



# Hépatogastro-entérologie: Actualités en PV

Sophie Gautier  
Centre de Pharmacovigilance de Lille

8 octobre 2015

# Actualités

## Olmesartan:

- Risque de colite

## Anti HCV:

- Risque cardiotoxique ?

## Anticoagulants Oraux Directs:

- Risque hépatotoxique ?

## Biosimilaires de Remicade:

- Qu'en penser ?

# Severe Spruelike Enteropathy Associated With Olmesartan

Alberto Rubio-Tapia, MD; Margot L. Herman, MD; Jonas F. Ludvigsson, MD, PhD;  
Darlene G. Kelly, MD, PhD; Thomas F. Mangan, MD; Tsung-Teh Wu, MD, PhD;  
and Joseph A. Murray, MD

---

## Abstract

**Objective:** To report the response to discontinuation of olmesartan, an angiotensin II receptor antagonist commonly prescribed for treatment of hypertension, in patients with unexplained severe spruelike enteropathy.

**Patients and Methods:** All 22 patients included in this report were seen at Mayo Clinic in Rochester, Minnesota, between August 1, 2008, and August 1, 2011, for evaluation of unexplained chronic diarrhea and enteropathy while taking olmesartan. Celiac disease was ruled out in all cases. To be included in the study, the patients also had to have clinical improvement after suspension of olmesartan.

**Results:** The 22 patients (13 women) had a median age of 69.5 years (range, 47-81 years). Most patients were taking 40 mg/d of olmesartan (range, 10-40 mg/d). The clinical presentation was of chronic diarrhea and weight loss (median, 18 kg; range, 2.5-57 kg), which required hospitalization in 14 patients (64%). Intestinal biopsies showed both villous atrophy and variable degrees of mucosal inflammation in 15 patients, and marked subepithelial collagen deposition (collagenous sprue) in 7. Tissue transglutaminase antibodies were not detected. A gluten-free diet was not helpful. Collagenous or lymphocytic gastritis was documented in 7 patients, and microscopic colitis was documented in 5 patients. Clinical response, with a mean weight gain of 12.2 kg, was demonstrated in all cases. Histologic recovery or improvement of the duodenum after discontinuation of olmesartan was confirmed in all 18 patients who underwent follow-up biopsies.

**Conclusion:** Olmesartan may be associated with a severe form of spruelike enteropathy. Clinical response and histologic recovery are expected after suspension of the drug.

## Etat des lieux en France

- BNPV, avant 2012 : <10 observations de diarrhées et/ou de colite
- BNPV, après 2012 : > 200 observations reçues

De la simple diarrhée à la colite sévère....

## Qu'en penser ?

- Des tableaux très comparables, d'apparence anodine au départ
- Une aggravation, sur des semaines ou des mois : diarrhée chronique sévère, perte de poids, vomissements, déshydratation, insuffisance rénale fonctionnelle, hypokaliémie, acidose métabolique
- Des délais de survenue surprenants : parfois plusieurs mois, voire plusieurs années après le début du traitement
- Des bilans complémentaires négatifs
- Une atrophie villositaire duodénale, avec atteinte colique et gastrique également, qui suggère une maladie cœliaque
- Une résolution en quelques jours des diarrhées à l'arrêt
- Pas de mécanisme évident

## Juillet 2013 : communication ANSM

Les données CNAMTS confirment l'existence d'une association entre l'exposition à l'olmésartan et les hospitalisations pour entéropathie.

## Juillet 2014 : nouvelle communication ANSM, données CNAMTS complémentaires

- Seul l'olmésartan semble associé à une augmentation du risque d'hospitalisation pour malabsorption intestinale (rien pour les six autres sartans (candésartan, éprosartan, irbésartan, losartan, telmisartan et valsartan))
- Résultat concordant avec les données de la littérature et PV.
- Sur-risque inférieur à 1 pour 10.000 patients traités pour des durées d'exposition supérieures à 2 ans.

Modification du RCP européen

## Olmésartan : rappels sur le risque de survenue d'entéropathie grave, avec parfois atrophie villositaire - Lettre aux professionnels de santé

21/07/2015

Med

*Information destinée aux médecins généralistes, cardiologues, gastroentérologues, urgentistes, anesthésistes-réanimateurs, internistes, néphrologues, gériatres, pharmaciens hospitaliers et d'officine*

Un bilan récent de pharmacovigilance montre que des retards de diagnostic d'entéropathie liée à l'olmésartan persistent et que, de ce fait, le nombre de cas graves rapportés reste élevé en France. Dans ce contexte, les laboratoires Daichii Sankyo et Menarini, sous l'autorité de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), rappellent le risque de survenue de cas très rares (10 pour 100 000) d'entéropathie parfois graves chez les patients traités par olmésartan (Alteis®, Alteisduo®, Axeler®, Olmetec®, CoOlmetec®, Sevikar®) ainsi que la conduite à tenir.

- Olmésartan : rappels sur le risque de survenue d'entéropathie grave, avec parfois atrophie villositaire - Lettre aux professionnels de santé (21/07/2015)  (157 ko) (21/07/2015)



# Anticoagulants oraux directs



## Qu'en penser ?

- Retrait du marché de mélagatran/ximélagatran en 2006 : hépatites graves
- Dabigatran en 2008 : PGR sur le risque hépatotoxique
- Une observation du CH de Valenciennes en 2012
- Quelques observations dans la BNPV

### LETTRE À LA RÉDACTION

## Cytolyse hépatique sous dabigatran étexilate chez un sujet âgé

Cytolysis in an Elderly Patient Treated with Dabigatran Etexilate

*Julie Fulcrand<sup>1</sup>, Alexandre Lerooy<sup>2</sup>, Jean Giraud<sup>3</sup>, Antoine Cailliau<sup>2</sup>, Cédric Delrot<sup>2</sup>, Nadine Petitpain<sup>4</sup>, Marine Auffret<sup>1</sup> et le réseau des Centres régionaux de Pharmacovigilance<sup>5</sup>*

1 Centre régional de Pharmacovigilance de Lille, CHRU Lille, Faculté de Médecine, Lille, France

2 Service de court Séjour Gériatrique, Centre hospitalier de Valenciennes, Valenciennes, France

3 Service de Pharmacie, Centre hospitalier de Valenciennes, Valenciennes, France

4 Centre régional de Pharmacovigilance de Nancy, Hôpital Central, Nancy, France

5 <http://www.centres-pharmacovigilance.net/>

Texte reçu le 20 février 2013 ; accepté le 21 juin 2013

Cas notifié au Centre Régional de Pharmacovigilance de Lille le 4 décembre 2012, n° LL1201210

## Qu'en penser ?

Drug Saf. 2015 Aug;38(8):711-20. doi: 10.1007/s40264-015-0317-5.

### **Hepatotoxicity of New Oral Anticoagulants (NOACs).**

Liakoni E<sup>1</sup>, Rätz Bravo AE, Krähenbühl S.

Données : littérature, données PV internationales

- Risque faible mais probable
- Atteintes mettant parfois en jeu le pronostic vital
- Plus décrit avec rivaroxaban qu'avec dabigatran ou apixaban
- À dose thérapeutique
- Médicaments ou pathologies concomitantes : atteintes les plus graves
- Mécanisme inconnu

A garder en mémoire !

# Médicaments antiHCV : sofosbuvir

## Qu'en penser ?

- Fin 2014, 7 observations de troubles du rythme dans BNPV (17 à ce jour) avec sofosbuvir
- Délai de survenue rapide (quelques heures ou jours)
- Syncope, palpitations, oppression thoracique, malaise
- À l'ECG : bloc auriculoventriculaire, ACFA, dysfonction sinusale, extrasystoles ventriculaires, bradycardie, ...
- Réintroduction positive (2 cas), implantation de pace maker, « inutile » à l'arrêt des antiHCV (2 cas)
- Traitement concomitant : amiodarone (5 cas) ou betabloquant (2 cas) : bradycardisants

## Qu'en penser ?

- Signal de l'ANSM à l'Europe, pris en compte en décembre 2014
- Demande de données complémentaires par l'Europe
- Demande de changement de RCP par la FDA en mars 2015, par l'EMA en avril 2015
- Ajout de bradycardie sévère et troubles de conduction sous sofosbuvir, favorisé par la prise de médicaments bradycardisants (amiodarone, betabloquants) ou une cardiopathie pré-existante.
- En cas d'association, surveillance pendant deux semaines (monitoring quotidien recommandé)

# Qu'en penser ?

## PRAC recommendations on signals for update of the product information

Adopted at the 7-10 April 2015 PRAC

### 1. Daclatasvir; sofosbuvir; sofosbuvir, ledipasvir – Arrhythmia (EPITT no 18177)

Traitement de l'hépatite C : l'ANSM et l'EMA recommandent d'éviter l'association entre des antiviraux d'action directe et l'amiodarone - Point d'Information

28/04/2015

Med

L'ANSM et l'EMA<sup>[1]</sup> recommandent d'éviter l'association entre des antiviraux d'action directe prescrits pour le traitement de l'hépatite C (Harvoni ou Sovaldi en association avec Daklinza) et l'amiodarone

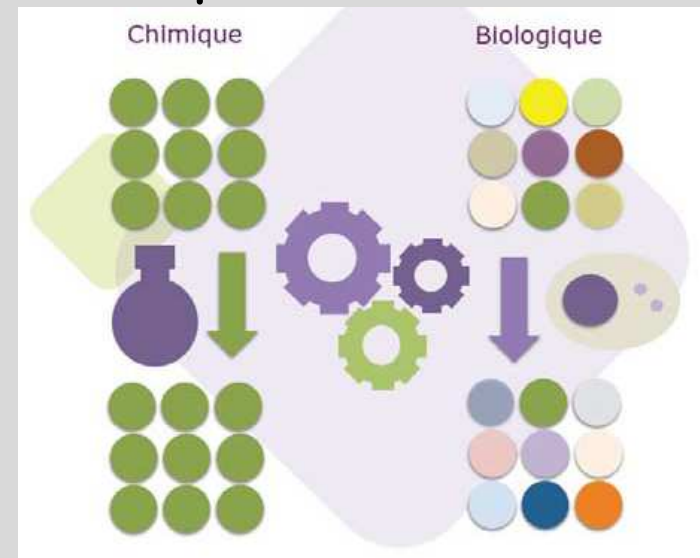


À vos déclarations, restez vigilants!

# Biosimilaires

- Médicament biologique : substance produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant.
- Variabilité biologique de ces sources de production = différences de fabrication qui peuvent impacter les propriétés cliniques des produits.
- Médicament biosimilaire : similaire à un médicament biologique dit de référence mais pas strictement identique = pas générique à proprement parler

- AMM : bioéquivalence pharmacocinétique + données de qualité, sécurité et efficacité clinique



# Biosimilaires

## Différences entre les produits génériques et les produits biosimilaires

	Génériques	Biosimilaires
Composition	Les produits génériques ont des <b>structures chimiques simples</b> et sont considérés comme étant <b>identiques</b> à leurs <b>médicaments de référence</b>	La qualité des produits biosimilaires et biopharmaceutiques <b>peut intrinsèquement fluctuer</b> dans la mesure où ces médicaments sont <b>produits à partir d'organismes vivants</b>
Substitution	<b>Autorisée</b> et <b>encouragée</b> par les autorités de santé dans la plupart des pays	<b>Pas formellement autorisée</b> dans la <b>plupart des pays</b> (à l'exception de pays comme la Bulgarie et la France <sup>1</sup> ) mais les médecins sont habilités à substituer des produits biopharmaceutiques par des produits biosimilaires et vice versa
Indications	Identiques <b>au médicament princeps</b> (sous réserve de la démonstration d'une bioéquivalence)	Identiques au princeps <b>seulement lorsque des preuves cliniques suffisantes</b> ont été fournies
AMM en Europe	<b>Procédure abrégée</b> avec un dossier simplifié reproduisant les résultats cliniques du princeps	<b>Dossier clinique complet</b> (hors phase 2), <b>procédure centralisée</b>
AMM aux Etats-Unis	Demande abrégée de nouveau médicament	Etudes analytiques, animales et cliniques

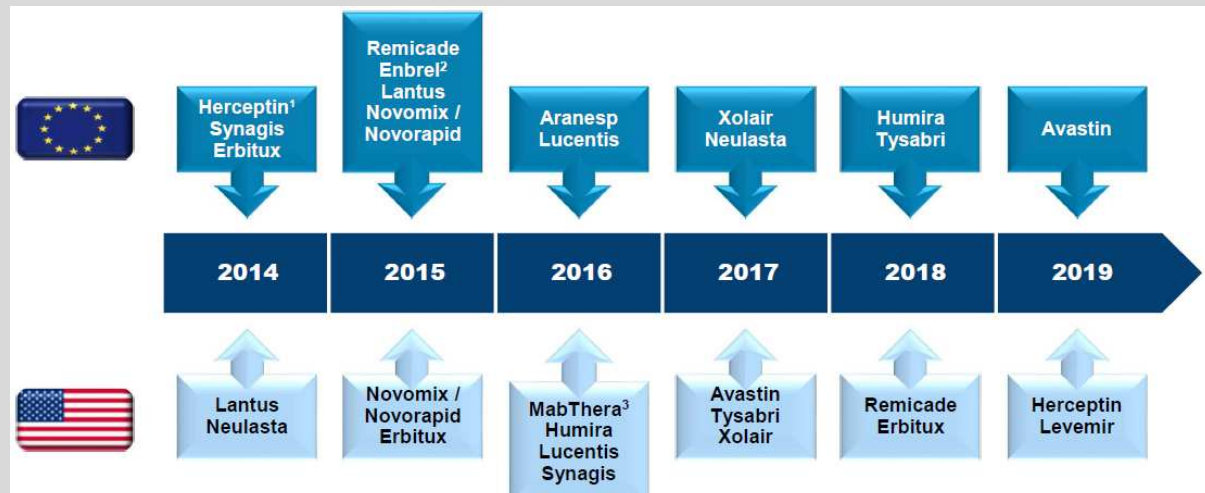


## Biosimilaires de REMICADE (infliximab) : INFLECTRA , REMSIMA

- identiques à REMICADE en termes de dosage, de forme pharmaceutique, de voie d'administration, de composition en excipients
- mêmes indications que Rémicade (2 études cliniques d'efficacité, 600 patients avec PR, 250 patients avec spondylarthrite ankylosante)
  - Chez l'adulte, traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylarthrite ankylosante, du rhumatisme psoriasique et du psoriasis.
  - Chez l'enfant (6 à 17 ans) et l'adulte, traitement de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique.

## Qu'en penser ?

- Rémicade : brevet dans le domaine public en février 2015
- Baisse des prix (- 20% sur le princeps, - 45% sur les biosimilaires)
- Interchangeabilité et substitution ?
- Etude d'interchangeabilité en cours fin programmée en mai 2016 (500 patients, versus témoins, toutes indications)
- Un marché en plein essor



## Qu'en penser ?

- En France:
  - si initiation : choix libre
  - si renouvellement : principe de précaution, pas de switch (immunisation)
- Loi de financement de la sécurité sociale pour 2014 (article 47) : droit de substitution pour le pharmacien d'officine en faveur des biosimilaires mais uniquement en initiation de traitement. En attente d'application.
- AP-HP : marché de l'infliximab accordé au biosimilaire Inflectra\*, mais s'engage à continuer à fournir Remicade\* chez les patients déjà traités

Prudence !

# Hépatogastroentérologie et pharmacovigilance

Des problématiques variées et d'actualité !

Restez vigilants et n'hésitez à rapporter vos observations ou vos interrogations!