales sont identifiés dans ce suivi et leur incidence est à surveiller.</li> <li>- Des bouffées congestives / vasomotrices / flushs, également bien rapportés et dose-dépendants.</li> </ul> <p>Ces réactions peuvent être sévères et parfois être accompagnées d'autres symptômes tels</p>		

qu'urticaire, brûlures, troubles digestifs, dyspnée. Les tableaux cliniques peuvent être importants au point de faire évoquer une réaction immunoallergique.

- Des lymphopénies, en lien avec le mécanisme d'action du DMF. Un risque infectieux est identifié au niveau international, possiblement en lien avec la lymphopénie. Il n'y a pas de signal infectieux dans le suivi national à ce jour. Plusieurs cas de Leuco-Encéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP) (pas de cas français) sous DMF sont rapportés au niveau international.

- Des réactions cutanées et immunoallergiques : urticaire, angioœdème, œdème de Quincke. Le risque d'anaphylaxie est en cours de discussion au niveau européen.

- Les principaux points à surveiller, à l'issue de l'ensemble des données disponibles à ce jour, sont dyspnée, douleurs articulaires (une revue des cas sera demandée au niveau européen dans le prochain PSUR), œdèmes, risque d'infection sévère, tolérance au long cours et risque cancérogène. Il existe des informations manquantes sur les populations spécifiques (enfant, femme enceinte notamment).

#### **4-Conclusion du rapporteur**

Tecfidera® est commercialisé depuis 3 ans. Bien qu'aucun signal important de pharmacovigilance ne ressorte de l'évaluation des données nationales de pharmacovigilance, des interrogations résident quant à son profil de pharmacovigilance étant donné le peu de recul que nous avons à ce jour. Plusieurs interrogations sont soulevées, concernant entre autres le risque de survenue d'infections sévères (dont la LEMP) associé ou non à la lymphopénie, les potentielles complications sévères des troubles digestifs, des réactions d'allure immunoallergiques, des arthralgies, et le risque d'exposition pendant la grossesse.

Enfin, il n'y a pas de données sur des populations de patients spécifiques (notamment insuffisant rénal, insuffisant hépatique, enfant, sujet âgé)).

Proposition de poursuite de ce suivi national.

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

La poursuite de la surveillance a été approuvée. L'évaluation des données de sécurité ne requiert pas de modification majeure du RCP à ce jour.

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

<b>Nom du dossier</b>	<b>Suivi national de pharmacovigilance des spécialités de Buprénorphine Haut Dosage</b> ( <i>Subutex®</i> , <i>Buprénorphine Arrow®</i> , <i>Buprénorphine Biogaran®</i> , <i>Buprénorphine Cisters®</i> , <i>Buprénorphine EG®</i> , <i>Buprénorphine Ethypharm®</i> , <i>Buprénorphine Mylan®</i> , <i>Buprénorphine Sandoz®</i> , <i>Buprénorphine Teva®</i> , <i>Buprénorphine Torrent®</i> , <i>Suboxone®</i> )	
Dossiers Produits – Substances (National)		
Direction en charge du dossier	Direction NEURO	
CRPV en charge du dossier	CRPV de Grenoble	
Rapport et présentation du CRPV de Grenoble		
<b>Suivi national de pharmacovigilance des spécialités de Buprénorphine Haut Dosage</b>		
<b>6. <u>Introduction</u></b>		
<b>Nom commercial</b>	Subutex® Buprénorphine Arrow® Buprénorphine Biogaran® Buprénorphine Cisters® Buprénorphine EG® Buprénorphine Ethypharm® Buprénorphine Mylan® Buprénorphine Sandoz® Buprénorphine Teva® Buprénorphine Torrent®	Suboxone®

<b>DCI</b>	Buprénorphine	Buprénorphine/naloxone
<b>Excipient(s) à effet notoire</b>	Lactose	
<b>Forme pharmaceutique et dosage</b>	Comprimés sublinguaux	
	Subutex® : 0.4, 2 et 8 mg Biogaran, Cristers, EG, Teva, Torrent : 0.4, 2 et 8 mg Arrow, Ethypharm, Mylan, Sandoz : 0.4, 1, 2, 4, 6 et 8 mg	2/0.5 mg et 8 mg/2 mg
<b>Classe pharmacologique</b>	Agoniste partiel des récepteurs mu, antagoniste kappa ATC : N07BC01 pour Subutex®, N07BC51 pour Suboxone®	
<b>Indication(s)</b>	Traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique	
<b>Condition de prescription et de délivrance (France)</b>	Liste 1. Médicaments soumis à la réglementation des stupéfiants. Prescription limitée à 28 j. Ordonnance sécurisée. Mention du nom du pharmacien sur l'ordonnance. Délivrance fractionnée (7 jours de traitement maximum)	
<b>Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)</b>	Reconnaissance mutuelle (France pays rapporteur) pour Subutex®. Procédure nationale pour les spécialités génériques	Centralisée
<b>PSUR : EURD list, <sup>3</sup> (oui/non)</b> <b>Si oui :</b> <b>- pays rapporteur</b> <b>- prochaine DLP</b> <b>- fréquence de soumission</b>	Oui  France 30/07/2017 3 ans	Oui  Allemagne 26/09/2019 3 ans
<b>Titulaire d'AMM / Exploitant</b>	Indivior, Arrow Génériques, Biogaran, Cristers, EG Labo, Ethypharm, Mylan SAS, Sandoz, Teva Santé, Torrent Pharma	Indivior
<b>Date d'obtention de l'AMM</b>	Subutex® : 1995 Buprénorphine Arrow® : 2006 Buprénorphine Biogaran® : 2008 Buprénorphine Cristers® : 2016 Buprénorphine EG® : 2011 Buprénorphine Ethypharm® : 2008 Buprénorphine Mylan® : 2006 Buprénorphine Sandoz® : 2008 Buprénorphine Teva® : 2008 Buprénorphine Torrent® : 2016	2006
<b>Date de commercialisation en France</b>	Subutex® : 1996 Buprénorphine Arrow® : 2006 Buprénorphine Biogaran® : 2010 Buprénorphine Cristers® : 2017 Buprénorphine EG® : 2014 Buprénorphine Ethypharm® : - Buprénorphine Mylan® : 2007 Buprénorphine Sandoz® : 2010 Buprénorphine Teva® : 2010 Buprénorphine Torrent® : -	2012
<b>Pays en Europe commercialisant la (les) spécialité(s)</b>	Allemagne, Autriche, Belgique, Chypre, Danemark, Espagne, Finlande, France, Grèce, Hongrie,	Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, Espagne, Finlande,

<sup>3</sup>[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000361.jsp&mid=WC0b01ac058066f910](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000361.jsp&mid=WC0b01ac058066f910)

	Irlande, Italie, Norvège, Pays bas, Pologne, Portugal, République tchèque, Royaume Uni, Suède, Suisse	France, Grèce, Hongrie, Irlande, Italie, Norvège, Pays bas, Pologne, Portugal, Royaume Uni, Suède, Suisse
<b>SMR/ASMR</b>	Important/-	Important/inexistante

La Buprénorphine Haut Dosage (BHD) est indiquée dans le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opioïdes.

Subutex® a été commercialisé en 1996 dans le traitement de la dépendance majeure aux opiacés. Les premiers génériques sont arrivés sur le marché en 2006, et sont à l'origine de la mise en place du suivi national de pharmacovigilance, d'addictovigilance et d'un Plan de Gestions de Risques (PGR). Le suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance a pour objectif la surveillance des effets indésirables et des cas d'abus et de dépendance, avec notamment la recherche d'éventuelles différences entre princeps et génériques. Des rapports ont été présentés au Comité Technique de pharmacovigilance (CTPV) d'octobre 2008, décembre 2009 et janvier 2013, ainsi qu'à la Commission Nationale de pharmacovigilance en janvier 2010. Les génériques ont vu leur composition modifiée début 2015 pour minimiser le risque de complications liées à l'injection intraveineuse (IV) des excipients.

Suboxone®, qui contient de la naloxone en vue de limiter le mésusage par injection IV, est arrivée sur le marché en 2012.

L'objet de ce rapport est d'analyser dans un premier temps les effets indésirables (hors mésusage et abus) et dans un second temps les abus, mésusages et effets indésirables s'y rapportant.

## **7. Méthode**

Les données ayant servi à l'élaboration du rapport sont :

- Les cas graves et non graves notifiés aux réseaux des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et saisis dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), des Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A) (saisis ou non dans la BNPV) et aux laboratoires entre le 01/01/2013 et le 31/12/2016 ;
- Les outils OPEMA (Observation des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire), OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse), OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible) et DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances) ;
- Les bases de données bibliographiques Embase, reactions et Medline interrogées sur la période du 01/01/2013 au 31/12/2016.

## **8. Résultats et discussion**

Les ventes de BHD et les estimations du nombre de patients traités sont assez stables. Subutex® reste le principal produit utilisé, la pénétration des génériques et de Suboxone® est réelle, mais faible. Au total, 1360 notifications ont été retenues.

### Données de pharmacovigilance

Pour les données de pharmacovigilance (585 notifications retenues), les effets indésirables somatiques sont conformes à l'attendu. Il s'agit principalement d'effets indésirables (EI) neurologiques centraux, généraux, et gastro-intestinaux.

La toxicité hépatique ne trouve guère de confirmation sur la période.

Il n'existe aucun fait nouveau relatif aux expositions pendant la grossesse. L'allaitement pourrait être proposé comme moyen d'atténuer le syndrome de sevrage néonatal à la lumière de la synthèse de Pritham (Pritham UA. Breastfeeding promotion for management of neonatal abstinence syndrome. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 2013;42(5):517-26) et de l'expérience de Wachman (Wachman EM, Saia K, Humphreys R et coll. Revision of Breastfeeding Guidelines in the Setting of Maternal Opioid Use Disorder: One Institution's Experience. J Hum Lact.2016; 32(2): 382-7) car la mention actuelle du RCP suggère que non.

L'ajout dans les affections des organes de reproduction et du sein, des effets masculins tels que dysérection (3 cas rapportés sur la période) et troubles de l'éjaculation (2 cas rapportés sur la période) qui figurent dans le RCP Suboxone® est proposé également.

A noter deux EI essentiellement liés à Suboxone® : le prurit et les œdèmes.

Le syndrome de sevrage est un EI toujours très notifié et en particulier lors d'association avec des antagonistes des récepteurs  $\mu$  comme le nalméfène malgré la contre-indication bien mentionnée dans le RCP.

Il n'est pas observé d'augmentation du nombre de décès sur la période. La part des décès en relation avec une intoxication est majoritaire.

#### Données d'addictovigilance

Pour les données d'addictovigilance (1017 notifications retenues), Subutex® est la spécialité la plus sujette au mésusage à tous points de vue (approvisionnement et modalités de prise), comparée aux génériques et à Suboxone®.

L'injection IV avec des conséquences locales artérielles, veineuses, et infectieuses et des complications infectieuses systémiques reste le principal problème.

Il est à noter aussi un approvisionnement illégal chez 17 % des patients qui reste préoccupant, ceci confirmé par les données OPPIDUM.

On observe quelques signaux de mésusage avec Suboxone®.

La part des décès liés au mésusage est faible.

### **9. Conclusion et propositions du rapporteur**

Les données françaises de notification sur la période janvier 2013 à décembre 2016 ne montrent pas de nouveau signal d'effet indésirable ni de mésusage avec la BHD de manière générale. Son profil est désormais bien circonscrit. La plupart des phénomènes liés au mésusage particulièrement surveillés depuis le début du suivi national sont stables.

La poursuite du suivi national d'addictovigilance a été décidée au CTCEIP de novembre 2015 sur un rythme triennal.

#### **Les propositions du rapporteur sont les suivantes :**

- Modifications des RCP/notice de Subutex® et génériques:
  - Ajout de l'allaitement comme moyen d'atténuer le syndrome de sevrage néonatal
  - Ajout des troubles sexuels masculins dans les effets indésirables
- Clôture du suivi national de pharmacovigilance, sauf en cas de mise sur le marché de formes galéniques nouvelles qui pourraient être sources de nouveaux effets indésirables.

### **10. Discussion et conclusion du Comité Technique de Pharmacovigilance**

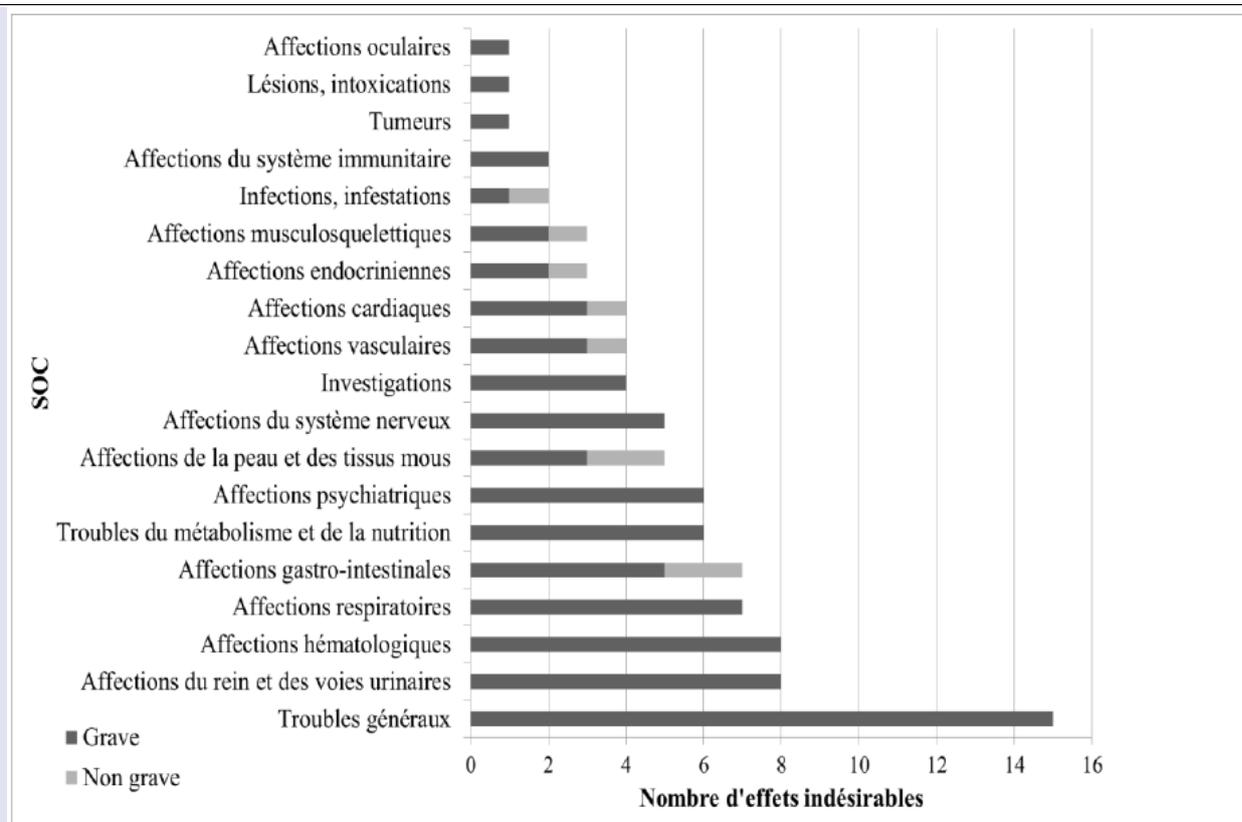
Compte tenu des données présentées et du profil de risque bien établi de la Buprénorphine Haut Dosage, les membres du CTPV se sont prononcés favorablement à l'unanimité (moins 1 abstention) pour la clôture du suivi national de pharmacovigilance. La clôture de ce suivi national de pharmacovigilance n'empêche pas la poursuite de la surveillance de ce médicament dans le cadre de la pharmacovigilance classique basée sur la notification spontanée

Le CTPV a précisé :

- Que la modification du RCP/notice proposée pour l'allaitement devait être évaluée par la cellule grossesse de l'ANSM / le Groupe de Travail « reproduction grossesse et allaitement » ;
- Que la modification du RCP/notice proposée pour les troubles sexuels masculins devait faire l'objet d'une évaluation dans la procédure de PSUSA buprénorphine en cours d'évaluation pour laquelle la France est rapporteur.

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

<b>Nom du dossier</b>	<b>Point Atezolizumab</b>												
Dossier Produit – Substance (Europe)													
Direction en charge du dossier	Direction ONCO												
CRPV en charge du dossier	CRPV de Poitiers												
<b>Références documentaires</b>													
Rapport du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV de Poitiers)													
<b>Point Atezolizumab</b>													
<p><b>Point sur les ATUn Atézolizumab (TECENTRIO):</b> point annuel sur le suivi des effets indésirables rapportés dans le cadre de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative (ATUn) sur la période septembre 2016-juillet 2017 (data log point 07/07/17)</p>													
<table border="1"> <tr> <td><b>Nom commercial</b></td> <td><b>TECENTRIO®</b></td> </tr> <tr> <td><b>DCI</b></td> <td>Atezolizumab</td> </tr> <tr> <td><b>Forme pharmaceutique</b></td> <td>Solution à diluer pour perfusion, flacon de 1200mg</td> </tr> <tr> <td><b>Classe pharmacologique</b></td> <td>Antinéoplasique, anticorps monoclonal</td> </tr> <tr> <td><b>Procédure d'enregistrement</b></td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td><b>Titulaire de l'AMM</b></td> <td>ROCHE</td> </tr> </table>		<b>Nom commercial</b>	<b>TECENTRIO®</b>	<b>DCI</b>	Atezolizumab	<b>Forme pharmaceutique</b>	Solution à diluer pour perfusion, flacon de 1200mg	<b>Classe pharmacologique</b>	Antinéoplasique, anticorps monoclonal	<b>Procédure d'enregistrement</b>	NA	<b>Titulaire de l'AMM</b>	ROCHE
<b>Nom commercial</b>	<b>TECENTRIO®</b>												
<b>DCI</b>	Atezolizumab												
<b>Forme pharmaceutique</b>	Solution à diluer pour perfusion, flacon de 1200mg												
<b>Classe pharmacologique</b>	Antinéoplasique, anticorps monoclonal												
<b>Procédure d'enregistrement</b>	NA												
<b>Titulaire de l'AMM</b>	ROCHE												
<p><b>5. Introduction</b></p> <p>L'atézolizumab, 1er anti-PD-L1, a été mis à disposition des cliniciens dès septembre 2016 sous la forme d'une ATU nominative dans le « carcinome urothélial avancé ayant échappé à 2 lignes de chimiothérapie (chimiothérapie à base de platine et vinflunine) ». Devant l'émergence d'effets indésirables conduisant au décès, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a confié l'analyse des cas de la BNPV avec atézolizumab suspect/interaction au CRPV de Poitiers.</p>													
<p><b>6. Point annuel sur le suivi des effets indésirables rapportés dans le cadre de l'ATUn sur la période septembre 2016-juillet 2017</b></p> <p>Pour ce point, le CRPV de Poitiers a analysé l'ensemble des cas graves et non graves notifiés aux CRPV entre septembre 2016 et le 07/07/17. Une analyse de la littérature (non exhaustive) jusqu'au 09/08/17 a été réalisée en parallèle.</p> <p>Sur la période, 5 cas issus du suivi de pharmacovigilance ont été présentés comme cas marquant devant le CTPV (LY20162342, SE20170204, ST20170661, ST2017065 et TS20170506).</p> <p>Au total, 36 cas (dont 86,1% graves) ont été analysés totalisant 92 effets indésirables. La distribution des effets indésirables selon la classe organe (SOC du dictionnaire MedDRA) jusqu'au 07/07/2017 est la suivante :</p>													



L'âge médian des patients était de 68 ans [47-86]. Vingt-trois patients étaient traités pour un cancer de la vessie métastatique. Huit décès (25,8%) sont rapportés pendant la période.

Cinq cas avec décès brutal du patient au cours de la 1ère intercure posent question. Une progression tumorale est évoquée dans 4 cas.

Sept cas d'insuffisance rénale sont notifiés sur la période. Néanmoins, l'absence de Ponction Biopsique Rénale (PBR) associée ne permet pas de conclure quant au type d'atteinte.

Un cas de myocardite sans myosite associée est décrit sous atézolizumab, il est à rapprocher des cas observés avec les anti-PD1.

## 7. Discussion

L'analyse des effets indésirables a été réalisée par SOC :

SOC « Troubles généraux et anomalies au site d'administration » : La majorité des effets indésirables notifiés (fièvre, frissons, asthénie, altération de l'état général) sont décrits dans le RCP.

Un cas de progression cérébrale et méningée à J10 d'une 1ère cure d'atézolizumab pour un carcinome urothélial est rapporté chez un patient de 68 ans Il est à rapprocher du cas où est décrite une majoration de l'atteinte métastatique pulmonaire et hépatique objectivée à l'imagerie à J14 d'une 1ère cure d'atézolizumab chez un patient de 78 ans. Les deux cas conduisent au décès du patient.

Trois autres cas conduisent au décès brutal (CIVD (n=1), dyspnée (n=1), cause inconnue (=1)) respectivement à J2, J29 et J20 de la 1ère cure d'atézolizumab chez des patients traités pour un carcinome urothélial métastatique (n=2) et un carcinome rénal métastatique (n=1).

Ces décès brutaux peuvent être en lien avec une maladie cancéreuse avancée ou à la mise en place tardive de l'immunothérapie. Cependant, une progression aiguë appelée aussi « hyper progression » a été décrite chez des patients sous anti-PD1 et anti-PD-L1 par Champiat et al. (2017) et toucherait 10% des patients (2). Les patients de plus de 65 ans seraient plus à risques, les mécanismes en jeu restent encore mal connus. Champiat et al. (2) et Kato et al. (3) font plusieurs hypothèses : blocage PD1/PD-

L1 au sein de la cellule tumorale conduisant à l'activation de voies de signalisation annexes favorisant la croissance tumorale, conséquences délétères de l'inflammation locale, de l'angiogenèse et du remodelage induit par les lymphocytes.

SOC « Affections du rein et des voies urinaires » : Parmi les 7 cas décrits d'insuffisance rénale, cinq cas surviennent dans un délai très court de 7 à 14 jours après la 1<sup>ère</sup> cure. Deux cas ont conduit au décès dans un contexte d'altération de l'état général. Un cas évoque une atteinte glomérulaire au vu du tableau clinique. Néanmoins, l'absence de PBR dans les cas rapportés dans la BNPV ne permet pas de conclure quant au type d'atteinte.

Des atteintes rénales sont décrites sous immunothérapie (4–7), elles surviennent généralement 6 à 12 semaines après le début du traitement. Il s'agit dans la majorité des cas d'un tableau de néphrite tubulo-interstitielle aiguë avec leucocyturie aseptique, absence de protéinurie ou protéinurie inférieure à 1g/j. La PBR retrouve un infiltrat interstitiel de CD4+ et CD8+ (8). L'évolution est favorable sous corticothérapie systémique.

Heo et al. (9) rapportent le seul cas d'atteinte glomérulaire, une glomérulonéphrite rapidement progressive avec ANCA positifs après le 5<sup>ème</sup> cycle de pembrolizumab d'évolution favorable sous hémodialyse et sous corticothérapie avec décroissance progressive.

La rupture de la tolérance immunitaire envers les antigènes rénaux endogènes pourrait être responsable des atteintes rénales sous anti-CTLA4 et les anti-PD1. En effet, les souris knock-out pour PD1 ou traitées par anti-PD1 développent ainsi des néphrites interstitielles et des glomérulonéphrites.

Un suivi des atteintes rénales semble indispensable afin de mieux identifier le type d'atteinte sous atézolizumab. Belliere et al. (4) préconisent un suivi de la créatininémie toutes les deux semaines pendant les 3 à 6 premiers mois de traitement par immunothérapie. Une revue de sécurité des cas d'insuffisance rénale par le laboratoire apparaît indispensable dans ce cadre.

SOC « Affections hématologiques et du système lymphatique » : Cette analyse retrouve 8 cas de thrombopénie, effet indésirable connu sous atézolizumab. Deux cas de Coagulation IntraVasculaire Disséminée (CIVD) d'apparition précoce à J3 et J14 d'une 1<sup>ère</sup> cure d'atézolizumab sont rapportés au cours de cette période. L'évolution est défavorable dans un cas (patient de 75 ans). Dans ces deux cas encore, une progression tumorale liée à une maladie évolutive ou à un retard de la mise en place de l'immunothérapie ne peut être exclue. Le délai particulièrement court entre la 1<sup>ère</sup> cure d'atézolizumab et la survenue de la CIVD pose ici encore question.

SOC « Affections gastro-intestinales » : Les effets indésirables (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées) sont décrits dans le RCP. Quant aux deux cas de syndrome subocclusif, ils surviennent dans un contexte de carcinose péritonéale ou d'altération de l'état général. Il n'y a pas de nouveau signal au cours de la période.

SOC « Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales » : Les pneumopathies interstitielles sont largement décrites sous anti PD-1. Elles surviennent dans un délai médian de 2,8 mois. Il s'agit de pneumonies grade I ou II dans 72% des cas d'évolution favorable sous corticothérapie (10).

Deux cas de majoration d'une dyspnée pré existante (dont 1 cas avec décès) sont rapportés chez des patients traités pour un carcinome urothélial métastatique pulmonaire. L'infiltrat immunitaire pourrait entraîner une inflammation péri tumorale et majorer ici une dyspnée pré existante.

Dans ce cadre, Champiat et al. (11) attirent l'attention des cliniciens sur l'identification des patients à risque de méningite carcinomateuse et de lymphangite pulmonaire avant l'initiation de l'immunothérapie.

SOC « Affections psychiatriques » : L'ensemble des symptômes psychiatriques décrits au cours de la période s'intègrent à des tableaux cliniques précis (contexte d'hyponatrémie et d'altération de l'état général (n=3), méningite carcinomateuse (n=1)). Il n'existe pas de signal nouveau concernant ce SOC sur la période.

SOC « Troubles du métabolisme et de la nutrition » : L'hyponatrémie est bien décrite sous atézolizumab. L'acidose métabolique avec hyperkaliémie appartient à un tableau clinique d'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle et l'hypo-albuminémie à celui d'une IR probablement glomérulaire. Il n'existe pas de signal nouveau concernant ce SOC sur la période.

SOC « Affections de la peau et des tissus mous » : La plupart des symptômes s'inscrivent dans des réactions à la perfusion, effet indésirable bien connu de l'atézolizumab.

SOC « Affections du système nerveux » : Les symptômes rapportés dans ce SOC ne mettent pas en évidence de signal particulier. A noter un cas de Syndrome d'Encéphalopathie Postérieure Réversible (PRES) chez une patiente traitée par poly chimiothérapie associant carboplatine, doxorubicinepégylée, bévacizumab et atézolizumab. Des cas de PRES syndrome sont rapportés sous ipilimumab, pembrolizumab et nivolumab.

SOC « Investigations » : Il n'a été identifié aucun signal nouveau concernant ce SOC sur la période.

SOC « Affections vasculaires » : Les effets indésirables vasculaires (hypotension (n=2), hypertension (n=1), bouffées vasomotrices (n=1) décrits pendant la période sont connus et correspondent à des tableaux cliniques de réactions à la perfusion (n=2), de PRES syndrome (n=1) et d'hyperthyroïdie (n=1).

SOC « Affections cardiaques » : Un cas de myocardite à J6 de la 1<sup>ère</sup> cure d'atézolizumab chez un patient traité pour un carcinome urothélial métastatique (sans signes de myosite associé) est décrit pendant la période. Ces cas sont à rapprocher des cas de myocardite sous anti PD1 (nivolumab, pembrolizumab).

SOC « Affections musculo-squelettiques et systémiques » : Les douleurs lombaires et faiblesses musculaires s'intègrent à des tableaux cliniques de réactions à la perfusion (n=2) ou d'altération de l'état général.

SOC « Affections endocriniennes » : Les cas de dysthyroïdie et d'insuffisance surrénalienne sont bien décrits sous immunothérapie.

SOC « Affections du système immunitaire » : Les réactions à la perfusion mentionnées au cours de cette période sont bien connues sous atézolizumab, anticorps monoclonal humanisé.

SOC « Infections et infestations » : Un cas d'infection urinaire à J5 de la 1<sup>ère</sup> perfusion d'atézolizumab est rapporté pendant la période. Il est à regretter l'absence de la mention de cet effet indésirable dans le RCP européen, mention figurant dans le RCP américain.

SOC « Tumeurs » : Un cas de majoration de l'atteinte métastatique et pulmonaire confirmée à l'imagerie à J14 d'une 1<sup>ère</sup> cure d'atézolizumab est décrit. Ce cas a déjà été discuté dans le SOC « Troubles généraux ».

## **8. Conclusion et perspectives**

Ce point est marqué par la survenue de 8 décès (25,6%) survenant majoritairement au cours de la 1<sup>ère</sup> intercure. Il est ici difficile de conclure quant à une maladie cancéreuse évolutive, à un retard de mise en place de l'immunothérapie ou encore à un phénomène d'hyper progression décrit dans la littérature. Le CRPV de Poitiers propose un suivi rapproché des cas de myocardite et d'insuffisance rénale sous atézolizumab associée à une revue de sécurité par le laboratoire.

Concernant les myocardites, ce signal a été identifié et cet effet va être ajouté au RCP de Tecentriq® très prochainement (estimation début 2018). Suite à la demande de variation pour l'ajout des myocardites dans le RCP, un commentaire a été envoyé au rapporteur par la DP1 pour clarifier les modalités de pris en charge des myocardites en section 4.8. Aucune action n'est donc nécessaire.

Concernant les hyper progressions tumorales, il a été décidé, en accord avec le CRPV de POITIERS, de réaliser une requête dans Eudravigilance et analyse par le CRPV de POITIERS sur les cas de décès et de progression de la maladie afin d'évaluer ce potentiel signal dans l'éventualité de faire un commentaire argumenté pour un prochain PSUR.

Concernant les insuffisances rénales, il a été constaté que les cas présentaient de nombreux facteurs de confusion qui rendent difficile l'évaluation de ce signal potentiel. Il a été décidé, en accord avec le CRPV de POITIERS, d'envoyer un commentaire au rapporteur de Tecentriq® en amont du PSUR afin d'attirer l'attention sur ces effets indésirables. Cependant aucune demande de modification du RCP/Plan de Gestion des Risques ne sera demandée.

Concernant le syndrome d'activation macrophagique observé rapporté sur la période, cet effet est déjà discuté pour d'autres immune checkpoint blockers (ajouté au RCP d'ipilimumab (Yervoy®) en novembre). Il a été décidé, en accord avec le CRPV de POITIERS, d'attendre le prochain PSUR afin de regarder si d'autres cas sont survenus, et faire un commentaire dans ce sens si besoin.

Il a été décidé de **proposer un suivi national de pharmacovigilance (enquête de pharmacovigilance)** pour atézolizumab lors d'un prochain CTPV, notamment face à ces signaux potentiels de pharmacovigilance et des cas inquiétants d'hyper progressions tumorales rapportées sur la période.

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

<b>Nom du dossier</b>	<b>Suivi national de PV de la spécialité Imnovid®</b>
Dossier Produit – Substance (Europe)	
Direction en charge du dossier	Direction ONCO
CRPV en charge du dossier	CRPV de Nice
<b>Références documentaires</b>	
Rapport du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV de Nice)	
<b>Suivi national de PV de la spécialité Imnovid®</b>	
<b>1- Introduction</b>	
<b>Nom commercial</b>	Imnovid®
<b>Voie d'administration</b>	Voie orale
<b>DCI</b>	pomalidomide
<b>Dosage(s)</b>	Gélule, 1mg, 2mg, 3mg, 4mg
<b>Classepharmacologique</b>	immunosuppresseur, autres immunosuppresseurs
<b>Indication(s)</b>	<u>Myélome multiple</u> : o en association avec la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs comportant le lénalidomide et le bortézomib, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement
<b>Condition de prescription et de délivrance (France)</b>	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang Délivrance hospitalière Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Plan de Prévention Grossesse
<b>Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)</b>	AMM européenne, procédure centralisée (rapporteur : UK, co-rapporteur : ES) (PRAC Rapporteur : UK)
<b>Titulaire d'AMM / Exploitant</b>	Celgene Europe Limited

<b>Date d'obtention de l'AMM (Europe)</b>	05/08/2013
<b>Date de commercialisation en France</b>	11/12/2013

Imnovid® est un immunosuppresseur qui a des propriétés anti-néoplasiques, antiangiogènes, pro-érythropoïétiques, et immunomodulatrices et est commercialisé en France depuis le 11 décembre 2013.

Il est indiqué dans le traitement du myélome multiple(MM) en rechute ou réfractaire après échec de 2 lignes de traitement et en progression tumorale. Le pomalidomide est soumis à un plan de gestion des risques (PGR) européen qui comprend notamment un programme de prévention des grossesses (PPG) incluant une information sur le caractère tératogène de la molécule et des mesures de risque visant à éviter toute grossesse.

En France, un suivi national de pharmacovigilance est instauré depuis sa commercialisation. Cette synthèse présente les données de pharmacovigilance concernant le pomalidomide depuis son AMM, du 9 octobre 2013 (commercialisation le 11 décembre 2013) au 31 mai 2017.

## 2- Méthode

Les données de pharmacovigilance évaluées sont issues d'une analyse de la littérature, des données du dernier rapport périodique de sécurité (PSUR) et du Plan de Gestion des Risques (PGR), des notifications enregistrées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) et des cas marquants, des notifications transmises par le Laboratoire Celgene (graves et non graves) entre le 11/12/2013 et le 31/05/2017. Les notifications « doublons » entre les cas de la BNPV et ceux du laboratoire ont été recherchées et retirées de l'évaluation.

## 3- Résultats et Discussion

Le nombre total de cas rapportés sur la période est de 730 (plus 438 sans lien avec le pomalidomide) dont 344 graves, totalisant 1 875 effets indésirables. L'âge moyen des patients concernés était de 67 ans avec un sex ratio à 1. Quatre-vingt-treize cas de décès sont retrouvés.

Le profil d'effets indésirables du pomalidomide (Imnovid®) qui ressort des données évaluées dans ce suivi national est globalement superposable aux informations déjà connues avec, pour l'essentiel :

- o Une toxicité hématologique qui est la toxicité principale, dose dépendante et dose cumulée dépendante, bien connue et décrite également, qui entraîne un risque d'infections parfois sévères également attendu. Une information récente sur le risque d'hépatite B a été diffusée mais aucun cas n'est rapporté dans ce suivi national.

- o 206 cas de cancers secondaires, essentiellement des hémopathies malignes. Bien que le lien de causalité entre ces cancers et le pomalidomide reste difficile à apprécier dans le suivi national, ce risque est à présent bien identifié et largement décrit dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et le PGR. A noter, l'absence de cas de syndrome de lyse tumorale rapporté dans ce suivi national.

- o Une toxicité neurologique, également bien décrite et rapportée, se manifestant par des neuropathies périphériques. Elles sont également dose dépendantes et dose cumulée dépendantes. Quelques cas d'Accident Vasculaire Cérébral sont également rapportés. La pathologie sous-jacente et la succession / association à des traitements neurotoxiques doit être prise en compte.

- o Une toxicité cardiaque et vasculaire avec de nombreux cas d'événements thromboemboliques artériels et veineux. Ces toxicités sont également bien rapportées et décrites. Il s'agit d'un effet de classe. Il est recommandé d'évaluer le risque et d'envisager un traitement thromboprophylactique veineux pour les patients.

- o Sur le plan respiratoire, mis à part de nombreuses infections, des cas d'embolies pulmonaires sont rapportés, attendus et bien décrits dans le RCP. A noter, un cas d'hémorragie alvéolaire, cet effet ayant fait l'objet d'un signal dans les données internationales qui a été infirmé.

- o Quelques cas de réactions cutanées et immunoallergiques sont rapportés. Il existe un risque de réaction croisée avec les autres « imids », qui se retrouve dans certaines observations du suivi national. Un cas de syndrome d'hypersensibilité de type DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) d'évolution fatale est rapporté ; une proposition d'information sur ce risque à ajouter dans le RCP est d'ailleurs en cours d'évaluation. Pas d'autre cas pertinent identifié.
- o Plusieurs cas d'insuffisances rénales sont identifiés mais ce risque est également bien décrit.
- o De nombreux effets indésirables digestifs pouvant parfois être attribuables à des infections intercurrentes. Sont également rapportés 11 cas de colites ischémiques et un cas d'infarctus intestinal ; bien que des facteurs confondants soient retrouvés, le lien avec pomalidomide ne peut être exclu et il est demandé une analyse des données internationales cumulées
- o L'ensemble des autres classes organes évaluées ne retrouve pas de signal dans ce suivi national
- o Pas de cas de grossesse rapporté dans le suivi national ni dans les données mondiales

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

Le profil de tolérance de Imnovid® est bien connu et les risques majeurs déjà précisés dans son RCP. L'analyse de l'ensemble des effets indésirables sur la période étudiée correspond à ce qui est déjà connu pour le pomalidomide, et n'a pas identifié de signal majeur de pharmacovigilance. Le DRESS est un signal en cours d'évaluation. Plusieurs cas de colites ischémiques sont identifiés, dont le lien avec le traitement peut être soulevé; il est proposé de vérifier les données mondiales cumulées pour cette éventuelle toxicité et de proposer l'ajout d'une information dans le RCP. Il n'y a pas eu de cas de grossesse rapporté dans ce suivi national ni au niveau mondial.

Cette spécialité continue d'être suivie et surveillée au niveau européen. A l'issue de l'ensemble de ces informations et en l'absence de nouveau signal majeur, il est proposé de fermer ce suivi national.

#### **5- – Discussion du Comité technique de pharmacovigilance**

Suite à la présentation des résultats du suivi national de pharmacovigilance de pomalidomide par le CRPV, le CTPV a voté à l'unanimité la proposition du CRPV rapporteur visant à clôturer ce suivi national de pharmacovigilance, au vu de l'absence de nouveau signal de pharmacovigilance suite à cette analyse cumulative nationale.

Les données du prochain PSUR concernant le risque de colite ischémique seront revues conjointement avec le CRPV rapporteur, et un commentaire sera remonté le cas échéant.

#### **6- – Conclusions du Comité technique de pharmacovigilance**

Suite à la présentation des résultats du suivi national de pharmacovigilance de pomalidomide, le CTPV a conclu à l'unanimité à l'arrêt du suivi national de pharmacovigilance. La clôture de ce suivi national de pharmacovigilance n'empêche pas la poursuite de la surveillance de ce médicament dans le cadre de la pharmacovigilance classique basée sur la notification spontanée

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

<b>Nom du dossier</b>	<b>Plan d'action relatif à l'obligation vaccinale en 2018</b>
Direction en charge du dossier	Direction de la surveillance et INFHEP
<b>Plan d'action relatif à l'obligation vaccinale en 2018</b>	

Dans le cadre de la loi qui rend obligatoire 11 valences vaccinales avant l'âge de deux ans pour les enfants nés à partir du 1er janvier 2018, l'ANSM a pour rôle d'assurer la mise en œuvre de la décision gouvernementale relevant de ses missions. Ces missions sont principalement l'évaluation et la surveillance de la balance bénéfiques/risques des vaccins, le contrôle et la libération des lots de vaccins avant leur mise sur le marché ; la gestion des ruptures de stocks et tensions d'approvisionnement.

Dans ce contexte, la Direction générale de l'ANSM a demandé à constituer un groupe de travail interne afin de préparer les éléments de réponse permettant d'accompagner le déploiement des obligations vaccinales pour l'ensemble de ses composantes, en prenant en compte le contexte sociétal.

Ce groupe est composé de représentants des différentes directions concernées par le programme vaccinal.

Un plan a été élaboré au sein de ce groupe de travail. Les actions et leurs échéances ont été regroupées en quatre grandes catégories et certaines d'entre elles en partie réalisées :

- Disponibilité des produits pilotée par la Direction de la surveillance (disponibilité des vaccins de l'obligation vaccinale, outils permettant d'anticiper et détecter les ruptures, évaluation des plans de gestion des pénuries, éléments de langage en cas de pénurie)
- Adjuvants (élaboration d'éléments de langage et documents de communication pour le site vaccination info-service sur l'état des connaissances)
- Communication (organiser la communication en privilégiant le relai par le site vaccination info-service, mettre à jour le dossier vaccins du site ANSM et revoir son architecture pour une meilleure visibilité auprès des professionnels de santé et du grand public, élaborer des éléments de langage sur les questions attendues des médias et du grand public)
- Mise en place d'une surveillance renforcée des effets indésirables des vaccins.

Par ailleurs, l'ANSM souhaite mettre en place un suivi national de pharmacovigilance pour chaque vaccin concerné pour cette obligation, tel que décrit ci-dessous :

- Un suivi macroscopique afin de détecter les nouveaux signaux, basés notamment sur la détection automatisée effectuée sur la base nationale de pharmacovigilance
- Un suivi spécifique ciblé sur des effets indésirables d'intérêts pour chacun des groupes de vaccins tels que définis ci-dessous :
  - o Vaccin polysidique pneumococcique conjugué (Prevenar13®) et Vaccins contre le méningocoque C (Menjugate Kit®, Neisvac®)
  - o Vaccins ROR (Priorix®, M-M-RVaxPro®)
  - o Vaccins contenant la valence coquelucheuse (Infanrix Hexa®, Tetravac®, InfanrixQuinta®, Pentavac®, Infanrix Hexa®, Hexyon®)
  - o Pour les vaccins combinés contenant la valence hépatite B (Infanrix Hexa®, Hexyon®) ou monovalents hépatite B (Engerix B®, HBVaxPro®)
  - o Tous les vaccins contenant un adjuvant aluminique (tous les vaccins sauf les vaccins ROR)

Un appel à candidature sera prochainement envoyé à l'ensemble des CRPV. Un modèle de rapport sera envoyé en parallèle aux CRPV concernés.

<b>Nom du dossier</b>	<b>Point d'information BPPV Changement de process cas marquants Bilan Indicateurs CRPV</b>
Direction en charge du dossier	Direction de la surveillance
<b>Point d'information BPPV Changement de process cas marquants</b>	



## Projet d'évolution des processus

CTPV du 14 novembre 2017



## CTPV du 14 novembre 2017 Bilan Indicateurs 2016

Direction de la surveillance

Nom du dossier	Tour de table des cas marquants
Direction en charge du dossier	Direction de la surveillance
<b>Synthèse des avis émis par le comité technique de pharmacovigilance</b>	
<p>- Effets indésirables graves liés un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) lors d'un traitement par fluoropyrimidine (5-fluorouracile ou capécitabine) : des modifications des AMM à la demande de l'agence européenne du médicament seront effectives d'ici fin 2018. Etant donné le délai, l'ANSM s'est rapprochée de ses partenaires institutionnels pour envisager un plan d'actions commun et coordonné quant à cette problématique, notamment sur la diffusion de recommandations dans l'attente des recommandations nationales qui seront élaborées à l'issue du PHRC FUSafe et sur la mise à disposition de l'antidote Vistogard® en Europe.</p> <p>- Brûlures sévères lors de l'utilisation d'un bistouri électrique après antiseptie de la peau avec un antiseptique alcoolique : une actualisation du point d'information du 19/03/2012 sera diffusée visant à rappeler en particulier la nature inflammable de ces substances et l'importance du temps de séchage complet du produit avant la mise en marche du bistouri.</p> <p>- Atteinte hépatique sévère sous Esmya® (ulipristal acétate) nécessitant une transplantation hépatique identifiée secondairement comme le doublon d'un cas déclaré aussi au laboratoire et déjà pris en compte dans le cadre du signal européen envoyé par la France le 25.09.2017 à la suite du premier cas marquant (CTPV du 12.09.2017). Évaluation attendue pour le PRAC de Novembre.</p> <p>- Risque d'encéphalopathie sous céfépime : un courrier sera adressé aux professionnels de santé pour rappeler le risque de réactions graves lors du non-respect des posologies recommandées, notamment en cas de d'insuffisance rénale, ainsi que la possibilité de mesurer les concentrations plasmatiques.</p>	

**Date et signature du président du comité technique de pharmacovigilance :**

Le