

Compte rendu de séance

CT012016013
 19/01/2016
 Direction de la Surveillance
 Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance
 Dr. Patrick Maison

Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012016013

Séance du mardi 19 janvier 2016 de 09h30 à 17h30 en salles 1, 2 & 3 et A012

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Kamel MASMOUDI	Membre	X	
Pascale LAINE-CESSAC	Membre	X	
Siamak DAVANI	Membre	X	
Antoine PARIENTE	Membre	X	
Dominique KOWALSKI	Membre	X	
Sophie FEDRIZZI	Suppléante	X	
Marie ZENUT	Membre	X	
Catherine SGRO	Membre/Suppléante du président	X	
Michel MALLARET	Membre	X	
Sophie GAUTIER	Suppléante	X	
Marie-Laure LAROCHE	Membre	X	
Aurore GOURAUD	Suppléante	X	
Anne DEFAULT	Suppléante	X	
Dominique HILLAIRES-BUYS	Membre	X	
Nadine PETITPAIN	Suppléante	X	
Gwenaëlle VEYRAC	Suppléante	X	
Fanny ROCHER	Suppléante	X	
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre	X	
Thierry TRENQUE	Membre	X	
Elisabeth POLARD	Suppléante	X	
Nathalie GUILLEMANT-MASSY	Membre	X	
Claire GUY	Suppléante	X	
Martine TEBACHER-ALT	Membre	X	
Jean-Louis MONTASTRUC	Membre	X	
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	X	
Frédérique BEAU-SALINAS	Suppléant	X (matin)	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Laure THOMAS	Suppléant	X	
Agnès LILLO LE LOUET	Membre	X (après midi)	
Virginie FULDA	Suppléante	X	
Pirayah DUFOUR-LAMARTINIE	Membre	X	
Sixtine GINISTY	Suppléante	X	
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Membre	X	
Michel BIOUR	Membre	X (après midi)	
Joëlle MICHOT	Suppléante	X (matin)	
Françoise BAVOUX	Membre	X	
Laurent CHOUCHANA	CRPV invité	X	
Aurélie GRANDVUILLEMIN	CRPV invité	X	
Sylviane HOROWICZ	CRPV Invité	X	
Siguine PLAISANT	Interne CRV	X	
Thomas BERBAIN	Interne CRV	X	

Nom des participants		Statut	Présent	Absent /excusé
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE				
Patrick MAISON	Directeur		X	
Céline MOUNIER	Directeur adjoint		X	
Marie-Laure VEYRIES	Référent Information scientifique		X	
Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance				
Florence CARDONA-GIORDANO	Chef de Pôle		X	
Arnaud BATZ	Evaluateur		X	
Christelle DESITTER	Coordonnateur des réseaux de vigilance		X	
Bich-Hang PHAM	Evaluateur		X	
Béatrice POROKHOV	Evaluateur		X	
Emilie VITTAZ	Coordonnateur des réseaux de vigilance		X	
Thibault DE WITASSE-THEZY	Interne		X	
Marion LASSALLE	Interne		X	
Céline LE GALLUDEC	Interne		X	
Pôle Plateforme de réception et d'orientation des signaux				
Irène BIDAULT	Evaluateur		X	
Sylvie LEREBOURS	Evaluateur		X	
Julia PORTEBOIS	Evaluateur		X	
Elodie SOLE	Evaluateur		X	X
Maud ROBIN	Stagiaire		X	
DIRECTION SCIENTIFIQUE ET DE LA STRATEGIE EUROPEENNE				
Pôle coordination européenne et internationale				
Isabelle ROBINE	Chargé de mission au PRAC		X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, NEPHROLOGIE				
Produits en Hématologie, Immunologie, Néphrologie				
Pascale WECHSLER	Evaluateur		X	
Produits en Oncologie, Radiopharmaceutique				
Liora BRUNEL	Evaluateur		X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE				
Produits Cardiovasculaire, Thrombose, Métabolisme				
Mouna ABANE	Evaluateur		X	
Françoise GOEBEL	Evaluateur		X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS				
Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie				
Catherine DEGUINES	Chef d'équipe Produits		X	
Laura ANDREOLI	Evaluateur		X	

Nom des participants			
ANSM	Statut	Présent	Absent /excusé
Carine CONDY	Evaluateur	X	
Mélanie LEPLAY	Evaluateur	X	
Marie PAREL	Evaluateur	X	
Produits Antalgie, Rhumatologie, Pneumologie, ORL, Stomatologie et Ophtalmologie			
Souad FAIDI	Evaluateur	X	
Marie-Caroline PESQUIDOUS	Evaluateur	X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES			
Caroline SEMAILLE	Directeur	X	
Produits en Maladies Infectieuses			
Sophie CHOULIKA	Evaluateur	X	
Aurélié VITORES	Evaluateur	X	
Perrine ROBIN	Evaluateur	X	
Pierre NGUYEN	Evaluateur	X	
Pierre NET	Stagiaire	X	
Produits en Dermatologie, hépato-gastroentérologie et Maladies métaboliques rares			
Nathalie DUMARCET	Chef d'équipe Produits	X	
Violaine VERMILLARD	Evaluateur	X	
DIRECTION DES THERAPIES INNOVANTES, DES PRODUITS ISSUS DU CORPS HUMAIN ET DES VACCINS			
Vaccins, Médicaments dérivés du sang			
Alexis JACQUET	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 mardi 19 janvier 2016.

Sujets abordés		Avis EU nécessaire avant publication
<u>1. Introduction</u>		
Adoption du compte-rendu du 15 décembre 2015 - CT012015113	Pour adoption	
<u>2. Dossiers Produits – Substances (National)</u>		
2.1 Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité COLOKIT®	Pour avis	
2.2 Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité VALDOXAN®	Pour avis	
2.3 Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité AUBAGIO®		Non
<u>3. Tour de Table</u>		
<u>Questions diverses</u> :		
- Questions diverses : NITROFURANTOINE	Pour information	
Tour de table des cas marquants et de la littérature	Pour discussion	

Déroulement de la séance

Nom du dossier	Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité COLOKIT®
Direction en charge du dossier	Direction INFHEP
CRPV en charge du dossier	CRPV de Tours

Références documentaires

Rapports et présentations du CRPV de Tours

Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité COLOKIT®

Nom commercial	COLOKIT®, comprimé
DCI	Phosphate monosodique monohydraté et phosphate disodique anhydre
Excipients(s) à effet notoire	Macrogol
Forme pharmaceutique	Comprimé
Classe pharmacologique	Laxatif osmotique (code ATC: A06AD)
Procédure d'enregistrement	Nationale
Date d'obtention de l'AMM	18/03/2010
Date de commercialisation en France	15/09/2010
Titulaire de l'AMM	Laboratoires Mayoly-Spindler
Avis de la transparence	Service médical rendu : important Amélioration du service médical rendu : V

1- Introduction

La spécialité Colokit®, comprimé, est un laxatif osmotique contenant du phosphate monosodique monohydraté et du phosphate disodique anhydre. Elle est indiquée chez l'adulte en lavage colique avant chirurgie ou explorations endoscopiques ou radiologiques coliques.

Un suivi national a été confié au CRPV de Tours le 16 décembre 2010. Une première présentation des données de pharmacovigilance portant sur 27 mois du suivi national de Colokit® a été effectuée le 18 mars 2013. Cette première partie du suivi avait permis d'identifier 3 types d'effets indésirables particuliers: les gastrites, ulcérations gastriques et colites ; les hyponatrémies sévères compliquées de troubles neurologiques ; et les réactions aiguës d'hypersensibilité possiblement secondaires à la présence de macrogol. La poursuite du suivi national a été décidée, axée en particulier sur les troubles métaboliques symptomatiques, les troubles du rythme et les colites avec des lésions différentes des lésions aphtoïdes déjà mentionnées dans le RCP.

Le CRPV de Tours a présenté le deuxième bilan de pharmacovigilance portant sur 35 mois.

2- Méthode

Le suivi a consisté à analyser tous les cas d'effets indésirables graves et non graves pour lesquels Colokit® était imputé suspect et saisis dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) entre le 01/01/2013 et le 30/11/2015. Les cas graves (fiches CIOIMS) et non graves (line-listing) déclarés à la firme pendant cette période ont également été analysés.

3- Résultats

- **Données d'exposition en France**

Sur la période considérée (entre janvier 2013 et novembre 2015), 293 561 flacons de 32 comprimés de Colokit® ont été vendus par le laboratoire (293 561 patients traités). L'incidence des effets indésirables (EI) a été évaluée en rapportant le nombre d'EI à ces chiffres de vente.

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

Sur les 46 observations d'effets indésirables (EI) déclarées, 27 sont graves (59%) et 19 non graves (41%).

Les EI graves les plus fréquemment rapportés sont les effets métaboliques (n=8 ; 30 % des EI graves) et gastro-intestinaux (n=6 ; 23%) suivent ensuite les effets rénaux (n=3 ; 11%), allergiques (n=3 ; 11%), généraux (n=3 ; 11%), cardiaques (n=2 ; 7%) et neurologiques (n=2 ; 7%). L'évolution est favorable 19 fois, inconnue 3 fois, fatale 3 fois, un patient n'est pas rétabli, et un autre a des séquelles. Les EI non graves sont majoritairement gastro-intestinaux (n=8 ; 42% des EI non graves), viennent ensuite les effets allergiques (n=4 ; 21%), métaboliques (n=3 ; 16%), généraux (n=2 ; 11%), rénaux (n=1 ; 5%) et neurologiques (n=1 ; 5%). L'évolution est favorable 12 fois et inconnue 7 fois.

Les EI graves sont globalement du même type et leur incidence est à peu près identique à ceux du 1^{er} bilan de pharmacovigilance (9,2 [6,1 – 13,1] EI /100 000 patients en 2^{ème} période versus 15,9 [11,3 – 21,4] en 1^{ère} période).

Les effets métaboliques sont des troubles électrolytiques (hypokaliémie, hyponatrémie, hypo ou hypercalcémie, hyperphosphatémie), de forte intensité et souvent symptomatiques (asthénie, hypotension, confusion, convulsions).

Parmi les effets gastro-intestinaux, les effets recto-coliques graves incluent 2 péritonites fécales malgré une stomie protectrice après chirurgie de néoplasie rectale, 1 iléite et 1 colite ischémique. Dans ces 2 derniers cas, la coloscopie était prescrite pour des douleurs abdominales et une autre étiologie ne peut être éliminée. Les effets œsogastriques graves incluent 1 gastrite hémorragique ayant pu être favorisée par l'intervalle court entre 2 prises de comprimés de Colokit® et 1 hématomèse massive fatale à distance (3 jours) de la prise de Colokit®.

Les troubles cardiaques sont, comme dans le 1^{er} rapport, des fibrillations auriculaires possiblement favorisées par l'hypervolémie.

Les effets rénaux incluent 3 cas graves d'insuffisance rénale aigüe sévère dont une néphropathie aux phosphates chez des patientes avec facteurs de risque, ainsi qu'un cas non grave de rétention urinaire.

Les manifestations allergiques (choc anaphylactique, œdème de Quincke, urticaire) confortent les données du 1^{er} rapport, qui avaient permis de préciser le rôle possible du macrogol, excipient de Colokit®.

Les effets généraux incluent 2 morts subites, une syncope, et 2 malaises. Les morts subites concernent 2 patients retrouvés décédés à leur domicile respectivement 5 heures et 24 heures après le début de la prise de Colokit®. Dans ces 2 cas, il n'y a pas eu d'exploration complémentaire, l'absence de cause des décès ne permet aucune conclusion.

- **Autres données**

La place du phosphate de sodium dans les préparations coliques a été précisée dans les recommandations émises par la société européenne de gastroentérologie pour la préparation colique à la coloscopie. L'utilisation de polyéthylène glycol est préconisée en 1^{ère} intention. Il y a une mise en garde sur l'utilisation du phosphate de sodium en raison de ses problèmes de tolérance, avec la recommandation de ne l'utiliser qu'en 2^{ème} intention et chez des patients à faible risque d'effets indésirables (Hassan, 2013).

4- Conclusion et propositions du Rapporteur

Le suivi national de Colokit® porte, à présent, sur plus de 5 ans. Les données de ce second rapport confirment tous les EI mis en évidence dans le 1^{er} rapport.

Certains effets indésirables avaient été ciblés par le CTPV comme nécessitant un suivi particulier : troubles métaboliques, troubles du rythme et colites. Seules les colites restent à préciser.

Les effets indésirables rénaux sont listés mais apparaissent graves et potentiellement évitables dans ce 2^{ème} rapport. Une information des professionnels de santé rappelant les principaux effets indésirables de Colokit®, en particulier le risque rénal et les mises en garde, semble nécessaire.

La poursuite du suivi national pourra être axée sur les atteintes rénales et les colites.

5- Discussion et conclusion du Comité technique de Pharmacovigilance

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

Le CTPV considère que même si Colokit® est actuellement la seule spécialité faisant l'objet d'un suivi national de Pharmacovigilance, il existe des préoccupations quant au profil de sécurité d'emploi de l'ensemble de la classe des préparations coliques et particulièrement celles à base de phosphate (tels que troubles électrolytiques sévères, insuffisance rénale et néphrocalcinose, notamment en cas de non-respect des indications et précautions d'emploi).

A cet égard, le CRPV de Dijon a informé le CTPV de son travail en cours à partir des données de la BNPV sur la toxicité rénale et sur les troubles électrolytiques des préparations coliques suite à la survenue de 2 cas d'insuffisance rénale aiguë après administration de préparations coliques utilisées en traitement d'une constipation.

Il est cependant à noter qu'un mésusage sur l'indication n'est pas mis en évidence dans le cadre de ce suivi pour Colokit®.

Le CTPV propose l'ouverture d'une enquête de pharmacovigilance sur le profil général de sécurité de l'ensemble des préparations coliques.

Le CTPV a acté que les CRPV de Tours, Dijon et Toulouse seront co-responsables de cette enquête.

Le CTPV considère nécessaire de réfléchir à une communication globale sur le bon usage et les risques de l'ensemble des préparations coliques. Ce point sera discuté avec le service communication de l'ANSM (possibilité de contacter la HAS, la société française de gastro-entérologie,...).

Le suivi national de Colokit® est poursuivi et sera axé sur les atteintes rénales et les colites.

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

Nom du dossier	Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité VALDOXAN®
Direction en charge du dossier	Direction NEURHO
CRPV en charge du dossier	CRPV de Dijon

Références documentaires

Rapports et présentations du CRPV de Dijon

Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité VALDOXAN®

Nom commercial	Valdoxan®
DCI	Agomélatine
Formes pharmaceutiques	Comprimé pelliculé 25 mg
Classe pharmacologique	Autres antidépresseurs
Procédure d'enregistrement	Centralisée (Rapporteur : Norvège / Co-rapporteur : Suède)
Date d'obtention de l'AMM	19 février 2009
Date de commercialisation en France	28 mai 2010
Titulaire de l'AMM	Laboratoire Servier
Avis de la transparence	SMR faible ASMR V

1-Introduction

Valdoxan® a obtenu une AMM européenne (procédure centralisée) le 19 février 2009 et a été commercialisé en France le 28 mai 2010. Il est indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte. Il fait l'objet d'un plan de gestion de risques (PGR) européen. Le principal risque identifié est la toxicité hépatique. Les risques potentiels sont les réactions cutanées et les comportements suicidaires.

Dans le prolongement du PGR européen, l'ANSM a mis en place un suivi national de pharmacovigilance en juin 2009 dont le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Bourgogne est en charge.

2-Méthodes

L'analyse a été faite à partir :

- des cas graves enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance entre le 02/05/2014 et le 01/05/2015,
- des cas graves français notifiés au Laboratoire Servier entre le 02/05/2014 et le 01/05/2015. De plus, dans le cadre de la présentation au Comité technique de pharmacovigilance (CTPV) les données présentées ont été actualisées jusqu'au 15/12/2015.

3-Résultats et discussion

Au total, à la date du 01/05/2015, 50 cas graves ont été analysés, répartis comme suit :

	EI graves hépatiques	EI graves suicidaires	EI graves cutanés	Autres EI graves	TOTAL
Laboratoire	20	10	2	9	41 (82%)
CRPV	1	1	1	6	9 (18%)
TOTAL	21 (42%)	11 (22%)	3 (6%)	15 (30%)	50

Depuis le début du suivi, 412 cas graves français ont été analysés dans le cadre du suivi national de pharmacovigilance. Le nombre de cas graves notifiés en France a diminué de moitié par rapport au rapport précédent couvrant une période d'une durée similaire (rapport n°3 : 102 cas graves dans sur une période de 13 mois vs 50 cas graves dans le rapport n°4 couvrant une période de 12 mois). La baisse des notifications concerne surtout les effets suicidaires (-50%) et les effets hépatiques (-27%). La répartition des cas, demeure cependant comparable aux rapports précédents avec une prédominance des effets hépatiques attendus, faisant l'objet de mesures de minimisation des risques récurrentes.

Affections hépatiques

Jusqu'au 15/12/2015, 35 cas d'atteinte hépatique ont été analysés. Parmi ces cas, aucun nouveau cas sévère pertinent d'atteinte hépatique liée à l'agomélatine, aucun cas de décès ou ayant entraîné la mise en jeu du pronostic vital n'a été rapporté. A noter toutefois, un cas de cytolyse hépatique majeure (ASAT > 1000 UI/L) associée à un ictère, de la fièvre et des douleurs de l'hypochondre droit observé chez un patient traité depuis 4 jours par agomélatine. L'évolution a été rapidement favorable à l'arrêt du traitement. Quatre notifications concernaient des patients ayant une consommation excessive d'alcool et 1 cas, un patient de 92 ans, populations pour lesquelles l'agomélatine ne doit pas être utilisée.

De plus, parmi les cas notifiés entre le 01/05/2015 et le 15/12/2015 figure un cas d'hépatite ictérique avec biopsie en faveur d'une cause médicamenteuse survenu après 4 mois de traitement.

Ces nouvelles données ne modifient pas les conclusions des précédents rapports, l'hépatotoxicité constitue un risque avéré de l'agomélatine et demeure sous étroite surveillance.

Affections suicidaires

Les effets suicidaires représentent environ 22% des cas graves rapportés, ce qui correspond à la proportion des rapports précédents (21% pour le 3^{ème} rapport, 17% pour le 2nd rapport et 24% pour le 1^{er} rapport). Durant la période couverte par ce rapport, 3 cas de suicide ont été déclarés chez des patients traités par agomélatine.

Affections cutanées

Les EI cutanés représentent 6% des cas graves rapportés (2 cas d'œdème de la face et 1 cas d'éruption morbilliforme associés à des facteurs confondants ou à une chronologie douteuse). Suite à l'évaluation des résultats d'une étude observationnelle européenne de sécurité en pratique médicale courante (8453 patients, 6 pays), il a été conclu que les affections cutanées ne constituent plus un risque important potentiel du PGR.

Autres

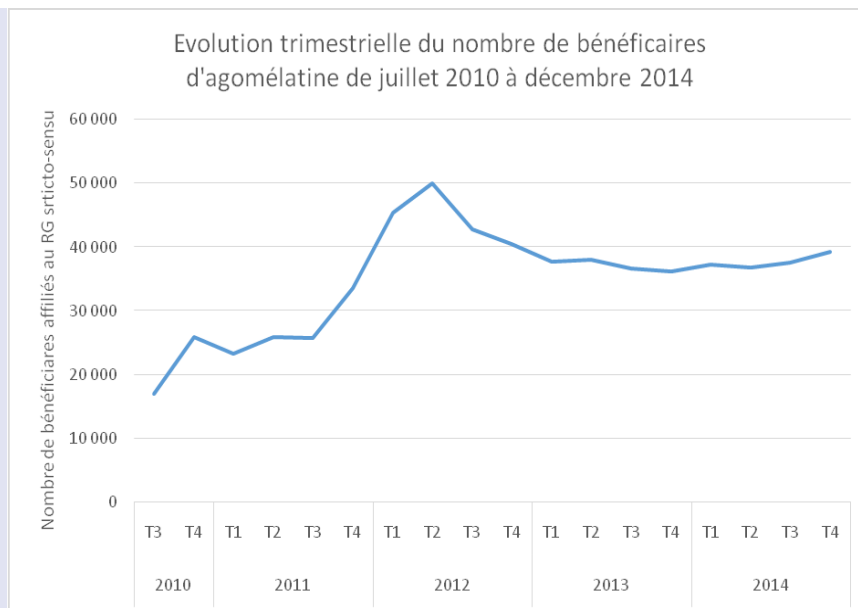
Les effets indésirables graves psychiatriques et neurologiques restent les plus représentés parmi les toxicités non ciblées dans le PGR.

Lors du précédent rapport, deux effets avaient été plus particulièrement ciblés : l'hyponatrémie et l'effet épileptogène. Aucun cas n'a été notifié en France au cours de la période couverte par ce rapport.

• Données d'utilisation (données de remboursement EGB)

EGB = échantillon au 1/97^e, représentatif des bénéficiaires de l'Assurance Maladie (hors sections locales mutualistes)

L'évolution de la consommation d'agomélatine chez les sujets affiliés au régime général de l'Assurance Maladie de 2010 à 2014 est la suivante :



4-Conclusions du rapporteur

Les données au 01/05/2014 analysées dans ce 4^{ème} rapport du suivi national, complétées des données jusqu'au 15/12/2015 pour la présentation en comité technique n'ont pas mis en évidence de nouvelles données de sécurité modifiant le profil d'effet indésirable de Valdoxan[®]. Une prédominance des effets hépatiques est toujours retrouvée.

Aucune nouvelle donnée ne permet de confirmer la pertinence de suivre en France les effets ciblés dans le précédent rapport (hyponatrémie et effet épileptogène).

Propositions du CRPV Rapporteur :

Poursuite du suivi des effets indésirables graves

5-Discussion et conclusion du Comité Technique

La discussion du CTPV a essentiellement porté sur la toxicité hépatique de Valdoxan[®]. Il a été souligné que les déclarations de cas d'atteintes hépatiques perduraient et ce malgré la mise en place de nombreuses mesures de minimisation des risques (renforcement du RCP, guide et lettres d'information destinés aux professionnels de santé, livret patient). De plus, 17% des cas d'atteintes hépatiques rapportés dans le dernier rapport périodique de sécurité européen (PSUR) correspondaient à des cas sévères.

En outre, il a été rappelé que la Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) a récemment revu le niveau du service médical rendu (SMR) de cette spécialité (SMR faible) et considère que Valdoxan[®] n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique. Compte-tenu des données disponibles, la Commission a considéré que, dans l'indication de l'AMM, Valdoxan[®] représente une option thérapeutique de deuxième intention.

Par conséquent, le CTPV s'interroge sur le rapport bénéfice/risque de Valdoxan[®] considérant que le risque hépatotoxique identifié dès le début de la commercialisation et du suivi, persiste, avec la survenue en France notamment, d'un cas grave supplémentaire d'hépatite. De plus, les membres du CTPV s'associent aux interrogations sur le bénéfice émises par d'autres instances telles que la Commission de Transparence de la HAS, qui a récemment diminué le niveau du SMR et de l'ASMR de Valdoxan[®].

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

Nom du dossier	Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité AUBAGIO®
Direction en charge du dossier	Direction NEURHO
CRPV en charge du dossier	CRPV de Rennes

Références documentaires

Rapports et présentations du CRPV de Rennes

Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité AUBAGIO®

Nom commercial	Aubagio®
DCI	Térlflunomide
Forme pharmaceutique	Comprimé pelliculé à 14 mg
Classe pharmacologique	Antinéoplasiques et immunomodulateurs, code ATC : L04AA31
Procédure d'enregistrement	EMA/H/C/2514
Date d'AMM	26 août 2013
Date de commercialisation	Septembre 2014 (en France)
Titulaire de l'AMM	Sanofi Aventis groupe / Genzyme
Indication	Traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques de forme rémittente récurrente (SEP-RR)

1-Introduction

Aubagio® (térlflunomide) a obtenu une AMM européenne en août 2013 selon une procédure centralisée dans le traitement des patients ayant une SEP-RR. Ce nouveau traitement par voie orale sous forme de comprimés possède des propriétés immuno modulatrices et anti-inflammatoires. Il s'agit du métabolite actif du léflunomide (Arava®), spécialité indiquée dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du rhumatisme psoriasique depuis 1999. La commercialisation d'Aubagio® s'accompagne d'un plan de gestion des risques (PGR) et d'un suivi national de pharmacovigilance. Il est à noter que le PGR du térlflunomide prend en compte les risques importants identifiés et potentiels du léflunomide.

Ce premier rapport présente le profil de tolérance connu pour ce médicament, ainsi que les données disponibles depuis le début du suivi national de pharmacovigilance mis en place en Octobre 2014.

2-Méthode

Les données de pharmacovigilance évaluées sont issues d'une analyse de la littérature, des données de l'évaluation européenne du PSUR couvrant la période 13 septembre 2014 - 12 mars 2015 et du PBRER couvrant la période 12 mars 2015 - 12 septembre 2015 pour le térlflunomide, des notifications enregistrées dans la BNPV jusqu'au 15 décembre 2015, des notifications transmises par le laboratoire (graves et non graves) du 6 octobre 2014 au 30 novembre 2015. Les notifications « doublons » entre les cas des CRPV et ceux du laboratoire ont été recherchées.

3-Résultats

Sur la période de suivi, 99 cas graves, 309 cas non graves et 2 cas de gravité inconnue sont rapportés au laboratoire et 25 cas graves et 66 cas non graves sont rapportés dans la BNPV.

Le profil de tolérance du térlflunomide qui ressort des données de ce suivi national est globalement superposable aux informations déjà connues:

- troubles gastro-intestinaux prépondérants : diarrhées, douleurs abdominales et nausées.
- affections de la peau : chutes ou texture anormale des cheveux et éruptions cutanées. Le cas de syndrome de Lyell identifié dans la BNPV a déjà conduit le PRAC à modifier le RCP d'Aubagio®. A noter 3 cas d'eczéma ainsi que des observations de psoriasis ou d'exacerbation de psoriasis, avec une évolution favorable à l'arrêt du térlflunomide
- Au niveau du system organe class (SOC) « système nerveux », à noter des cas de syndrome du canal carpien (demande de revue faite dans le rapport du dernier PSUR)
- Au niveau du SOC « investigations », sont retrouvées des augmentations des ALAT, des pertes de poids et des hypertensions artérielles
- Aucune infection opportuniste n'est identifiée, en particulier aucun cas de LEMP.
- Aucune pneumopathie interstitielle n'est retrouvée

Il faut noter la survenue d'atteintes hépatiques cliniques et biologiques dont 5 cas d'hépatites cytolytiques graves et 2 cas de lithiase biliaire.

Concernant les effets indésirables particulièrement suivis pour le léflunomide, il est à souligner qu'un cas de colite a été rapporté avec le tériflunomide, de même que 2 cas d'hyperthyroïdie et deux cas de dépression.

En revanche, ce suivi ne permet pas d'évoquer le risque d'HTAP, de PRES ou de rhabdomyolyse. De même, aucun cas de diabète ou hyperglycémie n'a été identifié dans ce suivi.

Huit cas de grossesse exposée au tériflunomide sont retrouvés dans ce suivi : 2 IVG, 1 perte de vue, 1 enfant porteur d'une ventriculomégalie cérébrale mineure pour une période d'exposition au tériflunomide non connue et 4 grossesses en cours (issues en attente). Les données de la littérature concernant la grossesse ne semblent pas inquiétantes, en termes de nombre de cas, d'issues et de prise en charge des femmes exposées.

4-Conclusion du rapporteur

Ce suivi national à un an des données de sécurité d'Aubagio® (tériflunomide) ne permet pas de valider de nouveaux signaux de sécurité. Néanmoins, les données sur les atteintes hépatiques permettent de proposer que celles-ci apparaissent plus clairement au niveau de la rubrique 4.8 du RCP dans le SOC « affections hépatobiliaires », d'autant que ce risque est clairement libellé avec le léflunomide. Actuellement dans le RCP d'Aubagio®, seule la mention d'élévation des transaminases figure dans le SOC « investigations », accompagnée d'une recommandation de suivi des transaminases avant et pendant le traitement détaillée dans la section 4.4. Or, ce suivi national de pharmacovigilance permet de retenir au moins 5 observations d'atteinte hépatique grave à type de cytololyse. De plus, des cas codés dans le SOC « affections hépatobiliaires » sont retrouvés dans les bases Eudravigilance et Vigilyze

La poursuite du suivi national d'Aubagio® est nécessaire afin d'enrichir les données de sécurité concernant une molécule utilisée au long cours dans une pathologie chronique. En plus des EI suivis par le rapporteur européen, le CRPV propose d'ajouter un suivi ciblé des lithiases biliaires, des eczémas et des psoriasis (*de novo* ou exacerbation).

Dans le cadre de ce suivi national, le rapporteur propose de demander au laboratoire une revue cumulative des cas rapportés d'atteinte hépatique biologique et clinique, revue portant sur les données françaises, mais également internationales. Une attention particulière devra être portée sur la documentation des cas (antécédents, facteurs de risque, médicaments associés, etc...).

Dans un second temps, le rapporteur propose de solliciter un expert hépatologue pour analyser les observations d'atteinte hépatique biologique et clinique, pour permettre d'argumenter si besoin un signal au niveau européen avant janvier 2017 (date du prochain rapport européen).

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. Le Comité technique a approuvé à l'unanimité les propositions du rapporteur d'une analyse d'une revue cumulée des cas d'atteintes hépatiques, avec l'aide si besoin d'un expert hépatologue.

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

Nom du dossier	Questions diverses : NITROFURANTOÏNE
Direction en charge du dossier	Direction INFHEP
Références documentaires	
Présentation de la direction des médicaments anti-infectieux en hépato-gastroentérologie, en dermatologie et des maladies métaboliques rares	
<u>Contexte</u>	
<p>La nitrofurantoïne est un antibactérien urinaire de la famille des nitrofuranes. Elle est connue pour présenter peu de résistances mais également pour être responsable d'effets indésirables graves à type d'atteintes pulmonaires et d'atteintes hépatiques. Compte tenu de ce profil de risque, les indications de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ont été restreintes en mars 2012. Désormais, en traitement curatif des cystites, la prescription des spécialités à base de nitrofurantoïne doit être réservée à la petite fille à partir de 6 ans, l'adolescente et la femme adulte lorsque d'une part, la cystite est documentée due à des germes sensibles et d'autre part, lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfique/risque ne peut être utilisé par voie orale. Leur utilisation peut néanmoins être envisagée en traitement probabiliste, si l'état de la patiente nécessite d'instaurer un traitement en urgence et/ou d'après ses antécédents (en cas de cystites récidivantes dues à des bactéries multi résistantes).</p>	
<u>Objectif</u>	
<p>L'objectif principal de cette étude était d'identifier le profil des patients traités par nitrofurantoïne orale en France entre le 1^{er} mars 2012 et le 28 février 2015 et d'évaluer le respect des indications de l'AMM en étudiant notamment la prévalence de la réalisation d'un examen cyto bactériologique des urines (ECBU).</p>	
<u>Méthode</u>	
<p>Une cohorte de patients initiateurs de nitrofurantoïne sur la période d'étude a été identifiée à partir de la base de données de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB), échantillon permanent représentatif de la population protégée par l'Assurance Maladie. Elle contient des informations anonymes sur les caractéristiques sociodémographiques et les consommations de soins.</p> <p>Le critère de jugement principal pour évaluer le respect de l'AMM était la réalisation d'un ECBU en relation avec l'antibiothérapie par nitrofurantoïne. Un ECBU a été qualifié « d'ECBU dans un contexte d'infection documentée » si sa réalisation intervenait 7 à 2 jours avant la délivrance de la nitrofurantoïne et « d'ECBU dans un contexte de traitement probabiliste » s'il était réalisé dans les 2 jours précédant la date de délivrance de la nitrofurantoïne ou s'il était prescrit en même temps que la nitrofurantoïne et réalisé dans le jour suivant la date de délivrance de la nitrofurantoïne.</p>	
<u>Résultats</u>	
<p>La population d'étude était constituée de 7660 patients dont 85,4% de femmes âgées en moyenne de 56,9 ans et 14,6 % d'hommes âgés en moyenne de 66,6 ans. Sur la période d'étude, 10390 cures de nitrofurantoïne ont été délivrées. Une utilisation non conforme à l'indication de l'AMM était retrouvée dans 60% des cures, avec une délivrance chez les hommes dans 15% des cures et, chez les femmes, une délivrance sans réalisation d'un ECBU dans 45% des cures. Un ECBU dans un contexte d'infection documentée était effectuée dans 26% des cures et un ECBU dans un contexte de traitement probabiliste dans 14% des cures. Une utilisation non conforme à l'AMM était retrouvée significativement moins fréquemment à l'initiation de nitrofurantoïne qu'au cours des cures ultérieures (55,9% vs 69,4%, p<0,0001). Malgré une légère baisse du nombre de délivrances à partir de mars 2014, il n'a pas été mis en évidence de modifications notables de la réalisation d'un ECBU au cours de la période d'étude. Il convient également de noter que chez les femmes, 8% des initiations de nitrofurantoïne ont été délivrées pour une durée de traitement supérieure à 7 jours (2 boîtes).</p>	
<u>Conclusion</u>	
<p>Malgré les lettres successives adressées à l'ensemble de professionnels de santé en 2012 et 2014, le respect des indications de l'AMM et des recommandations de bonne pratique relatives à la réalisation d'un ECBU est insuffisant puisqu'environ 60% des délivrances de nitrofurantoïne ne sont pas conformes à l'AMM.</p>	

Nom du dossier	Tour de table des cas marquants et de la littérature
Direction en charge du dossier	Direction SURVEILLANCE
Synthèse des avis émis par le comité technique de pharmacovigilance	
<p>Lors du tour de table de la séance du 19 janvier, les principaux avis rendus par le CTPV à l'issue de la présentation des cas marquants sont</p> <ul style="list-style-type: none"> -Au vu des cas marquants impliquant SYNAGIS®, et compte-tenu que l'analyse de causalité est souvent complexe dans les observations reçues à ce jour du fait de la présence de facteurs confondants inhérents à la fragilité de la population cible, un point de situation a été jugé nécessaire, avec une éventuelle implication de pédiatres néo-natologistes. La Direction produit va étudier quels types d'actions pourraient être mis en œuvre et ce sujet sera rediscuté au prochain Comité Technique de Pharmacovigilance. - Cas de Cytolyse hépatique sous METEOSPASYL® (alvérine, siméti-cone) : Le CTPV soutient la proposition du CRPV de Tours d'une demande de réévaluation du bénéfice/risque. 	