

# Vigilance-News

Edition 25 – décembre 2020

## Dans cette édition

- CRS associé à des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire
- Fer intraveineux et ostéomalacie
- Gestion des signaux de sécurité

## Impressum

### Rédaction

Eva Eyal, Patrick Beeler, Helena Bill

### Auteurs

Eva Eyal, Cedric Müntener,  
Danijela Pavelic Ferretti, Thomas Schwartz,  
Stephanie Storre, Valeriu Toma

### Auteurs invités

- Prof. Dr Alessandro Ceschi,  
Laura Müller, Roberta Nosedà (CRPV Tessin)
- Camille Lenoir, Dre Victoria Rollason,  
Prof. Serge Ferrari (CRPV Genève)

Nous remercions toutes et tous nos collègues qui ont contribué à l'élaboration de cette édition des Swissmedic Vigilance-News.

### Contact

Merci d'adresser vos suggestions et commentaires sur cette édition à l'adresse suivante :  
[news.vigilance@swissmedic.ch](mailto:news.vigilance@swissmedic.ch).

## S'abonner à la newsletter

Abonnez-vous aux Vigilance-News de Swissmedic et inscrivez-vous à la **newsletter sur la sécurité des médicaments** !

Vous recevrez régulièrement par e-mail des informations actuelles dans le domaine de la pharmacovigilance (Health Professional Communication) et du contrôle du marché des médicaments (rappels de lots, ruptures de stock) : [www.swissmedic.ch/newsletter-fr](http://www.swissmedic.ch/newsletter-fr)

## Changement important à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2021 :

**Nouvelles modalités de déclaration des effets secondaires** (voir page 4)

## Annnonce d'effets indésirables d'un médicament (EI)

Swissmedic recommande d'utiliser le portail d'annonce développé à cet effet (saisie manuelle ou téléchargement de fichiers XML).

[Portail de vigilance ELViS](#)

## Contenu

<b>Editorial</b>	<b>3</b>
<b>Changement important à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2021</b>	<b>4</b>
Sécurité des médicaments : nouvelles modalités de déclaration des effets secondaires pour les professionnels de la santé à partir du 1 <sup>er</sup> janvier 2021	4
<b>Sécurité des médicaments et signaux</b>	<b>5</b>
Tribune	
Syndrome de libération de cytokines associé à des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire	5
Tribune	
Un effet indésirable mal connu – Fer intraveineux et ostéomalacie	10
<b>Regulatory</b>	<b>14</b>
Du signal de sécurité à la prise de mesures – le rôle essentiel de la gestion des signaux de sécurité relatifs aux médicaments à usage humain pour la sécurité des patients	14
<b>Rétrospective statistique 2019</b>	<b>18</b>
Vigilance des médicaments à usage humain	18
Vaccinovigilance	19
Vigilance dans le domaine des médicaments vétérinaires	22
<b>Informations sur le site web de Swissmedic</b>	<b>23</b>
Healthcare Professional Communication	23
Sous la loupe	24
Communications	24

## Editorial

Chère lectrice, cher lecteur,

Pour qu'un médicament puisse se voir délivrer une autorisation de mise sur le marché, il faut que sa qualité, son efficacité et sa sécurité aient été démontrées. Aux données sur les essais cliniques qui ont été recueillies de manière contrôlée au sein d'une population pré-définie viennent s'ajouter après la mise sur le marché celles que livrent les déclarations spontanées dans le cadre du système de pharmacovigilance. La saisie des effets indésirables survenus lors de traitements médicamenteux en conditions réelles chez un nombre plus important de patients permet d'identifier aussi des effets indésirables (EI) rares d'un médicament. Il est donc essentiel que les professionnels de la santé assument cette obligation qui leur incombe (conformément à l'article 59 de la loi sur les produits thérapeutiques et à l'article 63 de l'ordonnance sur les médicaments), et déclarent surtout les EI graves ou inconnus jusqu'alors.

Swissmedic optimise actuellement la saisie électronique des EI, et à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2021, ces derniers pourront être déclarés directement à l'institut. De plus amples informations à ce sujet figurent dans l'article intitulé « Sécurité des médicaments : nouvelles modalités de déclaration des effets indésirables par les professionnels de la santé à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2021 », et seront publiées ultérieurement dans l'année sur le site Internet de Swissmedic.

La présente édition des *Swissmedic Vigilance-News* entend montrer comment un effet indésirable peut être saisi et évalué grâce à des « *case reports* » ainsi nommés individuels. Pour qu'il soit possible d'évaluer le lien de causalité entre des EI survenus et le médicament, plusieurs facteurs jouent un rôle important lorsque l'on en dispose :

- données et anamnèse du patient / de la patiente ;
- médicaments administrés et chronologie depuis la prise du médicament jusqu'à la survenue de l'EI (*latency*) ;
- évolution de l'EI ;
- degré de gravité de l'EI (*serious / non-serious*) ;
- issue (le patient s'est / ne s'est pas remis / est décédé) ;
- connaissance préalable de l'EI.

Pour classer le risque, l'on peut se référer à l'information professionnelle et à l'information destinée aux patients qui sont disponibles sur [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch) pour la Suisse.

Les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) ont rédigé une tribune sur un EI moins connu (« Administration de fer par voie intraveineuse et ostéomalacie ») et une autre intitulée « Syndrome de libération des cytokines et inhibiteurs de points de contrôle immunitaire ».

La rétrospective statistique 2019 concernant les vaccins et les médicaments à usage humain aborde la question de la vigilance pour certains groupes de médicaments et / ou pour certaines populations de patients définies.

Nous vous souhaitons une bonne santé pour 2021.

*Eva Eyal*

*Pharmacienne / rédactrice des Swissmedic Vigilance-News  
Division Sécurité des médicaments, Swissmedic*

N'hésitez pas à nous faire part de vos suggestions et commentaires sur cette édition des *Swissmedic Vigilance-News* à l'adresse [news.vigilance@swissmedic.ch](mailto:news.vigilance@swissmedic.ch).

---

## Changement important à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2021

---

### **Sécurité des médicaments : nouvelles modalités de déclaration des effets secondaires pour les professionnels de la santé à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2021**

---

Conformément à la loi sur les produits thérapeutiques (article 59) ainsi qu'à l'ordonnance sur les médicaments (article 63), les professionnels de la santé sont tenus de déclarer l'apparition de tout effet indésirable (EI) grave ou jusque-là inconnu. Jusqu'à fin 2020, ces déclarations doivent être transmises à un des six centres régionaux de pharmacovigilance.

À compter du 1<sup>er</sup> janvier 2021, les déclarations d'effets indésirables devront être envoyées directement à Swissmedic. Le système de vigilance électronique ELViS et le formulaire de déclaration disponible sur le site Internet de Swissmedic seront adaptés en conséquence. Les collaborateurs de la section Pharmacovigilance analyseront toutes les déclarations reçues dans le cadre d'un triage et décideront, à l'aune de critères définis, de celles qui devront être envoyées à un centre régional de pharmacovigilance pour traitement ultérieur et de celles qui seront examinées par les collaborateurs de la section Pharmacovigilance.

Ces changements n'ont aucun impact sur les déclarations d'EI établies par les entreprises pharmaceutiques.

Cette procédure vise à faire de Swissmedic l'organe central de réception de l'ensemble des déclarations d'EI, et à permettre à l'institut d'assurer ainsi un triage ciblé et une répartition adaptée des tâches. Elle améliorera aussi l'utilisation des ressources et de l'expertise des centres de pharmacovigilance dans la mesure où ces derniers examineront avant tout les déclarations qui indiquent des risques d'un médicament encore inconnus ou devant être réévalués. Et grâce à cette nouvelle approche, Swissmedic contribuera encore davantage au renforcement de la sécurité d'emploi des médicaments.

*Dr Thomas Schwartz*

*Division Sécurité des médicaments, Swissmedic*

## Sécurité des médicaments et signaux

### Tribune

#### Syndrome de libération de cytokines associé à des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire

Prof. Dr Alessandro Ceschi, MD, MSc, FEAPCCT  
 Laura Müller, MSc Pharm  
 Roberta Nosedà, PhD, PgCert

Centre régional de pharmacovigilance du Tessin,  
 division de pharmacologie et de toxicologie cliniques  
 Istituto di Scienze Farmacologiche della Svizzera  
 Italiana, Ente Ospedaliero Cantonale, Suisse

#### Introduction

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (IPCI) ont prouvé leur efficacité dans le traitement de nombreux types de cancers (1). Cependant, en bloquant les régulateurs négatifs du système immunitaire, les IPCI renforcent l'activité immunitaire contre les cellules cancéreuses ainsi que, chose aberrante, contre les cellules hôtes non cancéreuses, entraînant ainsi des effets secondaires inflammatoires appelés événements indésirables immunitaires (*irAES*, *immune-related adverse events*) (2).

Le syndrome de libération des cytokines (*Cytokine release syndrome*, *CRS*) est une maladie inflammatoire systémique qui se caractérise par une libération massive de cytokines (3). Ce syndrome se manifeste par des symptômes variés, qui peuvent être bénins (fièvre, fatigue ou nausées par exemple) ou engager le pronostic vital (hypoxie nécessitant une ventilation mécanique notamment), et est parfois mortel (4).

Le CRS peut être déclenché par une multitude de facteurs, dont des infections ou certains médicaments (5). Malgré le parallélisme strict entre le mécanisme d'action des IPCI et la pathophysiologie du CRS, cet irAE n'est pas mentionné dans l'information sur

le médicament à ce jour, et seules quelques déclarations de cas ont documenté l'association entre les IPCI et l'apparition d'un CRS chez des patients cancéreux (6–13).

Afin de décrire le problème des CRS sous IPCI et d'attirer l'attention sur ce syndrome en tant qu'irAE, nous avons réalisé – et publié – une étude d'observation descriptive et rétrospective dans VigiBase, la banque de données mondiale qui recense les effets indésirables présumés de médicaments (EI) déclarés spontanément, et qui est gérée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

#### Méthodes

Nous avons récupéré les annonces sur l'ipilimumab, le nivolumab, le pembrolizumab, l'atézolizumab, l'avélumab, le durvalumab, et le cémiplimab qui mentionnent un syndrome de libération de cytokines (*preferred term [PT]* «*Cytokine release syndrome*») et qui ont été consignés dans VigiBase depuis la création de cette banque de données jusqu'au 12 janvier 2020, afin d'évaluer les schémas géographiques et chronologiques de déclaration, les données démographiques et cliniques sur les patients, les caractéristiques des traitements, ainsi que la présentation clinique, les aspects temporels, la gravité et l'issue des CRS.

#### Résultats

Les 58 annonces mentionnant des CRS liés à des IPCI, que nous avons rassemblés, se distinguent par une répartition géographique hétérogène entre les différents continents, l'Australie affichant la proportion la plus élevée de cas de CRS liés à des IPCI (3 sur 2126 annonces relatives à des IPCI, soit 0,14 %). Le **tableau 1** résume les caractéristiques fondamentales des annonces sur les CRS liés à des



IPCI. L'âge médian des patients s'élevait à 55 ans (écart interquartile : 44-68 ans, n = 50, soit 86 %), et 34 cas (59 %) étaient de sexe masculin. Les déclarations de CRS liés à des IPCI ont augmenté au fil du temps, avec 27 cas (47 %) recensés en 2019. Les mélanomes (n = 17, soit 29 %) et les tumeurs hématologiques (n = 16, soit 28 %) constituaient les cancers sous-jacents les plus fréquents. Indépendamment du type de cancer, sur l'ensemble des annonces concernant des CRS liés à des IPCI, le nombre d'annonces évoquant des anticorps en monothérapie (46 cas, soit 79 %) était supérieur à celui des annonces mentionnant des traitements combinés (8 cas, soit 14 %). Parmi les annonces qui concernaient des anticorps en monothérapie, 43 (74 %) mentionnaient des anticorps anti-PD-1 / PD-L1 (*programmed cell death 1 et programmed death ligand 1*). Et dans 37 annonces (64 %), les IPCI étaient les seuls médicaments suspectés. Sur les 21 annonces restantes (36 %) qui évoquaient d'autres médicaments suspectés, 18 (31 %) mentionnaient d'autres agents antinéoplasiques. Des infections concomitantes ont en outre été rapportées chez six patients (10 %).

Le délai médian d'apparition des CRS liés à des IPCI était de quatre semaines après l'initiation du traitement sous IPCI (écart interquartile : 1-18 semaines, n = 9, soit 16 %). Mis à part un cas dont le degré de gravité n'est pas connu et deux cas (3 %) rapportés comme non graves, les auteurs des annonces ont conclu que ces CRS liés à des ICPI étaient graves chez 55 patients (95 %). Deux de ces CRS ont même eu une issue fatale, ce syndrome ayant contribué à la détérioration de l'état de santé des patients en sus d'infections et de la progression de la tumeur. Lors de la rédaction des annonces, 35 patients (60 %) qui souffraient d'un CRS s'étaient rétablis ou étaient en cours de rétablissement. Vingt annonces (34 %) indiquaient que l'issue du CRS était inconnue, et une annonce

mentionnait que le patient s'était remis d'un CRS lié à des IPCI avec des séquelles.

## Discussion

L'analyse de la série la plus importante à ce jour de cas de CRS déclarés spontanément en relation avec des traitements par IPCI montre qu'à mesure que l'utilisation des IPCI devient plus fréquente dans différents types de cancers, il est probable que progressivement, l'on identifie et l'on diagnostique plus facilement les CRS liés à ces derniers, comme en témoigne le pic d'annonces en 2019.

À l'instar des thérapies cellulaires reposant sur des constructions d'anticorps bispécifiques et sur les récepteurs chimériques antigéniques de cellules T (CAR T), qui ont été approuvées récemment dans la prise en charge des tumeurs hématologiques, et dans le cadre desquelles le CRS est connu en tant qu'effet indésirable grave (15), nous constatons que le mécanisme d'apparition du CRS spécifique aux tumeurs sous IPCI concerne plus fréquemment des patients souffrant de tumeurs hématologiques. De plus, un nombre considérable de cas de CRS liés à des IPCI ont été signalés chez des patients atteints de mélanomes, probablement parce que les IPCI ont été approuvés plus tôt dans cette indication.

Une analyse récente des essais cliniques les plus vastes portant sur les IPCI révèle que la fréquence des irAE hématologiques, tous degrés de gravité confondus (CRS compris), est supérieure avec les anti-PD-1 (4,1 %) et les anti-PD-L1 (4,7 %) qu'avec les anticorps anti CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*) (0,5 %,  $P < 0.0001$ ) (16). De même, davantage d'annonces de CRS liés à des IPCI concernent des anticorps anti-PD-1 / PD-L1, tous types de cancers confondus. Cependant, nos analyses peuvent aussi refléter une utilisation plus large des anti-PD-1 / PD-L1 que des anti-CTLA-4 dans la pratique clinique (17).

Il convient de remarquer qu'une proportion notable d'annonces ne mentionnent aucun médicament co-suspecté en sus des IPCI, ce qui laisse penser que ces derniers pourraient être des déclencheurs pharmacologiques qui contribuent à la survenue des CRS.

En ce qui concerne le délai d'apparition des CRS liés à des IPCI, nous avons indiqué que le délai médian entre le début du traitement sous IPCI et la survenue de ces syndromes est de quatre semaines, ce qui est compatible avec le délai d'apparition médian de 10 semaines décrit pour les EI hématologiques liés à des IPCI (16).

Enfin, nous constatons que la plupart des patients atteints de CRS liés à des IPCI s'étaient rétablis ou étaient en cours de rétablissement au moment de la rédaction de l'annonce, avec deux issues fatales seulement.

En raison des limites inhérentes à la provenance des données (biais de déclaration, données manquantes, informations incomplètes sur le nombre de cas, sur les aspects démographiques et sur les caractéristiques cliniques des patients exposés au médicament qui n'ont pas eu ou pas déclaré d'EI notamment) ainsi que de la faible taille de l'échantillon dans la série de cas en question, l'interprétation des résultats devrait être pondérée de manière prudente.

## Conclusions

Nos analyses de la banque de données Vigibase et les quelques déclarations de cas qui ont été publiées laissent penser que les IPCI pourraient être des déclencheurs pharmacologiques qui contribuent à l'apparition de CRS chez les patients cancéreux. Compte tenu des indications de plus en plus vastes des IPCI, les milieux cliniques et les autorités réglementaires devraient être attentifs à ces aspects et surveiller l'apparition d'éventuels CRS lors des traitements sous IPCI. Ainsi, d'autres études devront être effectuées pour

mieux caractériser l'incidence et les mécanismes sous-jacents des CRS liés à des IPCI.

## Références

- (1) Ribas A., Wolchok J.D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science*. 2018; 359(6382):1350-1355.
- (2) Postow M.A., Sidlow R., Hellmann M.D. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2018; 378(2):158-168.
- (3) Gödel P., Shimabukuro-Vornhagen A., von Bergwelt-Baildon M. Understanding cytokine release syndrome. *Intensive Care Med*. 2018; 44(3):371-373.
- (4) Lee D.W., Gardner R., Porter D.L., Louis C.U., Ahmed N., Jensen M., et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 124(2):188-195.
- (5) Shimabukuro-Vornhagen A., Gödel P., Subklewe M., Stemmler H.J., SchlöBer H.A., Schlaak M., et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer*. 2018; 6(1):56.
- (6) Foran A.E., Nadel H.R., Lee A.F., Savage K.J., Deyell R.J. Nivolumab in the treatment of refractory pediatric Hodgkin lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017; 9(5):e263-e266.
- (7) Rassy E.E., Assi T., Rizkallah J., Kattan J. Diffuse edema suggestive of cytokine release syndrome in a metastatic lung carcinoma patient treated with pembrolizumab. *Immunotherapy*. 2017; 9(4):309-311.
- (8) Rotz S.J., Leino D., Szabo S., Mangino J.L., Turpin B.K., Pressey J.G. Severe cytokine release syndrome in a patient receiving PD-1-directed therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2017; 64(12).
- (9) Zhao L., Yang Y., Li W., Li T., Gao Q. Nivolumab-induced cytokine-release syndrome in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma: a case report and literature review. *Immunotherapy*. 2018; 10(11):913-917.
- (10) Dimitriou F., Matter A.V., Mangana J., Urosevic-Maiwald M., Micaletto S., Braun R.P., et al. Cytokine release syndrome during sequential treatment with immune checkpoint inhibitors and kinase inhibitors for metastatic melanoma. *J Immunother*. 2019; 42(1):29-32.

- (11) Honjo O., Kubo T., Sugaya F., Nishizaka T., Kato K., Hirohashi Y., et al. Severe cytokine release syndrome resulting in purpura fulminans despite successful response to nivolumab therapy in a patient with pleomorphic carcinoma of the lung: a case report. *J Immunother Cancer*. 2019; 7(1):97.
- (12) Kogure Y., Ishii Y., Oki M. Cytokine release syndrome with pseudoprogression in a patient with advanced non-small cell lung cancer treated with pembrolizumab. *J Thorac Oncol*. 2019; 14(3):e55-e57.
- (13) Oda H., Ishihara M., Miyahara Y., Nakamura J., Kozuka Y., Iwasa M., et al. First Case of Cytokine Release Syndrome after Nivolumab for Gastric Cancer. *Case Rep Oncol*. 2019; 12(1):147-156.
- (14) Ceschi A, Nosedà R, Palin K, Verhamme K. Immune checkpoint inhibitor-related cytokine release syndrome: analysis of WHO global pharmacovigilance database. *Front. Pharmacol*. 2020; 11:557.
- (15) June C.H., Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. *N Engl J Med*. 2018; 379(1):64-73.
- (16) Michot J.M., Lazarovici J., Tieu A., Champiat S., Voisin A.L., Ebbo M., et al. Haematological immune-related adverse events with immune checkpoint inhibitors, how to manage? *Eur J Cancer*. 2019; 122:72-90.
- (17) Khoja L., Day D., Wei-Wu Chen T., Siu L.L., Hansen A.R. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Ann Oncol*. 2017; 28:2377-2385.

**Table 1:** Characteristics of safety reports of immune checkpoint inhibitor-related cytokine release syndrome.

Characteristics of safety reports	n (%) (N=58)
<b>Reporting year</b>	
2015	5 (9)
2016	3 (5)
2017	6 (10)
2018	17 (29)
2019	27 (47)
<b>Age</b>	
Reported	50 (86)
Median [IQR], years	55 [44-68]
Not reported	8 (14)
<b>Sex</b>	
Male	34 (59)
Female	21 (36)
Not reported	3 (5)
<b>Cancer type</b>	
Melanoma	17 (29)
Haematologic malignancy <sup>a</sup>	16 (28)
Lung cancer <sup>b</sup>	11 (19)
Other <sup>c</sup>	6 (10)
Not reported	8 (14)
<b>Regimen</b>	
Anti-CTLA-4 (ipilimumab) monotherapy	3 (5)
Anti-PD-1 monotherapy	
nivolumab	21 (36)
pembrolizumab	12 (21)
cemiplimab	1 (2)



Anti-PD-L1 monotherapy	7 (12)
atezolizumab	2 (3)
avelumab	7 (12)
nivolumab and ipilimumab combination therapy	2 (3)
nivolumab and ipilimumab treatment not definable <sup>d</sup>	2 (3)
pembrolizumab and ipilimumab treatment not definable <sup>d</sup>	1 (2)
pembrolizumab, followed by nivolumab and ipilimumab combination	
<b>Duration</b>	
Single administration	10 (17)
Prolonged	10 (17)
Median [IQR], weeks	11 [4-24]
More than 1 year	1 (2)
Not definable <sup>d</sup>	37 (64)
<b>Co-suspected drugs</b>	
Not reported	37 (64)
Reported	21 (36)
Antineoplastic agents <sup>e</sup>	18
Other <sup>f</sup>	4

### Abbréviations et notes de bas de page:

IQR interquartile range; CTLA-4 Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4; PD-1 Programmed cell Death protein 1; PD-L1 Programmed cell Death-Ligand 1

<sup>a</sup> Hodgkin disease (n=5); diffuse large B-cell lymphoma refractory (n=4); diffuse large B-cell lymphoma (n=2); lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma refractory, acute myeloid leukaemia, primary mediastinal large B-cell lymphoma, acute lymphocytic leukaemia (all n=1)

<sup>b</sup> Non-small cell lung cancer (n=5); adenocarcinoma of the lung (n=3); pulmonary carcinoma, squamous cell carcinoma of the lung, lung neoplasm malignant (all n=1)

<sup>c</sup> Alveolar soft part sarcoma (n=2); breast cancer metastatic, gastric cancer, squamous cell carcinoma of skin, triple negative breast cancer (all n=1)

<sup>d</sup> Because of partially recorded or missing ICI start and/or end dates

<sup>e</sup> Axicabtagene ciloleucel, cyclophosphamide, fludarabine (n=4); brentuximab vedotin, cobimetinib, vemurafenib (n=2); azacitidine, blinatumomab, carboplatin, dabrafenib, decitabine, IMCgp100, NY-ESO-1, pazopanib, pemetrexed, siltuximab, talimogene laherparepvec, tisagenlecleucel, trametinib (all n=1). Some safety reports had multiple co-suspected antineoplastic agents.

<sup>f</sup> Lisinopril and morphine (n=1); mesna, naloxegol, prednisolone (all n=1)

## Tribune

### Un effet indésirable mal connu – Fer intraveineux et ostéomalacie

Camille Lenoir, pharmacienne, doctorante  
 Dre Victoria Rollason, PharmD, PhD, PD  
 Prof Serge Ferrari, MD

Service de pharmacologie et toxicologie cliniques et  
 Service des maladies osseuses –  
 Hôpitaux universitaires de Genève

#### Cas clinique

Cette patiente de 33 ans consulte en août pour des douleurs de la hanche, au niveau du pli inguinal droit, qu'elle a développé sur base d'une fissure osseuse par insuffisance. La minéralométrie confirme des valeurs basses à -2,3 T-score au niveau lombaire et à -3,0 T-score au niveau de la hanche gauche qui sont liés à une déminéralisation et non à une ostéoporose au vu de son âge et de l'absence de facteur de risque. Les examens du laboratoire montrent une normalisation du taux de vitamine D par rapport à mars, mais

toujours une calcémie basse et une hypophosphatémie. Un traitement incluant de fortes doses de calcium (2 g/j) ainsi que du calcitriol apporte une amélioration passagère des symptômes, mais qui reviennent à l'identique. Une malabsorption est évoquée mais les examens gastroentérologiques ne confirment pas cette hypothèse. En septembre, la patiente ne décrit pas d'amélioration et présente toujours des taux bas de vitamine D, de calcium et de phosphate. La patiente est donc substituée en phosphate (Phoscap®, 6 mmol 3x/j). En octobre, les valeurs de calcium et phosphate sont toujours aussi basses, et les marqueurs du remodelage osseux très élevés, témoignant d'une ostéomalacie. De plus, la *Fibroblast Growth Factor (FGF23)* est testée et nettement augmentée à 171 kUR/L. Le diagnostic évoqué par le service des maladies osseuses est celui d'une perte phosphatée et ostéomalacie suite aux injections de carboxymaltose ferrique (Ferinject®) que la patiente a eues dans le passé, sans plus de précisions.

#### Les valeurs de laboratoire étaient les suivantes :

	March	August	September	October
Calcium (2.10–2.60 mmol/L)	2.26	2.30	2.27	2.03
Vit. D (75-220 nmol/L)	48	101		63
Phosphate (0.81-1.61 mmol/L)	0.50	0.60	0.63	0.62
Calcitriol (48-168 pmol/l)			61	
Parathyroid horm. (18.4-80.1 ng/l)			60.4	
FGF23 (26-110 kUR/l)				171

#### Introduction

En Suisse, le fer intraveineux (IV) existe sous trois formes distinctes: le carboxymaltose ferrique (Ferinject®), l'oxyde de fer saccharosé (Venofer®) et le fer-isomaltoside 1000 (Monofer®). Toutes ces formes de fer IV sont utilisées pour le traitement des carences en

fer, quand la forme orale est inefficace ou ne peut être utilisée (1). Ces trois formes sont des complexes de fer(III) et d'un "sucre". Ceci permet une libération de manière contrôlée du fer aux protéines de transport et aux protéines de stockage (transferrine et ferritine) (1).

L'ostéomalacie est une pathologie métabolique osseuse qui est caractérisée par une altération de la minéralisation osseuse et peut être d'origine génétique ou acquise. Les étiologies de l'ostéomalacie sont multiples, mais les principales causes sont la carence en vitamine D et l'hypophosphatémie, qui toutes deux peuvent provenir de différentes situations cliniques (p. ex. malabsorption ou rachitisme hypophosphatémique d'origine génétique). Le diagnostic de l'ostéomalacie est généralement basé sur les symptômes cliniques et les résultats des tests de laboratoire et des examens radiologiques. Au niveau clinique, l'ostéomalacie peut être asymptomatique ou les patients peuvent présenter des symptômes tels que des douleurs osseuses, une faiblesse musculaire ou des fractures. Au niveau des tests de laboratoire, on trouve une élévation de la phosphatase alcaline, de la FGF23, et de l'hormone parathyroïdienne et une diminution du calcium et du phosphore sériques. Les examens radiologiques montrent parfois une faible densité minérale osseuse (2).

L'hypophosphatémie induite par le fer a été décrite pour la première fois en 1982, chez un patient ayant reçu des doses répétées d'oxyde de fer (3). Le mécanisme de cette hypophosphatémie induite par le fer est complexe. Des études suggèrent que le fer IV induit une augmentation de la concentration de FGF23 circulante active. Cette FGF23 est le principal régulateur de la concentration plasmatique de phosphate par régulation de l'excrétion rénale de celui-ci et elle réduit également la formation de vitamine D active (1,25 vitamine D). Lors de son augmentation, il s'ensuit une augmentation de la phosphaturie, une hypophosphatémie et une diminution des concentrations sériques de 1,25-dihydroxyvitamine D (3).

## Fer IV et hypophosphatémie

L'information du produit (SmPC) des différentes spécialités suisses en ce qui concerne l'hypophosphatémie et le risque associé d'ostéomalacie divergent. Le Ferinject® mentionne l'hypophosphatémie comme effet indésirable fréquent ( $<1/10$ ,  $\geq 1/100$ ), transitoire et sans symptôme clinique et ajoute que "Des cas isolés d'hypophosphatémie nécessitant un traitement ont été rapportés chez des patients présentant des facteurs de risque connus et ayant reçu une dose plus élevée pendant une période prolongée" (1). Le SmPC du Venofer® ne fait mention ni d'hypophosphatémie ni d'ostéomalacie. Pour le Monofer®, l'hypophosphatémie est décrite comme occasionnelle ( $<1/100$ ,  $\geq 1/1000$ ) et transitoire. Le SmPC mentionne que l'un des risques de l'hypophosphatémie est le développement d'une ostéomalacie qui a été rapportée à la suite d'une utilisation répétée de fer IV mais que le Monofer® n'a pas été associé à l'ostéomalacie.

Plusieurs études ont évalué l'impact du fer IV sur la phosphatémie (4–7). Par exemple, une étude randomisée contrôlée a été conduite dans le but de comparer le carboxymaltose ferrique au ferumoxytol, une autre préparation injectable à base de fer. L'incidence des hypophosphatémies sévères et extrêmes a été significativement plus élevée dans le groupe de patient ayant reçu le carboxymaltose ferrique ( $<2,0$  mg/dl, 50,8 % vs. 0,9 %;  $<1,3$  mg/dl, 10,0 % vs. 0,0 %;  $p < 0,001$ ). La baisse du taux de phosphate dans le groupe carboxymaltose ferrique a été associée à une augmentation concomitante de l'excrétion urinaire de phosphate, qui n'est pas apparue dans le groupe ferumoxytol. Par ailleurs, la FGF23 a doublé la première semaine et a encore doublé la deuxième semaine dans le groupe carboxymaltose ferrique alors qu'elle est restée inchangée dans l'autre groupe (changement de pourcentage moyen de chaque patient entre le niveau de base et le pic de la deuxième semaine:

+302,8 ± 326,2 % vs. +10,1 ± 61,0 %;  $p < 0,001$ ). Le carboxymaltose ferrique a induit également une baisse significative des taux de vitamine D et de calcium (4).

Dans une étude prospective sur huit patients ayant reçu une injection du complexe fer-polymaltose, les taux plasmatiques de phosphate ont chuté après l'injection de fer de 3,4 +/- 0,6 mg/dl à 1,8 +/- 0,6 mg/dl une semaine post-injection ( $p < 0,0001$ ), ceci associé à une diminution du pourcentage de phosphate et de vitamine D réabsorbés dans les tubules rénaux ( $p < 0,001$  pour les deux paramètres). La FGF23 a également augmenté après l'injection de 43,5 pg/ml à 177 pg/ml à une semaine post-injection ( $p < 0,001$ ) et cette augmentation était inversement corrélée avec les taux sériques de phosphate ( $r = -0,74$ ,  $p < 0,05$ ) et de vitamine D ( $r = -0,71$ ,  $p < 0,05$ ) (6).

### Fer IV et ostéomalacie

Plusieurs rapports de cas relatent la survenue d'ostéomalacie sous fer IV – pour une revue de la littérature jusqu'en 2017, voir l'article de Zoller et al. (3). On peut citer deux cas rapportés dans la littérature de deux patientes qui ont développé une ostéomalacie hypophosphatémique sévère et des fractures multiples après traitement par fer IV (1 g de complexe fer-polymaltose pendant 13 et 17 mois). La FGF23 a été mesurée pour une des deux patientes et était élevée à 285 pg/mL (norme:  $< 54$  pg/ml). Après que le diagnostic d'ostéomalacie eut été posé, les injections de fer-polymaltose ont été arrêtées et les symptômes et valeurs de laboratoires se sont améliorés (8).

Un autre cas rapporte une patiente ayant développé une hypophosphatémie sévère et symptomatique et des fractures après avoir reçu au total 11 g de carboxymaltose ferrique, en injection de 1 g sur les deux dernières années avec une dernière infusion remontant à deux mois. La patiente présentait

également une hypocalcémie, une carence en vitamine D et une excrétion urinaire de phosphate augmentée. Elle a été supplémentée en phosphate et calcitriol et son traitement en fer IV remplacé par du fer per os. Le suivi six mois plus tard a démontré une amélioration significative des symptômes et des valeurs de laboratoire (9).

Un patient ayant reçu 1g de carboxymaltose ferrique une fois par mois pendant huit mois a développé des douleurs et incapacités à marcher. Il a présenté une FGF23 élevée (226 ng/L), une hypophosphatémie majeure, avec des faibles taux de calcium et vitamine D ainsi qu'une excrétion urinaire de phosphate élevée. Un lien avec son traitement de fer a été suspecté quand la supplémentation en calcitriol et phosphate n'améliorait pas les symptômes. Le traitement de fer IV a été arrêté et les symptômes et valeurs de laboratoires se sont résolus. En raison d'une anémie récurrente, le patient a reçu une nouvelle infusion de 1g de carboxymaltose ferrique et un mois après, le taux sérique de FGF23 a de nouveau augmenté et celui de phosphate diminué. Le patient était cependant asymptomatique et tout est revenu à la normale deux mois plus tard (10).

Finalement, le *Lareb (Netherlands Pharmacovigilance Centre)*, après quatre cas rapportés dans leur base de données, a émis un signal concernant l'ostéomalacie sous fer IV et ceci en date du 27 novembre 2019 (11).

### Conclusion

L'ostéomalacie sous fer IV est un effet indésirable mal connu et probablement également mal rapporté via les systèmes de pharmacovigilance spontanés. Bien que cet effet indésirable semble survenir plus souvent avec le carboxymaltose ferrique (Ferinject®), des cas sont décrits dans la littérature avec les autres fers IV. Le mécanisme par lequel cet effet indésirable survient, c'est-à-dire via une augmentation de la FGF23 résultant en



une excrétion de phosphate et donc d'une hypophosphatémie, semble clair. A ce jour, les SmPC des fers IV disponibles en Suisse mentionnent l'hypophosphatémie mais une recommandation de suivi de la phosphatémie et une mention de l'ostéomalacie comme effet indésirable manquent et devraient être ajoutées.

## Références

- (1) Publication des informations sur les médicaments (AIPS). Swissmedic, Berne, Suisse [Internet]. [cited 2020 Sep 7]. Available from: <https://www.swissmedicin.ch/>
- (2) Jha S, Chapman M, Roszko K. When Low Bone Mineral Density and Fractures Is Not Osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2019;17(5):324–32.
- (3) Zoller H, Schaefer B, Glodny B. Iron-induced hypophosphatemia: an emerging complication. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017;26(4):266–75.
- (4) Wolf M, Chertow GM, Macdougall IC, Kaper R, Krop J, Strauss W. Randomized trial of intravenous iron-induced hypophosphatemia. *JCI Insight*. 2018 06;3(23).
- (5) Wolf M, Koch TA, Bregman DB. Effects of iron deficiency anemia and its treatment on fibroblast growth factor 23 and phosphate homeostasis in women. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2013 Aug;28(8):1793–803.
- (6) Schouten BJ, Hunt PJ, Livesey JH, Frampton CM, Soule SG. FGF23 elevation and hypophosphatemia after intravenous iron polymaltose: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jul;94(7):2332–7.
- (7) Frazier R, Hodakowski A, Cai X, Lee J, Zakarija A, Stein B, et al. Effects of ferric carboxymaltose on markers of mineral and bone metabolism: A single-center prospective observational study of women with iron deficiency. *Bone*. 2020 Jul 28;141:115559.
- (8) Bishay RH, Ganda K, Seibel MJ. Long-term iron polymaltose infusions associated with hypophosphataemic osteomalacia: a report of two cases and review of the literature. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2017 Jan;8(1–2):14–9.
- (9) Fang W, McMahon LP, Bloom S, Garg M. Symptomatic severe hypophosphatemia after intravenous ferric carboxymaltose. *JGH Open Open Access J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Oct;3(5):438–40.
- (10) Urbina T, Belkhir R, Rossi G, Carbonnel F, Pavy S, Collins M, et al. Iron Supplementation-Induced Phosphaturic Osteomalacia: FGF23 is the Culprit. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2018;33(3):540–2.
- (11) Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. Intravenous iron and osteomalacia. 27 Novembre 2017 [Internet]. Available from: [https://data-bankws.lareb.nl/Downloads/Signals\\_2019\\_Intravenous%20iron%20and%20osteomalacia.pdf](https://data-bankws.lareb.nl/Downloads/Signals_2019_Intravenous%20iron%20and%20osteomalacia.pdf)

## Regulatory

### Du signal de sécurité à la prise de mesures – le rôle essentiel de la gestion des signaux de sécurité relatifs aux médicaments à usage humain pour la sécurité des patients

En Suisse, tous les médicaments font l'objet d'une évaluation de leur qualité, de leur sécurité et de leur efficacité, ainsi que d'une analyse de leur rapport bénéfice-risque, qui doit être positif au moment où une autorisation de mise sur le marché leur est délivrée. Cependant, compte tenu des limites connues des essais cliniques, il n'est généralement pas possible de déterminer entièrement le profil de sécurité d'un médicament au moment de son autorisation. Ce n'est qu'après sa mise sur le marché, lorsque le médicament est utilisé en conditions réelles, que les connaissances sur son profil de sécurité s'enrichissent progressivement.

Pour ce faire, il est déterminant de mettre en place une surveillance minutieuse et continue du profil de sécurité de tous les médicaments pendant l'ensemble de leur cycle de vie afin d'identifier et de réduire au maximum les risques nouveaux.

Le système d'annonce spontanée des effets indésirables est un des outils qui permettent une surveillance efficace après la mise sur le marché du médicament. Ces annonces – en sus d'autres informations – représentent le socle de l'évaluation et de l'amélioration permanentes de la sécurité des médicaments. Elles mettent en évidence les effets secondaires relativement rares et jusque-là inconnus, les augmentations de fréquence, et les évolutions de la nature ou de la sévérité d'effets secondaires connus.

On entend par signal de sécurité toute information sur des effets indésirables nouveaux

ou connus qui ont été potentiellement déclenchés par un médicament et qui doivent être analysés de manière plus approfondie. Ces signaux peuvent cependant aussi provenir de sources importantes autres que le système d'annonce spontanée des effets indésirables, dont les essais cliniques et la littérature scientifique.

La détection et la gestion des signaux de sécurité sont des activités-clés de la surveillance post-commercialisation des médicaments.

Si l'évaluation réalisée dans le cadre d'un signal de sécurité confirme qu'il s'agit d'un risque nouveau, des mesures sont généralement prises pour réduire les risques.

Ces mesures vont des adaptations de l'information du médicament au retrait du marché du médicament en passant par la demande d'études supplémentaires. L'application de leur mise en œuvre est coordonnée par Swissmedic. Selon le cas de figure, différentes mesures sont alors prises pour informer les médecins, les patients et les autres personnes intéressées comme une DHPC, (*Direct Healthcare Professional Communication*) ou des publications.

### Gestion des signaux de sécurité par Swissmedic

Swissmedic évalue en continu la banque de données nationale des effets indésirables déclarés en Suisse afin de détecter les signaux de sécurité. Ensuite, l'institut analyse ces derniers et ordonne, si nécessaire, des mesures idoines qui permettront de réduire les risques.

Cependant, les problèmes de sécurité des médicaments ne s'arrêtent pas aux frontières nationales. L'évaluation des signaux de sécurité internationaux, qui reposent en

général sur des corpus de données nettement plus volumineux, joue aussi un rôle essentiel dans la sécurité des médicaments en Suisse.

Dans le cadre de la gestion des signaux de sécurité et des risques, chaque signal de sécurité relatif à un médicament ou à un principe actif autorisés par Swissmedic – que ce signal provienne de Suisse ou de l'étranger – est considéré comme potentiellement pertinent pour le profil bénéfice-risque du médicament en question.

### Obligation des entreprises de déclarer les signaux de sécurité

L'obligation qui incombe au titulaire de l'autorisation de déclarer à Swissmedic les signaux de sécurité relatifs à des médicaments est régie, de même que les délais de déclaration, par la loi sur les produits thérapeutiques (art. 59 LPT<sup>h</sup>) et par l'ordonnance sur les médicaments (art. 61, 62 et 63 OMéd).

La nécessité de communiquer immédiatement les nouveaux signaux constitue en principe la pierre angulaire de cette obligation. L'échange actif d'informations entre Swissmedic et les titulaires d'autorisations au sujet de ces signaux permet d'évaluer rapidement ces derniers et de mettre directement en œuvre des mesures pour réduire les risques.

En l'occurrence, les différents délais de déclaration dépendent du risque potentiel inhérent au signal de sécurité. Aussi les signaux impliquant un risque sévère, par exemple lorsqu'il y a lieu de prendre rapidement des mesures pour garantir la sécurité des médicaments comme l'information immédiate du grand public, le retrait du marché à court terme, doivent-ils être déclarés à Swissmedic immédiatement et sans dépasser un délai de cinq jours.

En ce qui concerne les signaux qui n'induisent pas de risque potentiel sévère, mais qui

requièrent malgré tout de modifier l'information concernant le médicament, le titulaire de l'autorisation est tenu, sans que Swissmedic doive l'y inviter spécifiquement, d'adapter l'information sur le médicament à l'état actuel des connaissances scientifiques et techniques, ainsi qu'aux nouveaux événements et évaluations. En l'occurrence, c'est en déposant une demande de modification de l'information concernant le médicament dans un délai de six mois après la clôture de l'évaluation du signal que le titulaire de l'autorisation s'acquitte de son obligation de déclarer le signal de sécurité.

Swissmedic vérifie régulièrement si les titulaires d'autorisations respectent leurs obligations de déclaration, notamment dans le cadre d'inspections portant sur la pharmacovigilance.

### Signaux de sécurité évalués par des autorités étrangères

Pour Swissmedic, les évaluations des signaux de sécurité réalisées par les autres autorités à l'étranger sont également essentielles pour pouvoir mettre rapidement en œuvre en Suisse des mesures permettant de réduire les risques en tenant compte du contexte international. Les titulaires d'autorisations sont ainsi tenus de déclarer à Swissmedic les signaux qui sont évalués par des autorités à l'étranger (pays ayant un système de contrôle des médicaments équivalent à celui de la Suisse, et en particulier les pays de l'UE et de l'AELE ainsi que les États-Unis) et qui pourraient concerner des médicaments autorisés en Suisse.

### Évaluation des signaux par Swissmedic

Lorsque des signaux de sécurité sont déclarés à Swissmedic, l'institut évalue les informations qui lui sont présentées, ainsi que les mesures prévues pour réduire les risques le cas échéant. En règle générale, l'institut procède ce faisant à une expertise du signal à

l'aune du principe actif, et dans certains cas aussi à l'aune des classes de substances. Si des informations ou des données font défaut et ne permettent dès lors pas d'évaluer le signal de façon appropriée, l'institut les demande au titulaire de l'autorisation.

Lors de l'évaluation des signaux de sécurité, l'institut s'appuie également sur les informations qu'il échange avec d'autres autorités dans le cadre des « *International Postmarket Surveillance Teleconferences* » (1) qui se tiennent à intervalles réguliers, et au cours desquelles des débats ont notamment lieu sur les signaux de sécurité qui présentent un intérêt commun pour les autorités participantes.

#### Mise en œuvre des mesures destinées à réduire les risques

Au terme de l'évaluation des signaux suisses et internationaux par l'institut, ce dernier communique aux titulaires des autorisations ses conclusions par rapport aux mesures à prendre pour réduire les risques, ainsi qu'au calendrier de mise en œuvre de ces dernières (libellé de l'adaptation de l'information concernant le médicament, délai de soumission de la demande correspondante et autres mesures, DHPC notamment, le cas échéant).

La procédure de gestion des signaux de sécurité a été modifiée en profondeur dans ce sens en janvier 2020 (voir également à ce sujet le site Internet de Swissmedic) afin de garantir une mise en œuvre plus rapide des mesures de réduction des risques.

Dans le cadre de la procédure de gestion des signaux par Swissmedic, le libellé définitif des modifications à apporter dans l'information sur le médicament et/ou dans les textes figurant sur les emballages fera dorénavant l'objet d'une décision dès que l'institut aura clôturé son évaluation du signal.

Le titulaire de l'autorisation recevra d'abord un courrier précisant le libellé des modifications à effectuer dans l'information sur le médicament selon Swissmedic. Pour les signaux de sécurité internationaux, et en particulier ceux de l'EMA ou de la FDA, l'institut prendra en considération les textes énoncés par ces autorités sauf si des prescriptions plus strictes s'appliquent déjà en Suisse. Dans la mesure du possible, l'objectif est de fournir des informations sur les risques aussi cohérentes que possible en tenant compte de l'environnement international

Si le titulaire de l'autorisation n'a pas pris position contre le texte proposé dans les délais impartis, son consentement est considéré comme acquis et Swissmedic clôturera la procédure de gestion du signal en statuant sur ce texte par voie de décision.

Si le titulaire de l'autorisation a fait part de son désaccord avec les adaptations textuelles proposées, ou lorsque les modifications requises sont complexes et de grande ampleur, Swissmedic examine la prise de position de l'entreprise et communique ensuite les résultats de son examen par préavis.

Lorsque l'institut rend sa décision au sujet du signal de sécurité, le titulaire de l'autorisation dispose d'un délai de 30 jours civils pour procéder aux adaptations requises au niveau des textes d'information sur le médicament dans le cadre d'une demande C.I.1 a) de type IA<sub>IN</sub>.

Dans l'ensemble, le nombre de déclarations de signaux de sécurité a augmenté ces dernières années. Il est donc d'autant plus important de mener les procédures de gestion de ces signaux de manière efficace. Les adaptations susmentionnées de la procédure de gestion des signaux de sécurité ont permis de raccourcir nettement les délais de mise en œuvre des mesures qui s'imposent pour réduire les risques en Suisse.



Par ailleurs, les titulaires d'autorisation apportent aussi une contribution importante à une mise en œuvre rapide. En règle générale, ils communiquent les signaux à Swissmedic de manière fiable, rapide et bien documentée, créant ainsi la base d'une évaluation efficace des signaux par Swissmedic.

La gestion actuelle des signaux de sécurité garantit un suivi efficace du profil de risque des médicaments, ainsi que la réalisation en continu des adaptations nécessaires pour la sécurité, ce qui permet de faire en sorte que,

tout au long du cycle de vie du médicament, les produits mis à la disposition des patients en Suisse soient sûrs et efficaces.

(1) Autorités participantes : Australie – TGA (*Therapeutic Goods Administration*), Grande-Bretagne – MHRA (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*), Canada – Santé Canada, Nouvelle-Zélande – Medsafe, Suisse – Swissmedic, Singapour – HSA (*Health Sciences Authority*), États-Unis – FDA (*Food and Drug Administration*)

*Dre Stephanie Storre,  
Danijela Pavelic Ferretti, PhD*

*Division Sécurité des médicaments, Swissmedic*

## Rétrospective statistique 2019

### Vigilance des médicaments à usage humain

Swissmedic recense les signaux de sécurité relatifs aux médicaments sur la base des déclarations d'effets indésirables (EI) établies en Suisse. Lorsque ses investigations confirment un nouveau risque, Swissmedic prend les mesures qui s'imposent en veillant à ce que son action soit en adéquation avec l'environnement international. Dans le cadre du réseau de pharmacovigilance, les déclarations d'EI directement transmises par des professionnels ou des patients sont évaluées et saisies dans la base de données nationale par six centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) agissant sur mandat de Swissmedic. D'autres rapports d'effets secondaires constatés en Suisse sont transmis à Swissmedic par l'intermédiaire des entreprises pharmaceutiques.

#### Activités

La nouvelle base de données VigilanceONE Ultimate relative aux effets indésirables de médicaments en Suisse a été perfectionnée et permet désormais des analyses spécialisées.

Swissmedic a encore intensifié sa collaboration internationale avec des autorités étrangères et dans le cadre de commissions spécialisées multinationales, notamment par le biais d'échanges réguliers autour des signaux de sécurité ou en participant à des activités de l'ICH ou de l'OMS.

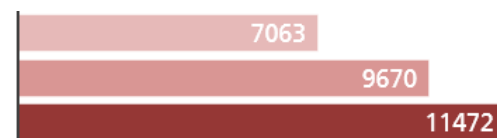
Swissmedic a par ailleurs apporté sa contribution au *Swiss National Report on Quality and Safety in Healthcare* concernant des aspects liés à la sécurité des médicaments.

Enfin, de nouveaux contrats de prestations axés sur les déclarations comprenant des aspects pertinents pour la sécurité ont été élaborés en vue de la collaboration qui sera entretenue avec les CRPV en 2021 et 2022.

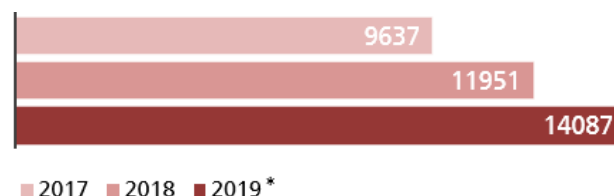
#### Déclarations d'EI transmises par les CRPV



#### Déclarations d'EI établies par des entreprises



#### Nombre total de déclarations d'EI



\* Pour la première fois, les chiffres de 2019 comprennent aussi les déclarations de suivi. Aucune comparaison directe avec les chiffres des années précédentes n'est donc possible.

Division Sécurité des médicaments, Swissmedic

## Vaccinovigilance

Rapport complet – lien :

[Effets indésirables liés à une vaccination – rapport annuel 2019](#)

### Synthèse des effets indésirables liés à une vaccination annoncés en Suisse en 2019

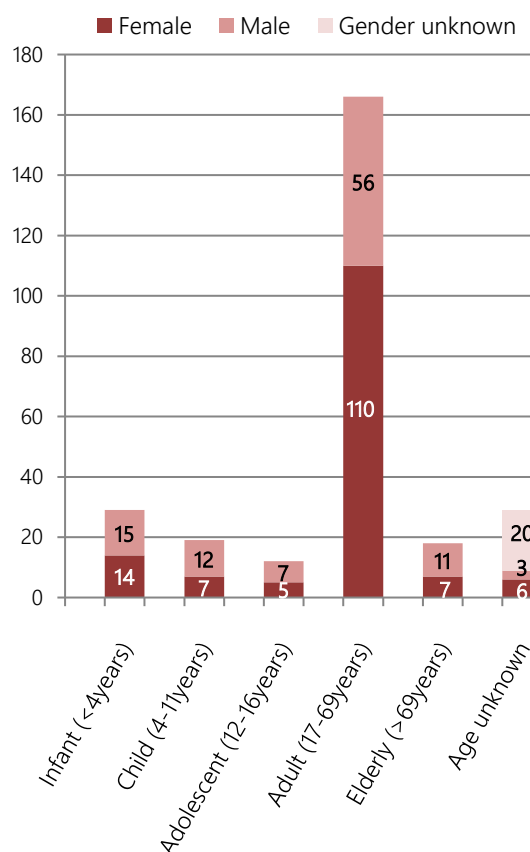
En 2019, la division Sécurité des médicaments de Swissmedic a reçu 273 nouvelles annonces d'effets indésirables présumés liés à une vaccination (AEFI, *adverse events following immunization*) qui sont survenus en Suisse, soit un chiffre plus élevé qu'en 2018 (223 annonces) et en 2017 (232 annonces).

Comme en 2018, les annonces d'AEFI soumises en 2019 ont été enregistrées et évaluées dans VigilanceONE Ultimate, la base de données de Swissmedic pour la pharmacovigilance. Dans la mesure où l'on ne dispose pas de données précises concernant le nombre total de vaccins / doses administrés en 2019, il est difficile de tirer des conclusions claires au sujet du taux d'annonces des AEFI.

Comme dans le passé, Swissmedic continue d'encourager la déclaration spontanée d'annonces d'AEFI de qualité optimale, car ces dernières permettent de détecter précocement de nouveaux signaux de sécurité. En effet, les experts du *Swissmedic Human Medicines Expert Committees (HMEC)* participent à l'évaluation d'importantes problématiques de sécurité liées aux vaccins – ainsi que des risques potentiels – s'il y a lieu.

Et lorsque le taux d'annonces d'AEFI augmente dans la base de données, l'évaluation scientifique des cas pertinents qui s'ensuit peut déboucher sur des mesures de réduction des risques destinées à garantir la sécurité des vaccins.

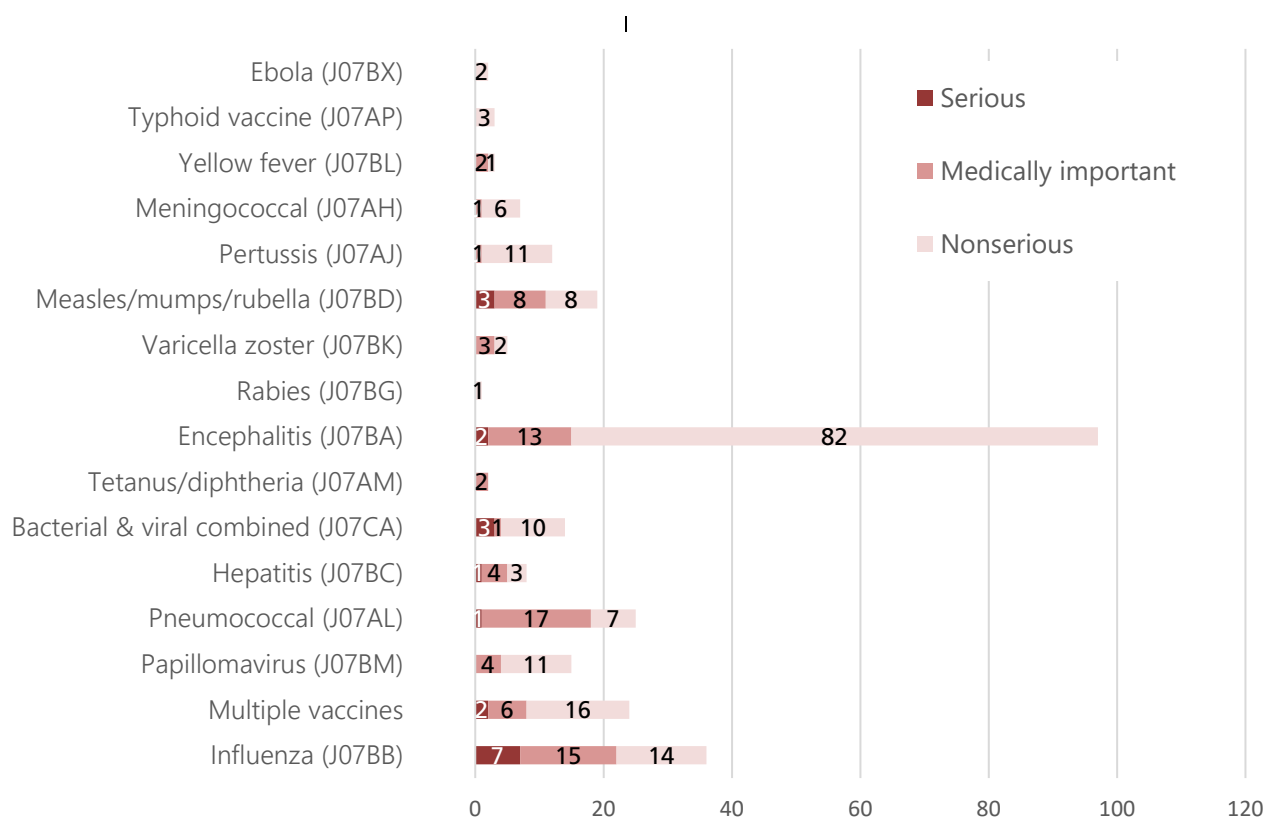
### Illustration n° 1 : Nombre d'annonces d'AEFI classées selon le groupe d'âge et le sexe, 2019



L'illustration n° 1 compare le nombre d'annonces reçues pour les différents groupes d'âge et pour les deux sexes. La majorité des annonces d'AEFI concernaient des adultes (166 annonces), les enfants en bas âge arrivant en deuxième place (29 annonces), suivis des enfants (19 annonces), des personnes âgées (18 annonces) et des adolescents (12 annonces).

Tout au long de l'année 2019, le nombre d'annonces relatant des AEFI survenus chez des femmes (149 annonces) a été supérieur à celui se rapportant à des hommes (104 annonces). Par ailleurs, 20 annonces ne précisaient pas le sexe de la personne concernée. Enfin, 29 annonces ne mentionnaient pas le groupe d'âge auquel appartenaient les patients.

## Illustration n°2 : Nombre d'annonces classées en fonction du groupe de vaccins (code ATC) et du degré de gravité, 2019



L'illustration no 2 indique le nombre d'annonces spontanées d'AEFI ventilées en fonction du groupe de vaccins (code ATC) et du degré de gravité. Swissmedic ne dispose d'aucune donnée concernant le nombre de doses administrées pour chaque groupe de vaccins en 2019. Par conséquent, ce graphique ne renseigne pas sur le groupe de vaccins associé au taux d'AEFI le plus élevé (nombre d'AEFI pour 100 000 doses). De manière générale, un problème de sécurité annoncé est qualifié de « grave » s'il concerne un effet indésirable (EI) léthal, provoquant ou prolongeant une hospitalisation, susceptible de mettre la vie en danger, entraînant une incapacité significative ou durable, ou se manifestant par une anomalie congénitale.

Par ailleurs, est qualifiée de « médicalement importante » (et donc de « grave ») toute annonce qui ne remplit pas les critères d'un EI grave, mais qui signale un événement significatif selon l'évaluation médicale. Toutes les autres annonces sont considérées comme « non graves » (par exemple

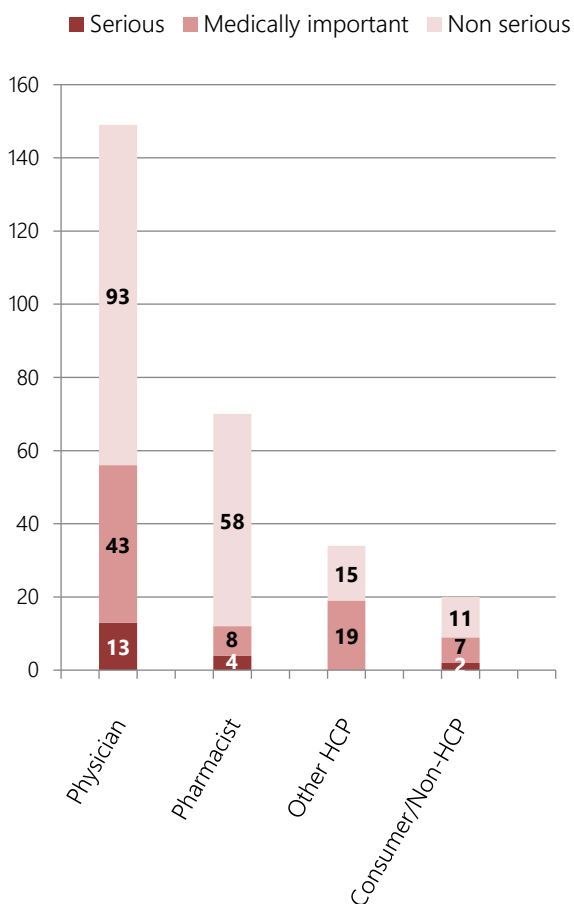
les effets indésirables évoluant spontanément vers la guérison, avec bonne récupération). Sur les 273 annonces spontanées reçues en 2019, 177 (64,8 %) signalaient des événements non graves, 77 (28,2 %) des événements médicalement importants et 19 (7 %) des AEFI ayant eu des conséquences graves.

Si l'on prend en considération l'ensemble des vaccins, on constate que, d'une manière générale, la fréquence relative (pourcentage) des annonces « graves » ou « médicalement importantes » a diminué par rapport à l'année précédente (35,2 % en 2019 contre 52,9 % en 2018).

Comme le montre l'illustration no 2, le nombre d'annonces liées à la vaccination contre l'encéphalite à tiques a augmenté en 2019. Cependant, la grande majorité de ces annonces ont été qualifiées de « non graves », le nombre de cas liés à la vaccination contre l'encéphalite jugés « graves » ou « médicalement importants » étant comparable à celui reçu pour d'autres groupes de vaccins.

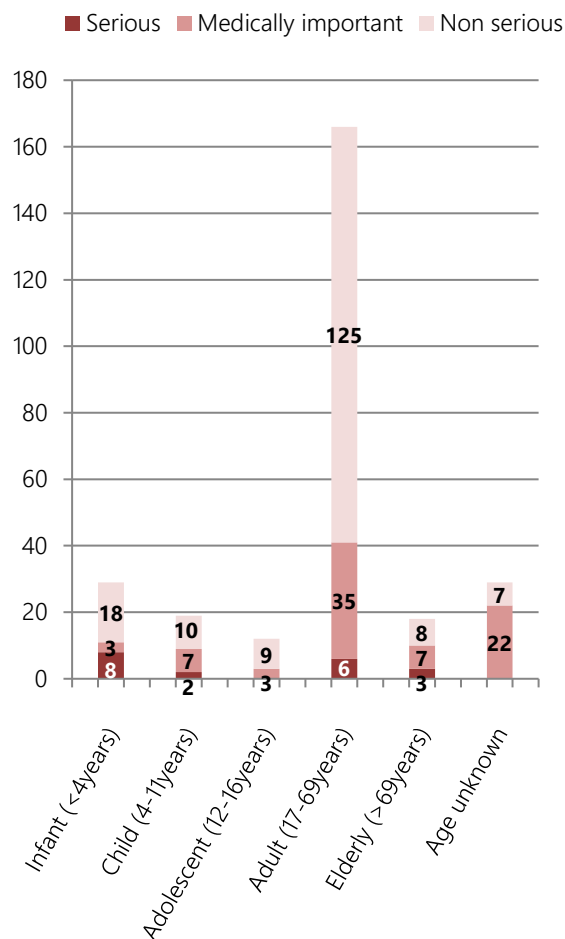


### Illustration n° 3 : Nombre d'annonces d'AEFI ventilées suivant la qualification de l'annonceur et le degré de gravité, 2019



L'illustration no 3 présente le nombre d'annonces d'AEFI reçues en Suisse en 2019, ventilées en fonction de la qualification de l'annonceur primaire et du degré de gravité. La grande majorité des annonces émanaient de professionnels de la santé, qui ont, pour la plupart, fourni des données confirmées médicalement et des annonces de bonne qualité portant sur des cas individuels d'AEFI. La plupart des annonces avaient été rédigées par des médecins (149 annonces sur 273), et c'est de ces derniers que provenait le nombre le plus élevé d'annonces considérées comme graves ou médicalement importantes (56 annonces sur 149).

### Illustration n° 4 : Nombre d'annonces d'AEFI réparties selon le groupe d'âge et le degré de gravité, 2019



L'illustration no 4 représente le nombre d'annonces spontanées d'AEFI réparties selon la tranche d'âge et le degré de gravité. On constate aisément que c'est dans le groupe des adultes que le nombre d'annonces « graves » ou « médicalement importantes » (41 annonces d'AEFI au total) est le plus élevé.

En revanche, le groupe des personnes âgées totalise le pourcentage le plus élevé de cas « graves » ou « médicalement importants » pris ensemble en 2019 (10 annonces sur 18, soit 55,5 %) en comparaison avec les autres groupes spécifiquement enregistrés, à savoir les enfants (9 annonces sur 19, soit 47,4 %), les enfants en bas âge (11 annonces sur 29, soit 37,9 %) et les adultes (41 annonces sur 166, soit 24,7 %).

*Dr Valeriu Toma*

*Division Sécurité des médicaments, Swissmedic*

## Vigilance dans le domaine des médicaments vétérinaires : effets indésirables déclarés en 2019

Au total, 371 déclarations d'effets indésirables relatives à des médicaments à usage vétérinaire ont été reçues en 2019, ce qui représente une augmentation significative par rapport à l'année précédente (+12,8 %). La majorité de ces déclarations concernaient des animaux de compagnie (215 chiens et 108 chats) et des bovins (25 déclarations). La plupart des réactions déclarées étaient liées à l'utilisation d'antiparasitaires (201 déclarations), de préparations hormonales (37 déclarations) ou d'anti-infectieux (34 rapports).

Sur 371 déclarations, 43 ont été établies à la suite de consultations de Tox Info Suisse à Zurich et impliquaient principalement l'ingestion de comprimés aromatisés en quantités

excessives ou, dans certains cas, des reconversions (utilisation chez d'autres espèces que celles autorisées). Swissmedic a aussi reçu 108 déclarations d'exposition de personnes à des médicaments à usage vétérinaire.

Les déclarations ont permis d'identifier deux signaux, qui ont conduit à la révision des sections de l'information sur le médicament consacrées aux indications ou aux effets indésirables.

*Dr vét. Cedric R. Müntener*

*Division Médicaments vétérinaires, Swissmedic*

*Rapport 2019 complet (disponible en allemand) :*

[Effets indésirables relatives à des médicaments vétérinaires en 2019](#)

---

## Informations sur le site web de Swissmedic

---

### Healthcare Professional Communication

---

11.12.2020

[Information importante – Magnesium Gluconate de Fagron](#)

Du gluconate de potassium peut se trouver dans des fûts de Magnesium Gluconate de Fagron

16.10.2020

[DHPC – Optiray 300, solution pour injection présentée sous forme de seringue préremplie de 75 ml](#)

Difficultés peuvent survenir lors du vissage de l'adaptateur Luer Lock

06.10.2020

[DHPC – EYLEA® \(aflibercept\)](#)

Information sur la préparation et l'injection correctes de la seringue préremplie

28.09.2020

[DHPC – Lemtrada \(alemtuzumab\)](#)

Restriction de l'indication, contre-indications supplémentaires et mesures de minimisation des risques

23.09.2020

[DHPC – Ancotil® \(flucytosine\), solution pour perfusion 1 % \(IV\)](#)

Nouvelle contre-indication et recommandations actualisées pour l'utilisation chez les patients atteints d'un déficit en DPD

01.07.2020

[HPC – Thiopental Inresa, poudre pour la préparation d'une solution injectable/solution pour perfusion \(i.v.\)](#)

01.07.2020

[DHPC – Études épidémiologiques publiées récemment visant à évaluer le risque de malformations congénitales](#)

en rapport avec l'utilisation de médicaments contenant de l'ondansétron

26.06.2020

[DHPC – ONIVYDE \(irinotécan liposomal\)](#)

Risque d'erreur médicamenteuse due au changement d'expression du dosage et de la posologie

27.05.2020

[DHPC – Hydroxychloroquine](#)

Risque d'allongement de l'intervalle QT

## Sous la loupe

---

08.12.2020

### [Pandémie de maladie à coronavirus \(COVID-19\)](#)

Informations relatives au nouveau coronavirus (SARS-CoV-2)

## Communications

---

11.12.2020

### [Bénéfices et risques des vaccins contre le COVID-19: des autorisations rapides sont possibles mais les vaccinations anticipées ne sont pas une solution pour la Suisse](#)

Priorité à la sécurité de la population suisse

08.12.2020

### [Déclaration de l'ICMRA sur la poursuite des études cliniques](#)

L'ICMRA recommande le suivi continu des participants des essais cliniques pour le vaccin contre le SRAS-CoV2

07.12.2020

### [Nouvelles modalités de déclaration des effets secondaires pour les professionnels de la santé à partir du 1er janvier 2021](#)

Sécurité des médicaments

04.12.2020

### [Déclaration du Consortium Access sur les preuves de qualité, d'efficacité et de sécurité des vaccins contre le COVID-19](#)

Les autorités de régulation des médicaments qui font partie du Consortium Access n'autoriseront des vaccins qu'à condition que leur rapport bénéfice-risque soit favorable

03.12.2020

### [Taxe de surveillance 2020 – déclaration](#)

Délai d'envoi: le 22 janvier 2021

20.11.2020

### [Risque de perturbations temporaires de l'approvisionnement en raison d'une interruption de la production chez un sous-traitant suisse](#)

Une inspection réalisée par Swissmedic révèle des manquements au niveau des Bonnes pratiques de fabrication (BPF)

20.11.2020

### [Validité des certificats de BPF](#)

pendant la pandémie de Covid-19

13.11.2020

### [Swissmedic examine un dossier pour un candidat vaccin de l'entreprise Moderna](#)

Une nouvelle demande d'autorisation d'un vaccin contre le COVID-19 examinée dans le cadre d'une procédure de soumission en continu

26.10.2020

### [Projet « Orbis »: bilan après un an](#)

Rapport sur l'analyse des mesures réglementaires de promotion des médicaments oncologiques innovants

22.10.2020

### [Découverte d'une nouvelle contamination par une nitrosamine dans des médicaments antituberculeux: Swissmedic poursuit ses investigations](#)

Des traces de nitrosamine MeNP ont été détectées dans de la rifampicine

20.10.2020

### [Vigilance dans le domaine des médicaments à usage vétérinaire 2019](#)

Déclarations d'effets indésirables relatives à des médicaments à usage vétérinaire

19.10.2020

### [Swissmedic reçoit une deuxième demande d'autorisation de mise sur le marché pour un vaccin contre le coronavirus](#)

L'autorité suisse de contrôle des produits thérapeutiques examine un nouveau dossier de demande d'autorisation d'un vaccin en procédure de soumission en continu

14.10.2020

[Le Consortium ACSS compte désormais un nouveau membre, le Royaume-Uni, auquel il souhaite la bienvenue](#)

La MHRA est ravie de rejoindre le consortium

07.10.2020

[Rapport concernant l'évaluation et la reclassification des substances de la liste SAT](#)

Projet Reclassification des médicaments de la catégorie de remise C

06.10.2020

[Pandémie de COVID-19: la Suisse prend part à l'opération « STOP »](#)

Plus de 130 tonnes de masques faciaux médicaux contrôlés

06.10.2020

[Swissmedic démarre la procédure d'examen en continu d'une demande d'autorisation d'un vaccin contre le COVID-19](#)

Une première demande d'autorisation de mise sur le marché soumise en Suisse pour un vaccin contre le COVID-19

01.10.2020

[Swissmedic étend la procédure MAGHP](#)

La nouvelle procédure Light se fonde sur la procédure MAGHP déjà établie, mais est explicitement applicable aux demandes de procédure rapide d'autorisation et d'autorisation à durée limitée

25.09.2020

[Soumission par voie électronique des déclarations de modifications essentielles: application du nouveau processus à partir du 1er novembre 2020](#)

(modifications essentielles au sens de l'art. 41, al. 2 OAMéd)

22.09.2020

[Avertissement concernant le prétendu produit miraculeux dénommé « Solution minérale miracle » \(Miracle Mineral Supplements – MMS\)](#)

À travers le monde, les scientifiques multiplient les mises en garde contre le MMS

15.09.2020

[Update – Avertissement concernant des produits prétendument végétaux](#)

Swissmedic met donc instamment en garde contre la prise de produits amincissants et autres articles prétendument naturels

08.09.2020

[Nouvelle classification à l'aune de la législation sur les produits thérapeutiques des préparations préparées sur mesure pour chaque patient comme médicaments non standardisés](#)

Cette nouvelle classification remplace l'interprétation antérieure et la classification au regard du droit des produits thérapeutiques de diverses préparations à base de sérum autologue

18.08.2020

[Benchmarking 2020 – Comparaison des délais de traitement des demandes d'autorisation de mise sur le marché \(AMM\) de médicaments à usage humain en Suisse par rapport à l'UE et aux États-Unis et analyse des différents processus d'autorisation suisses](#)

Comparaison avec l'EMA et la FDA et analyse des différents processus d'autorisation suisses

23.07.2020

[Soumission par voie électronique des déclarations de modifications essentielles à partir de l'automne 2020](#)

Nouvelle procédure prévue pour les titulaires d'autorisations d'exploitation

03.07.2020

[Une Étude atteste de la compétitivité internationale de Swissmedic](#)

Si l'on considère le temps consacré à l'examen scientifique des demandes d'autorisation, Swissmedic est, en comparaison avec les autres pays, au même niveau que les autorités les plus rapides

02.07.2020

[Swissmedic autorise un élargissement de l'utilisation du remdésivir](#)

Le remdésivir peut dès à présent être utilisé plus largement hors des essais cliniques pour le traitement des patients atteints de COVID-19 en Suisse



02.07.2020

[Les autorités sanitaires renforcent leur collaboration dans le cadre de la lutte contre le COVID-19](#)

Concrétisation de la recherche observationnelle

01.07.2020

[Nouvelles règles de prolongation des délais pour les demandes d'autorisation de médicaments à usage humain](#)

Swissmedic a décidé de modifier ses pratiques

01.07.2020

[Optimisation de l'étape relative à l'étiquetage pour les médicaments à usage humain](#)

Réduction des phases additionnelles d'examen des textes

01.07.2020

[Liste des médicaments de la catégorie de remise D pouvant être remis par des naturopathes titulaires d'un diplôme fédéral \(NPT DF\)](#)

Liste des médicaments à usage humain de la catégorie de remise D pouvant être remis par des naturopathes

01.07.2020

[Des rencontres virtuelles en lieu et place des réunions de l'ICH à Vancouver pendant la pandémie de COVID-19](#)

Les groupes de travail de l'ICH poursuivent leurs activités en ligne

01.07.2020

[Soumission de mises à jour de DMF](#)

Désormais possible sous la forme d'une modification de type II

01.07.2020

[OEMéd et OASMéd : mise à jour de quatre annexes](#)

Le Conseil de l'Institut a mis en vigueur la mise à jour des annexes 3a et 7 de l'OEMéd et des annexes 2 et 3 de l'OASMéd au 1er juillet 2020.

26.05.2020

[Swissmedic autorise pour la première fois un nouveau principe actif dans le cadre de l'initiative Orbis](#)

L'examen de la demande d'AMM déposée pour le tucatinib, un principe actif destiné au traitement d'une forme particulièrement agressive de cancer du sein, a été achevé en seulement 4 mois

La liste complète se trouve à l'adresse suivante :  
[www.swissmedic.ch/updates-fr](http://www.swissmedic.ch/updates-fr)