

CT012019033  
 Direction de la Surveillance  
 M. Pascal Empereur Bissonnet

**Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012019033**

Séance du mardi 23 avril 2019 de 09h45 à 16h00 en salles 1 & 2

Nom des participants	CRPV	Présent
Céline GONZALEZ	Amiens	X
Laurence LAGARCE	Angers	X
Mélanie MOLTENIS	Besançon	X
Paola SANCHEZ PENA	Bordeaux	X
Dominique CARLHANT-KOWALSKI	Brest	X
Marion SASSIER	Caen	X
Chouki CHENAF	Clermont-Ferrand	X
Aurélie GRANDVUILLEMIN	Dijon /Suppléante de la présidente	X
Marion LEPELLEY	Grenoble	X
Sophie GAUTIER	Lille	X
Hélène GENIAUX	Limoges	X
Thierry VIAL	Lyon	X
Franck ROUBY	Marseille	X
Jean-Luc FAILLIE	Montpellier	X
Nadine PETITPAIN	Nancy	X
Gwenaëlle VEYRAC	Nantes	X
Milou-Daniel DRICI	Nice	X
Agnès LILLO-LE LOUET	Paris HEGP	X (matin)
Laure THOMAS	Paris Henri Mondor	X
Thomas SCHIESTEL	Paris Fernand Widal	X
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Paris Pitié Salpêtrière	X
Joëlle MICHOT	Paris Saint-Antoine	X
Laurent CHOUCHANA	Paris Cochin - Port Royal	X
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Poitiers /Présidente du CTPV	X
Brahim AZZOUZ	Reims	X
Elisabeth POLARD	Rennes	X
Nathalie GUILLEMANT-MASSY	Rouen	X
Marie-Noëlle BEYENS	Saint Etienne	X
Charlotte MULLER	Strasbourg	X
Geneviève DURRIEU	Toulouse	X
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Tours	X

Nom des participants	Statut	Présent
<b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>		
Pascal EMPEREUR-BISSONNET	Directeur adjoint	X
<b>Pôle Pilotage</b>		
Baptiste JACQUOT	Evaluateur	X
Christine LAGUIDE	Attachée pilotage des réseaux	X
<b>Pôle Sécurisation</b>		
Claire FERARD	Cheffe de pôle	X
Malak ABOU-TAAM	Evaluateur	X
Annabelle PAGE	Evaluateur	X
Anne-Sophie MARIE	Stagiaire	X
Fatima REKLAOUI	Stagiaire	X
<b>Pôle Gestion du signal</b>		
Mehdi BENKEBIL	Chef de Pôle	X
Irène BIDAULT	Evaluateur	X
Claire ATTAL	Stagiaire	X
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, TRANSPLANTATION, NEPHROLOGIE, DES PRODUITS DE THERAPIE CELLULAIRE, TISSUS ET PRODUITS SANGUINS LABILES</b>		
<b>Pôle des produits en oncologie solide</b>		
Emilie PATRAS DE CAMPAIGNO	Evaluateur	X
Anissa BENLAZAR	Stagiaire	X
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, RHUMATOLOGIE, STOMATOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, UROLOGIE, GYNECOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, ALLERGOLOGIE</b>		
<b>Pôle cardiovasculaire, thrombose, métabolisme, rhumatologie, stomatologie</b>		
Solène VILLANOVA	Evaluateur	X
MARINE SOUCHE	Stagiaire	X
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANESTHESIE, ANTALGIE, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS, PSYCHOTROPES ET MEDICAMENTS DES ADDICTIONS</b>		
<b>Pôle neurologie, psychiatries, anesthésie, et médicaments de l'addiction à l'alcool</b>		
Catherine DEGUINES	Cheffe de pôle	X
Clara POUPARDIN	Stagiaire	X
Sylvie KANDAS	Stagiaire	X
Amandine BOUCHET	Stagiaire	X
<b>DIRECTION DES VACCINS, DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROENTEROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, DE THERAPIE GENIQUE ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES</b>		
<b>Pôle hépato-gastro-entérologie, dermatologie, maladies métaboliques rares, solutés de perfusion, nutrition parentérale et antidotes</b>		
Lorène LIPSZYC	Stagiaire	X

Sujets abordés	Avis EU nécessaire avant publication	
<b>1. Introduction</b> Déclaration des conflits d'intérêts	Pour adoption	
<b>2. Dossiers Produits – Substances</b>		
2.1 Suivis nationaux de pharmacovigilance des spécialités OPDIVO® (nivolumab) et KEYTRUDA® (pembrolizumab)		non
2.2 Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux anti-TNF, abatacept et risque d'infection à HPV, dysplasie et cancer du col utérin	Pour avis	
2.3 Suivi national de pharmacovigilance relative à la spécialité BRINTELLIX® (vortioxétine)		

Déroulement de la séance	
<b>Déclaration des conflits d'intérêts</b>	
Direction en charge du dossier	Direction de la Surveillance
Horaire de passage	9h45 à 10h00
Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été déclarée ni retenue au cours de la séance du Comité technique de pharmacovigilance du 23 avril 2019.	

<b>Nom du dossier</b>		<b>Suivis nationaux de pharmacovigilance des spécialités OPDIVO® (nivolumab) et KEYTRUDA® (pembrolizumab)</b>	
Direction en charge du dossier		Direction ONCOH	
CRPV en charge du dossier		CRPV de Caen (pembrolizumab) et de Marseille (nivolumab)	
Horaire de passage		<b>10h à 10h30</b>	
<b>Références documentaires</b>			
Rapports des CRPV de Caen et Marseille			
<b>Nom commercial</b>	<b>KEYTRUDA®</b>	<b>OPDIVO®</b>	
<b>DCI</b>	Pembrolizumab	Nivolumab	
<b>Forme pharmaceutique</b>	-Flacon de 50mg (25mg/ml après reconstitution) -Flacon de 4ml (25mg/ml après dilution)	-Flacon de 4ml (10mg/ml) -Flacon de 10 ml (10mg/ml) -Flacon de 24 ml (10mg/ml)	
<b>Classe pharmacologique</b>	Anticorps monoclonal anti-PD1 (classe ATC L01XC17)	Anticorps monoclonal anti-PD1 (classe ATC: L01XC18)	
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Européenne		
<b>Indications</b>	<p><b>Mélanome :</b> -en monothérapie pour des stades avancés (non résécables ou métastatiques) -en monothérapie, pour un stade III avec atteinte ganglionnaire, après résection complète</p> <p><b>CBNPC (cancer bronchique non à petites cellules) :</b> -en monothérapie et en première ligne pour des stades métastatiques dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS)&gt;50 %, sans mutations EGFR/ALK -en première ligne d'un carcinome épidermoïde métastatique sans mutations EGFR/ALK, en association à pemetrexed et sel de platine -en monothérapie pour des stades avancés ou métastatiques dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS&gt;1 %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure</p> <p><b>LHc (lymphome de Hodgkin classique) :</b> -en monothérapie pour des cas en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin (BV), ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV</p> <p><b>Carcinome urothélial :</b> -en monothérapie pour des stades localement avancés ou</p>	<p><b>Mélanome :</b> -en monothérapie ou en association à l'ipilimumab pour des stades avancés (non résécables ou métastatiques) -en monothérapie, en adjuvant pour un stade avec atteinte ganglionnaire ou métastatique, après résection complète</p> <p><b>CBNPC :</b> -en monothérapie pour des stades localement avancés ou métastatiques après une chimiothérapie antérieure Carcinome à cellules rénales</p> <p><b>Carcinome à cellules rénales :</b> -en monothérapie pour des stades avancés après un traitement antérieur -en association avec ipilimumab en première ligne pour des stades avancés de pronostic intermédiaire ou défavorable</p> <p><b>LHc (lymphome de Hodgkin classique) :</b> -en monothérapie, en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin</p> <p><b>Carcinome de la tête et du cou :</b> -en monothérapie pour des stades en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine</p> <p><b>Carcinome urothélial :</b> -en monothérapie pour des stades localement avancés (non résécables</p>	

	<p>métastatiques ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine</p> <p>-en monothérapie pour des stades localement avancés ou métastatiques inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine avec un score positif combiné (CPS)≥10</p> <p><b>Carcinome de la tête et du cou :</b></p> <p>-en monothérapie pour des stades récidivants ou métastatiques avec un TPS ≥ 50 % et en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine</p>	ou métastatiques) après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine
<b>Titulaire de l'AMM</b>	Merck Sharp & Dohme Limited	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
<b>Date d'obtention de l'AMM</b>	17/07/2015	19/06/2015

## 1. Introduction

Ce suivi de pharmacovigilance sur les anti-PD1 a été ouvert suite à l'obtention de l'AMM en France en septembre 2015. Un premier et un deuxième rapport du suivi ont été présentés en comité technique les 07/12/2016, 18/04/2017 et 10/04/2018. A l'issue des trois rapports, certaines actions avaient été envisagées (modifications de RCP, demande de revue). Au vu de l'ensemble des données présentées au CTPV de 2018 et de l'extension rapide des indications des deux produits, une poursuite du suivi national paraissait justifiée afin de documenter et caractériser au mieux les effets indésirables d'origine immunologiques.

## 2. Méthode

	Pembrolizumab	Nivolumab
<b>Période de l'analyse</b>	01/03/2018 au 31/12/2018	01/01/2018 au 31/12/2018
<b>Sources de données</b>	<b>A partir de la BNPV :</b>	
	<p>-Une requête sur la période d'analyse</p> <p>-Résultats de la détection automatisée de signaux appliquée aux données de la BNPV</p>	
	<b>A partir des données des laboratoires sur:</b>	
	<p>- Line listing des cas français sur la même période et les fiches au format CIOMS correspondantes</p> <p>- Les rapports périodiques de sécurité (PSUR) soumis sur la période et les derniers PGR des deux spécialités</p> <p>-Données de vente et l'estimation de l'exposition sur le territoire français sur la période</p>	
	<b>Revue de la littérature</b> nationale et internationale dans la base de données Medline via Pubmed relative aux effets indésirables du pembrolizumab et du nivolumab	

## 3. Résultats et discussion

### 3.2. Résultats

#### 3.2.1. Nombre de cas sur la période

	<b>Pembrolizumab</b>	<b>Nivolumab</b>
BNPV	01/03/2018-31/12/2018 257	01/01/2018-31/07/2018 548
Laboratoire	01/01/2018-31/12/2018 606	01/01/2018-31/07/2018 888
Cas retenus pour analyse	457	993

### 3.2.2. Analyse par SOC

**Pour le pembrolizumab**, les SOC majoritaires concernés par les effets indésirables sont affections de la peau et du tissu sous-cutané (12.7%) et troubles généraux et anomalies au site d'administration (12.7%), affections endocriniennes (9.2%), affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (9%) et affections gastro-intestinales (6.8%). On observe une augmentation du nombre de cas notifiés correspondant à une augmentation significative de l'exposition et en partie à une augmentation du nombre de cas enregistrés par le laboratoire.

**Pour le nivolumab**, les SOC majoritaires concernés par les effets indésirables sont affections de la peau et du tissu sous-cutané (10.4%), affections endocriniennes (9.7%), affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (9%), troubles généraux et anomalies au site d'administration (8.2%), affections gastro-intestinales (8%), et affections hépatobiliaires (7.5%). Le nombre de cas notifiés est stable mais reste important. On note un nombre important d'atteintes hépatiques avec principalement des formes cholestatiques ou mixtes (cytolytiques et cholestatiques).

### 3.2.3. Signaux d'intérêt sur la période

<b>Pembrolizumab</b>	<b>Nivolumab</b>
<b>Réactivation virale (VHB, VHC)</b> <i>Problématique identifiée précocement dès le début du développement de ces produits, avec patients porteurs d'une infection VHB+ et VHC+ exclus des essais cliniques. Des cas ont été rapportés sur la période.</i>	
<b>Dermatose acantholytique</b> <i>Signal déjà envoyé au niveau européen pendant le PSUR de 2018.</i>	<b>Syndrome d'activation macrophagique</b> <i>Des cas ont été rapportés sur la période pour nivolumab. Signal évalué mais non validé lors du PSUR de 2018. Effet indésirable listé dans le RCP de pembrolizumab suite à l'analyse réalisée dans le PSUR de 2018.</i>
<b>Cholangite</b> <i>Deux cas rapportés sur la période. Signal déjà évalué en 2018 au niveau européen, mais non validé.</i>	<b>Fasciites nécrosantes</b> <i>1 cas rapporté sur la période.</i>
<b>Dysfonction ventriculaire gauche</b> <i>Cas d'insuffisance cardiaque et de fraction d'éjection ventriculaire diminuée rapportés sur la période.</i>	<b>LEMP (leucoencéphalopathie multifocale progressive)</b> <i>Trois cas rapportés sur la période. Signal déjà lancé en février 2018 par l'ANSM, non validé au niveau européen faute d'éléments.</i>
<b>Syndrome de Sjogren</b> <i>Trois cas identifiés sur la période. Signal qui était à consolider dans le dernier rapport du suivi.</i>	
<b>Cas de décès</b> <i>Parmi les 25 cas rapportés sur la période, 9 (36%) rapporte un décès sans précision.</i>	

## 4. Conclusion et propositions des rapporteurs :

### 4.1. Conclusions

**Pour le pembrolizumab :**

1. Parmi les effets indésirables notifiés, on retrouve principalement les effets indésirables d'origine immunologique qui touchent tous les organes avec notamment des cas d'affections pulmonaires (pneumopathies interstitielles), gastro-intestinales (colites), endocrinologiques (diabète, dysthyroïdie, insuffisance surrénalienne, hypophysite), hépatiques (hépatite), rénales (insuffisance rénale, néphrite interstitielle) et oculaires (uvéïte).
2. De nouveaux signaux ont été mis en évidence dans ce rapport : le risque d'activation macrophagique, de cholangite, de réactivation de l'hépatite B et de dermatose acantholytique, et d'autres ont été confirmés (pneumopathie organisée, syndrome de Sjogren, dysfonction ventriculaire gauche). Parmi les éléments à surveiller lors du prochain rapport, on retrouve le risque de syndrome des anti-phospholipides, de décollement rétinien, de troubles du rythme cardiaque (notamment de fibrillation

#### **Pour le nivolumab :**

Le nombre de notification est comparable à celui du dernier rapport, de même que la répartition en terme de SOC avec principalement des atteintes cutanées (Avec prédominance des atteintes bulleuses et en particulier des pemphigoides), endocriniennes (atteintes essentiellement thyroïdiennes), respiratoires (pneumopathies interstitielles) et gastro-intestinales (colites). A noter un nombre important d'atteintes hépatiques avec principalement des formes cholestatiques ou mixtes (cytolytiques et cholestatiques). Parmi les nouveaux signaux à prendre en compte sont à signaler : les LEMP, les lymphomes, les hypoparathyroïdies, les syndromes d'activation macrophagique, les cholangites.

#### **4.2. Propositions d'actions :**

#### **Pour le pembrolizumab :**

1. Réactivation virale (VHB, VHC) → demande d'ajout au RCP en 4.4 et réflexion sur la CAT concernant les patients VHB/VHC.
2. Syndrome d'activation macrophagique : → demande d'ajout au RCP en 4.8
3. Dermatose acantholytique → demande d'ajout au RCP en 4.8. Après une revue des cas par le laboratoire, il pourra être envisagé d'ajouter cet effet en 4.8 du RCP. Un commentaire a été fait dans ce sens lors du PSUSA (février 2019).
4. Cholangite → demande d'ajout au RCP en 4.8
5. Syndrome de Sjogren → demande d'ajout au RCP en 4.8
6. Dysfonction ventriculaire gauche → demande d'ajout au RCP en 4.8
7. Cas de décès : demander au laboratoire de documenter les cas.

#### **Pour le nivolumab :**

- Réactivation virale (VHB, VHC) → demande d'ajout au RCP en 4.4 et réflexion sur la CAT concernant les patients VHB/VHC.
- Syndrome d'activation macrophagique → demande d'ajout au RCP en 4.8 suite à l'accord du PRAC pour ajout dans le RCP du pembrolizumab (harmonisation).
- Fasciites nécrosantes → demande d'ajout au RCP en 4.8
- LEMP → demande d'ajout au RCP en 4.8

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

Pour pembrolizumab et nivolumab, ce rapport met en évidence des signaux nouveaux (syndrome de Sjogren pour pembrolizumab, fasciite nécrosante pour nivolumab), mais surtout retrouve des cas de signaux déjà évalué ou en cours d'évaluation (syndromes d'activation macrophagique, réactivation virale, LEMP). La stratégie de réouverture de ces signaux devra se baser sur des éléments solides et pertinents depuis leur non-validation.

**Pour le pembrolizumab :**

1. Réactivation virale (VHB, VHC) : la problématique des réactivations virales a déjà été identifiée et nécessite une attention particulière. Des essais cliniques incluant les patient VHC+ et VHB+ sont en cours et permettront de caractériser le risque de réactivation virale.
2. Syndrome d'activation macrophagique : signal déjà évalué dans le dernier PSUR en 2018. Les syndromes d'activation macrophagique sont en train d'être ajoutés au RCP de pembrolizumab.
3. Dermatose acantholytique : un commentaire a déjà été fait dans ce sens lors du PSUR.
4. Cholangite : ce signal a déjà été évalué au niveau européen mais non validé en mars 2018.
5. Syndrome de Sjogren : nouveau signal.
6. Dysfonction ventriculaire gauche : nouveau signal.
7. Cas de décès : le manque de renseignement est une problématique récurrente pour les produits utilisés en oncologie.

**Pour le nivolumab :**

1. Réactivation virale (VHB, VHC) : la problématique des réactivations virales a déjà été identifiée et nécessite une attention particulière. Des essais cliniques incluant les patient VHC+ et VHB+ sont en cours et permettront de caractériser le risque de réactivation virale.
2. Syndrome d'activation macrophagique : ce signal a été évalué et clôturé en 2018 faute d'éléments.
3. Fasciites nécrosantes : nouveau signal.
4. LEMP : ce signal a déjà été investigué début 2018 mais non confirmé faute d'éléments.

**Il a été décidé de:**

**Pour le pembrolizumab :**

1. Réactivation virale (VHB, VHC) : attendre les résultats des essais cliniques pour préconiser des conduites à tenir à intégrer aux RCP. Pas d'action pour le moment.
2. Syndrome d'activation macrophagique : rassembler les nouveaux éléments en faveur d'une réouverture du signal clôturé en 2018 et envoyer un commentaire au rapporteur européen pour le prochain PSUR attendu pour janvier 2020. Le PRAC a adopté la décision le 14 mars 2019 d'ajouter cet effet en 4.8 du RCP avec une fréquence rare.
3. Dermatose acantholytique : un commentaire a déjà été fait dans ce sens lors du PSUR. Pas d'action supplémentaire.
4. Cholangite : rassembler les nouveaux éléments en faveur d'une réouverture du signal clôturé en 2018 et envoyer un commentaire au rapporteur européen pour le prochain PSUR attendu pour janvier 2020.
5. Syndrome de Sjogren : faire un commentaire dans le prochain PSUR attendu pour janvier 2020.



6. Dysfonction ventriculaire gauche : faire un commentaire dans le prochain PSUR attendu pour janvier 2020 en fonction des cas rapportés dans le PSUR.
7. Cas de décès : le CRPV enverra une demande de renseignement au titulaire sur ces cas et une meilleure qualité de collecte des données de ces cas à l'avenir.

**Pour le nivolumab :**

1. Réactivation virale (VHB, VHC) : attendre les résultats des essais cliniques pour préconiser des conduites à tenir à intégrer aux RCP. Pas d'action pour le moment.
2. Syndrome d'activation macrophagique : rassembler les nouveaux éléments en faveur d'une réouverture du signal clôturé en 2018 et envoyer un commentaire au rapporteur européen pour le prochain rapport attendu pour mai 2019.
3. Fasciites nécrosantes : faire un commentaire dans le prochain PSUR attendu pour mai 2019 en fonction des cas rapportés dans le PSUR.
4. LEMP : rassembler les nouveaux éléments en faveur d'une réouverture du signal clôturé en 2018 et envoyer un commentaire au rapporteur européen pour le prochain rapport attendu pour mai 2019.

**6. Conclusion du CTPV**

Le CTPV a voté à l'unanimité pour la poursuite des suivis nationaux concernant nivolumab et pembrolizumab. La prochaine présentation des résultats du suivi est prévue pour novembre 2020 afin de suivre le calendrier de dépôt des PSUR.

<b>Nom du dossier</b>	<b>Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux anti-TNF, abatacept et risque d'infection à HPV, dysplasie et cancer du col utérin</b>	
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, urologie, gynécologie, pneumologie, orl, allergologie	
CRPV en charge du dossier	CRPV de Nancy	
Horaire de passage	10h30 – 11h00	
<b>Références documentaires :</b> Rapport et présentation du CRPV		
<b>1. Introduction</b>		
	<b>PRINCEPS</b>	<b>BIOSIMILAIRES</b>
<b>Nom commercial</b>	REMICADE®	1. INFLECTRA® 2. REMSIMA® 3. FLIXABI®
<b>DCI</b>	Infliximab	
<b>Classe ATC</b>	L04AB anti-TNF alpha	
<b>Excipient(s) à effet notoire</b>	non	
<b>Formes pharmaceutiques et dosages</b>	REMICADE 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion	INFLECTRA 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion REMSIMA 100 mg, poudre pour solution à diluer pour solution pour perfusion FLIXABI 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

<b>Classe pharmacologique</b>	Immunosuppresseurs, inhibiteurs du Facteur Nécessitant des Tumeurs alpha (TNFalpha)	
<b>Indication(s)</b>	Polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, rhumatisme psoriasique, psoriasis	
<b>Condition de prescription et de délivrance (France)</b>	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en pédiatrie ou en dermatologie. Médicament d'exception.	
<b>Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)</b>	Centralisée : Rapp Suède	Centralisée : Rapp Suède
<b>Titulaire d'AMM / Exploitant</b>	Janssen Pays-Bas	INFLECTRA : Pfizer Europe Belgique REMSIMA : Celltrion Healthcare Hongrie FLIXABI : Samsung Bioepis Pays-Bas
<b>Date d'obtention de l'AMM</b>	13/08/1999	INFLECTRA 10/09/2013 REMSIMA 10/09/2013 FLIXABI 26/05/2016
<b>Date de commercialisation en France</b>	3/01/2000	INFLECTRA 17/02/2015 REMSIMA 23/01/2017 FLIXABI 25/02/2015
<b>Pays en Europe commercialisant la (les) spécialité(s)</b>	Tous les pays européens	
<b>SMR/ASMR</b>	Important/important	Important/inexistant

	<b>PRINCEPS</b>	<b>BIOSIMILAIRES</b>
<b>Nom commercial</b>	ENBREL®	BENEPALI® ERELZI®
<b>DCI</b>	Etanercept	
<b>Classe ATC</b>	L04AB anti-TNF alpha	
<b>Excipient(s) à effet notoire</b>	non	
<b>Formes pharmaceutiques et dosages</b>	ENBREL 10 mg, poudre et solvant pour solution injectable pour usage pédiatrique ENBREL 25 mg, poudre et solvant pour solution injectable ENBREL 25 mg, solution injectable en seringue pré-remplie ENBREL 25 mg, solution injectable en stylo pré-rempli ENBREL 50 mg, solution injectable en seringue pré-remplie ENBREL 50 mg, solution injectable en stylo pré-rempli	BENEPALI 25 mg, solution injectable en seringue préremplie BENEPALI 50 mg, solution injectable en seringue préremplie BENEPALI 50 mg, solution injectable en stylo prérempli  ERELZI 25 mg, solution injectable en seringue préremplie ERELZI 50 mg, solution injectable en seringue préremplie ERELZI 50 mg, solution injectable en stylo prérempli
<b>Classe pharmacologique</b>	Immunosuppresseurs, inhibiteurs du Facteur Nécessitant des Tumeurs alpha (TNFalpha)	
<b>Indication(s)</b>	Polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante (axiale), arthrite juvénile idiopathique, rhumatisme psoriasique, psoriasis	

<b>Condition de prescription et de délivrance (France)</b>	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en pédiatrie ou en dermatologie. Médicament d'exception.	
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Centralisée Rapp : Espagne	Centralisée Rapp : Espagne
<b>Titulaire d'AMM / Exploitant</b>	Pfizer Belgique	BENEPALI: Samsung Bioepis UK ERELZI Sandoz Autriche
<b>Date d'obtention de l'AMM</b>	3/02/2000	BENEPALI 14/01/2016 ERELZI 23/06/2017
<b>Date de commercialisation en France</b>	06/02/2003	BENEPALI 3/10/2016 ERELZI 5/12/2017
<b>Pays en Europe commercialisant la (les) spécialité(s)</b>	Tous les pays européens	
<b>SMR/ASMR</b>	Important/important	Important/inexistant

	<b>PRINCEPS (pas de biosimilaire étudié dans le cadre de l'enquête)</b>
<b>Nom commercial</b>	<b>HUMIRA</b>
<b>DCI</b>	<b>adalimumab</b>
<b>Classe ATC</b>	L04AB anti-TNF alpha
<b>Excipient(s) à effet notoire</b>	non
<b>Forme pharmaceutique et dosage</b>	HUMIRA 20 mg, solution injectable en seringue préremplie HUMIRA 40 mg, solution injectable en seringue préremplie (0,4 ml) HUMIRA 40 mg, solution injectable en seringue préremplie (0,8 ml) (retiré du marché) HUMIRA 40 mg, solution injectable en stylo prérempli (0,4 ml) HUMIRA 40 mg, solution injectable en stylo prérempli (0,8 ml) (retiré du marché) HUMIRA 40 mg/0,8 ml, solution injectable HUMIRA 80 mg, solution injectable en seringue préremplie HUMIRA 80 mg, solution injectable en stylo prérempli
<b>Classe pharmacologique</b>	Immunosuppresseurs, inhibiteurs du Facteur Nécrosant des Tumeurs alpha (TNFalpha)
<b>Indication(s)</b>	Polyarthrite rhumatoïde (PR) Arthrite juvénile idiopathique (AJI) Rhumatisme psoriasique (RHPSO) Arthrite liée à l'enthésite Spondylo-arthrite axiale (SA) Psoriasis (PSO) Hidrosadénite suppurée (HS) Maladie de Crohn Rectocolite hémorragique (RCH) Uvéite
<b>Condition de prescription et de délivrance (France)</b>	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en pédiatrie ou en dermatologie. Médicament d'exception.

<b>Procédure d'enregistrement</b>	Centralisée –Rapp : Suède	
<b>Titulaire d'AMM / Exploitant</b>	AbbVie	
<b>Date d'obtention de l'AMM</b>	<b>8/09/2003</b>	
<b>Date de commercialisation en France</b>	<b>17/02/2012</b>	
<b>Pays en Europe commercialisant la (les) spécialité(s)</b>	Tous les pays européens	
<b>SMR/ASMR</b>	<b>Important/mineur</b>	

	<b>PRINCEPS pas de biosimilaire</b>
<b>Nom commercial</b>	<b>CIMZIA</b>
<b>DCI</b>	<b>certolizumab</b>
<b>Classe ATC</b>	L04AB anti-TNF alpha
<b>Excipient(s) à effet notoire</b>	non
<b>Forme pharmaceutique et dosage</b>	CIMZIA 200 mg solution pour injection en seringue préremplie CIMZIA 200 mg, solution injectable en stylo prérempli
<b>Classe pharmacologique</b>	Immunosuppresseurs, inhibiteurs du Facteur Nécrosant des Tumeurs alpha (TNFalpha)
<b>Indication(s)</b>	Polyarthrite rhumatoïde (PR) Rhumatisme psoriasique (RHPSO) Spondylo-arthrite axiale (SA)
<b>Condition de prescription et de délivrance (France)</b>	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en pédiatrie ou en dermatologie. Médicament d'exception.
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Procédure centralisée Rapporteur : Suède
<b>Titulaire d'AMM / Exploitant</b>	UCB Pharma SA
<b>Date d'obtention de l'AMM</b>	01/10/2009
<b>Date de commercialisation en France</b>	01/04/2010 Agrément collectivités depuis le 31/08/2010
<b>Pays en Europe commercialisant la (les) spécialité(s)</b>	Autorisé dans 66 pays dans le monde
<b>SMR/ASMR</b>	<b>Important/inexistant</b>

	<b>PRINCEPS</b>
<b>Nom commercial</b>	<b>SIMPONI</b>
<b>DCI</b>	<b>golimumab</b>

<b>Classe ATC</b>	L04AB anti-TNF alpha
<b>Excipient(s) à effet notoire</b>	non
<b>Forme pharmaceutique et dosage</b>	SIMPONI® 100 mg, solution injectable en seringue préremplie SIMPONI® 100 mg, solution injectable en stylo prérempli SIMPONI® 50 mg, solution injectable en seringue préremplie SIMPONI® 50 mg, solution injectable en stylo pré-rempli
<b>Classe pharmacologique</b>	Immunosuppresseurs, inhibiteurs du Facteur Nécosant des Tumeurs alpha (TNFalpha)
<b>Indication(s)</b>	Polyarthrite rhumatoïde (PR) Arthrite juvénile idiopathique (AJI) Rhumatisme psoriasique (RHPSO) Spondylarthrite ankylosante (SA) Rectocolite hémorragique (RCH)
<b>Condition de prescription et de délivrance (France)</b>	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en pédiatrie ou en dermatologie. Médicament d'exception.
<b>Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)</b>	Centralisée Rapporteur : Suède Co-rapporteur : France
<b>Titulaire d'AMM / Exploitant</b>	MSD France AMM européenne : Janssen Biologics Bv (Einsteinweg 101 NL-2333 CB Leiden, the Netherlands). MSD : représentant local en France. J&J est titulaire de la base globale de pharmacovigilance. Code CIS : 6 003 571 4
<b>Date d'obtention de l'AMM</b>	1/10/2009
<b>Date de commercialisation en France</b>	5/10/2012
<b>Pays en Europe commercialisant la (les) spécialité(s)</b>	Autorisé dans 94 pays dans le monde
<b>SMR/ASMR</b>	Important/inexistant

	<b>PRINCEPS</b>
<b>Nom commercial</b>	<b>ORENCIA®</b>
<b>DCI</b>	<b>abatacept</b>
<b>Classe ATC</b>	agents immunosuppresseurs sélectifs, L04AA24
<b>Excipient(s) à effet notoire</b>	<b>non</b>
<b>Forme pharmaceutique et dosage</b>	ORENCIA 125 mg, solution injectable en seringue préremplie ORENCIA 125 mg, solution injectable en stylo prérempli ORENCIA 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
<b>Classe pharmacologique</b>	Immunosuppresseur sélectif Protéine de fusion composée du domaine extracellulaire de l'antigène CTLA-4 lié à une partie Fc modifiée d'IgG1

<b>Indication(s)</b>	Polyarthrite rhumatoïde Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire
<b>Condition de prescription et de délivrance (France)</b>	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en pédiatrie ou en dermatologie. Médicament d'exception.
<b>Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)</b>	Centralisée Rapp : Finlande ; Co Rapp : Hongrie
<b>Titulaire d'AMM / Exploitant</b>	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
<b>Date d'obtention de l'AMM</b>	21 mai 2007
<b>Date de commercialisation en France</b>	9 Juillet 2007
<b>Pays en Europe commercialisant la (les) spécialité(s)</b>	Tous les pays d'Europe
<b>SMR/ASMR</b>	Important/inexistant

## **2. Contexte**

Dans le contexte de mise en place d'un programme national de prévention et de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en France et de la présentation récente d'un cas de dysplasie de haut grade chez une patiente traitée successivement par plusieurs anti-TNF et par abatacept, une enquête de pharmacovigilance a été ouverte afin d'évaluer le besoin d'adapter les recommandations nationales émanant de La Haute Autorité de Santé (HAS) et de L'institut National du Cancer (INCA) pour les patientes sous traitement immunosuppresseurs de type anti-TNF alpha et de modifier les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) (mention en 4.8 « Effets Indésirables » et/ou 4.4 « Mises en garde et précautions d'emploi »).

## **3. Matériels et méthode**

Les molécules étudiées étaient les anti-TNF actuellement disponibles en France (infliximab, adalimumab, étanercept, certolizumab, golimumab) ainsi que l'abatacept, depuis leur commercialisation. L'évaluation repose sur l'analyse conjointe des cas de dysplasie du col, de cancer du col et d'infections HPV déclarés aux Centres régionaux de Pharmacovigilance et aux laboratoires, ainsi qu'une analyse des données de la littérature et des données internationales figurant dans les derniers rapports périodiques de sécurité (PSURs) (cas des registres, des essais cliniques, de la notification spontanée et des études non interventionnelles).

## **4. Résultats**

Analyse des cas français : Depuis la commercialisation des anti-TNF, 43 cas de dysplasie, 14 cas de cancer du col et 40 cas d'infection HPV chez des femmes ont été notifiés. Les 43 cas de dysplasie concernaient majoritairement des patientes traitées par adalimumab ou infliximab, âgées en moyenne de 38 ans. Les lésions étaient de haut grade (HSIL) dans 60% des cas, dont les 2/3 survenaient moins de 3 ans après le début du traitement. Globalement, 60 % des dysplasies avaient un délai de survenue inférieur à 3 ans après l'instauration du traitement. Les facteurs de risque associés étaient peu nombreux mais s'avéraient mal renseignés, notamment le suivi gynécologique. Les 14 cas de cancers concernaient majoritairement des patientes traitées par adalimumab ou étanercept, âgées en moyenne de 50 ans. Le délai de survenue était inférieur à 3 ans après le début du traitement dans la moitié des cas. Les facteurs de risque étaient également très peu renseignés. La proportion d'adénocarcinomes du col était de 3 cas sur 14 soit 21%. Parmi les 40 cas d'infection HPV, 62% avaient une localisation anale ou génitale, aucune n'ayant de réel critère de

gravité. L'âge moyen des patientes était de 36,5 ans. Le délai de survenue était inférieur à 12 mois dans la moitié des cas et inférieur à 3 ans dans 80% des cas. Aucun cas n'était documenté sur une vaccination HPV antérieure (y compris chez les femmes jeunes).

Taux de notification exprimés en nombre de cas pour 100 000 patientes-années :

	Tous			Anti-TNF			Abatacept		
	N	Taux*	IC 95%	N	Taux*	IC 95%	N	Taux*	IC 95%
Dysplasies	43	8,3	[6-11,2]	39	7,8	[5,5-10,7]	4	23,6	[6,4-60,5]
Cancers invasifs	14	2,7	[1,4-4,5]	14	2,8	[1,5-4,7]	0	0	[0-17,7]
Cancers +dysplasie de haut grade	34	6,6	[4,6-9,2]	33	6,5	[4,5-9,2]	1	6,9	[0,2-38,7]
Infections	40	7,7	[5,5-10,5]	38	7,6	[5,4-11,4]	2	11,8	[1,4-42,6]

Dans la littérature, plusieurs études sérieuses montrent un risque augmenté de dysplasie de haut grade et de cancer invasif chez les patientes traitées par immunosuppresseurs, dont des anti-TNF, en comparaison à la population générale. Les données des registres indiquent des incidences qui varient énormément en fonction du registre et du pays. Le risque de cancer du col lié à la pathologie inflammatoire chronique elle-même est discuté. Plusieurs publications insistent sur l'intérêt de promouvoir le sevrage tabagique et la surveillance gynécologique régulière des patientes exposées aux immunosuppresseurs dont les anti-TNF, ainsi que la vaccination anti-HPV dès que possible.

## 5. Discussion

Les taux de notification spontanée en France ne mettent pas en évidence d'augmentation de risque de dysplasie du col utérin, de cancers du col de l'utérus chez les patientes exposées aux anti-TNF ou à l'abatacept par rapport à celui de la population générale qui est de 6,1 pour 100 000 femmes. Cependant, l'analyse individuelle des cas met en évidence un délai le plus souvent de moins de 3 ans entre le début de l'exposition aux anti-TNF et le diagnostic de dysplasie de haut grade ou de cancer du col. Ainsi, il paraît justifié de rappeler la nécessité d'effectuer un dépistage de lésions ou de cancer du col avant tout traitement par anti-TNF et légitime de proposer un contrôle annuel du frottis cervical chez les femmes exposées aux anti-TNF, au moins pendant les 2 premières années de traitement, en association à une information sur les facteurs de risque et à une incitation au sevrage tabagique le cas échéant. Par la suite, si 2 frottis annuels sont normaux, que les éventuels facteurs de risque sont maîtrisés, la patiente pourrait entrer dans le programme de dépistage organisé avec un contrôle tous les 3 ans.

Par ailleurs, compte tenu des données de la littérature et des PSUR, l'ajout des mentions spécifiques en sections 4.4 et 4.8 figurant dans le RCP de REMICADE® (et de ses biosimilaires) seraient justifiées dans les RCP d'ENBREL® et d'HUMIRA® et de leurs biosimilaires. Pour le certolizumab, le golimumab et l'abatacept, les données sont moins nombreuses mais leur utilisation en relais des autres anti-TNF justifie une mention en section 4.4.

Le rapporteur propose la clôture de l'enquête à l'issue des discussions sur le calendrier du dépistage.

## 6. Conclusion et perspectives

Les propositions suivantes ont été émises par le Comité Technique de Pharmacovigilance concernant les 5 spécialités (infliximab, adalimumab, étanercept, certolizumab, golimumab) :

Transférer les résultats de cette enquête à l'institut national du cancer et la HAS et leur demander de recommander chez les patientes traitées par anti-TNF alpha un contrôle systématique avant le début du traitement puis annuel du frottis cervical au moins pendant les 3 premières années de traitement, en association à une information sur les facteurs de risque et à une incitation au sevrage tabagique le cas échéant. Par la suite, si 2 frottis annuels sont normaux, que les éventuels facteurs de risque sont maîtrisés, la patiente pourrait entrer dans le programme de dépistage organisé avec un contrôle tous les 3 ans.

Si les recommandations nationales ci-dessus sont adoptées, transmettre les résultats de cette enquête et les nouvelles recommandations nationales aux autres pays européens par le moyen le plus approprié. Demander l'harmonisation des RCP pour tous les anti-TNF alpha sur le modèle du RCP de REMICADE.

Poursuite de la surveillance des cas par le CRPV rapporteur de cette enquête.

Demande à la cellule épidémiologie de l'ANSM de prévoir dans son programme annuel 2020 la réalisation d'une enquête épidémiologique : risque de dysplasies et de cancer du col de l'utérus sous traitement anti-TNF alpha.

La clôture de l'enquête est votée à l'unanimité.

<b>Nom du dossier</b>	<b>Suivi national de pharmacovigilance relative à la spécialité BRINTELLIX® (vortioxétine)</b>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, analgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
CRPV en charge du dossier	CRPV de Poitiers
Horaire de passage	11h00 – 11h30
<b>Références documentaires</b> : Rapport et présentation du CRPV de Poitiers	

## 1. Introduction

<b>Date(s) d'ouverture du suivi national et présentations antérieures en CTPV</b>	Ouverture : 17/09/2015 Présentation : pas de présentation antérieure
<b>Nom commercial</b>	BRINTELLIX®
<b>DCI</b>	Vortioxétine
<b>Excipient(s) à effet notoire</b>	Sans objet
<b>Forme pharmaceutique et dosage</b>	Comprimé pelliculé 5, 10, 15 et 20mg Solution buvable 20mg/ml
<b>Classe pharmacologique</b>	Psychoanaleptiques, Autres antidépresseurs
<b>Indication(s)</b>	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte
<b>Condition de prescription et de délivrance (France)</b>	Prescription médicale Liste I
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Procédure centralisée
<b>Titulaire d'AMM / Exploitant</b>	Lundbeck
<b>Date d'obtention de l'AMM Européenne</b>	EURD 18/12/2013 dans 31 pays
<b>Date de commercialisation en France</b>	01/06/2016
<b>Pays commercialisant la (les) spécialité(s)</b>	26 Etats Membres

## 2. Contexte

La vortioxétine ou BRINTELLIX® est un nouvel antidépresseur dont le mécanisme d'action serait lié à la modulation directe de l'activité des récepteurs sérotoninergiques et de l'inhibition du transporteur de la sérotonine (5-HT). L'obtention de l'AMM a eu lieu le 18/12/2013 pour 31 pays de la zone européenne et au 28/11/2018, il est



commercialisé dans 26 pays. L'ANSM a ouvert un suivi national de Pharmacovigilance des spécialités à base de vortioxétine le 17/09/2015 du fait des risques identifiés et potentiels décrits dans le plan de gestion des risques européen et du risque suicidaire, étroitement suivi, pour les derniers antidépresseurs mis sur le marché en France. L'objectif de ce suivi est d'analyser les effets indésirables survenus en France ainsi que les rapports périodiques de sécurité (PSURs) rédigés par le titulaire de l'AMM et d'adresser un commentaire au rapporteur européen. Ce travail a été confié au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Poitiers.

### **3. Matériels et méthode**

Ce suivi a été réalisé sur la période allant du 30/09/2013 au 29/09/2018 couvrant ainsi la période des huit derniers PSURs. Les données confiées par le laboratoire Lundbeck et celles issues de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) ont été analysées selon la gravité des observations cliniques et selon l'imputabilité du médicament. Une analyse de la littérature a été menée en parallèle.

### **4. Résultats et discussion**

Les chiffres de vente de vortioxétine, fournis par le laboratoire Lundbeck, issus des données GERS, sont en constante augmentation depuis janvier 2016. Sur la période du 30/03/2015 au 29/09/2018, 143 cas ont été rapportés au CRPV et 530 cas ont été fournis par le laboratoire.

Au total, après exclusion des doublons et des cas invalides, 493 cas issus de la notification spontanée en France ont été analysés, ils correspondent à 881 effets indésirables (EI) dont 169 EI graves (19,2%). Les signes cliniques les plus décrits relèvent des affections psychiatriques, affections du système nerveux, affections gastro-intestinales et affections de la peau et des tissus mous.

A la suite de l'évaluation du PSUR n°8 couvrant la période du 30/09/2017 au 29/09/2018, les signaux « hyponatrémie », « syndrome sérotoninergique », « hémorragies » (incluant contusion, ecchymose, épistaxis, saignement gastro-intestinal ou vaginal), « rash » et « choc anaphylactique », ont été validés et devront figurer désormais dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP). Une revue cumulative des cas appartenant à la SMQ « Hostilité / Agression » a également été demandée pour le prochain PSUR.

D'autre part, un certain nombre de manifestations extrapyramidales (akathisie, dystonie, dyskinésie...) ont été notifiées. Ces manifestations ne sont pas décrites dans le RCP à ce jour, un suivi et une revue des cas pourraient être demandés au laboratoire via un commentaire dans le prochain PSUR qui sera soumis en fin d'année 2019. De même, 3 cas d'hyperprolactinémie ont été rapportés en France. Cet effet pour lequel une plausibilité biologique existe pourra également être signalé au rapporteur européen dans le prochain PSUR.

Enfin, d'autres manifestations cliniques sont à explorer, une revue des cas – sous couvert de l'avis favorable du rapporteur européen – pourra être demandée au laboratoire. Cela concerne les troubles de l'appétit (déjà décrits avec les ISRS) et les perturbations de la glycémie, le risque fracturaire, les troubles de la vision et les troubles cardiaques dont l'allongement du QT.

Les résultats des études post-AMM sont attendus avec un focus sur les convulsions/épilepsies (signaux non confirmés pour l'instant). Par ailleurs, la surveillance de l'ensemble des risques identifiés dans le plan de gestion des risques doit être maintenue.

### **5. Conclusion et perspectives**

En conclusion, dans la limite des données mises à disposition, le profil de sécurité d'emploi de la vortioxétine n'est pas remis en cause et le suivi européen apparaît adapté aux risques.

Les propositions du rapporteur sont les suivantes : clôture du suivi national de pharmacovigilance concernant la vortioxétine et continuité d'un suivi annuel en fonction du PSUR assuré par le CRPV.

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

Compte tenu des données présentées, les membres du CTPV se sont prononcés favorablement à l'unanimité pour la clôture du suivi national de pharmacovigilance et la continuité d'un suivi des PSURs.

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