

CT012019051  
 Direction de la Surveillance  
 Pascal Empereur Bissonnet

**Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012019053**

Séance du mardi 18 juin 2019 de 09h45 à 16h00 en salles 1& 2

Nom des participants	CRPV	Présent
Kamel MASMOUDI	Amiens	X
Laurence LAGARCE	Angers	X
Marie-Blanche VALNET-RABIER	Besançon	X
Ghada MIREMONT SALAME	Bordeaux	X
Hélène JANTZEM	Brest	X
Sophie FEDRIZZI	Caen	X
Chouki CHENAF	Clermont-Ferrand	X
Aurélie GRANDVUILLEMIN	Dijon /Suppléante de la présidente	X
Anne DAUTRICHE	Dijon	X
Marion LEPELLEY	Grenoble	X
Sophie GAUTIER	Lille	X
Marie-Laure LAROCHE	Limoges	X
Thierry VIAL	Lyon	X
Marina ATZENHOFFER	Lyon	X
Joëlle MICALLEF	Marseille	X
Dominique HILLAIRE-BUYS	Montpellier	X
Jean-Luc FAILLIE	Montpellier	X
Mélissa YELEHE-OKOUM	Nancy	X
Gwenaëlle VEYRAC	Nantes	X
Fanny ROCHER	Nice	X
Laure THOMAS	Paris Henri Mondor	X
Thomas SCHIESTEL	Paris Fernand Widal	X
Sixtine GINISTY	Paris Fernand Widal	X
Joëlle MICHOT	Paris Saint-Antoine	X (matin)
Michel BIOUR	Paris Saint-Antoine	X (après-midi)
Laurent CHOUCIANA	Paris Cochin - Port Royal	X

Nom des participants	CRPV	Présent
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Poitiers /Présidente du CTPV	X
Aurore MOREL	Reims	X
Elisabeth POLARD	Rennes	X
Nathalie GUILLEMANT-MASSY	Rouen	X
Florelle BELLET	Saint Etienne	X
Martine ALT-TEBACHER	Strasbourg	X
Jean-Louis MONTASTRUC	Toulouse	X (Téléphone)
Claire DE CANECAUDE	Toulouse	X
Céline LENGELLE	Tours	X
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Tours	X

Nom des participants	Associations	Présent
Diane LERICHE	Acceptess-T / TRT5	X
Nathalie GRILLOT	AMAVEA	X
Marlène VAULT		X
Yann MAZENS	France Asso Santé	X
Georges-Alexandre IMBERT	AAVAM	X

Nom des participants	Statut	Présent
<b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>		
Pascal EMPEREUR-BISSONNET	Directeur adjoint	X
<b>Pôle Pilotage</b>		
Anne-Charlotte THERY	Cheffe de pôle	X
Baptiste JACQUOT	Evaluateur	X
Christine LAGUIDE	Chargée de supervision flux qualité et process	X
<b>Pôle Sécurisation</b>		
Claire FERARD	Cheffe de pôle	X
Véronique TONNAY	Evaluateur	X
Mouna ABANE	Evaluateur	X
Malak ABOU-TAAM	Evaluateur	X
Annabelle PAGE	Evaluateur	X
Elsa SALMI	Stagiaire	X (après- midi)
Fatima REKHLAOUI	Stagiaire	X (après- midi)
<b>Pôle Gestion du signal</b>		
Mehdi BENKEBIL	Chef de Pôle	X

Nom des participants	Statut	Présent
Irène BIDAULT	Evaluateur	X
Souraya MOHAMED-SOULE	Evaluateur	X
Claire ATTAL	Stagiaire	X (après-midi)
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, TRANSPLANTATION, NEPHROLOGIE, DES PRODUITS DE THERAPIE CELLULAIRE, TISSUS ET PRODUITS SANGUINS LABILES</b>		
Lotfi BOUDALI	Directeur	X
<b>Pôle des produits en oncologie solide</b>		
Françoise GRUDE	Cheffe de pôle	X
Faustine VIDIL	Evaluateur	X
Emiliano GEMMA	Evaluateur	X
Matthew BURBANK	Evaluateur	X
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, RHUMATOLOGIE, STOMATOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, UROLOGIE, GYNECOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, ALLERGOLOGIE</b>		
Jean-Michel RACE	Directeur	X
<b>Pôle endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie</b>		
Isabelle YOLDJIAN	Cheffe de pôle	X
Pauline DAYANI	Evaluateur	X
Tiphaine VAILLANT	Evaluateur	X
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANESTHESIE, ANTALGIE, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS, PSYCHOTROPES ET MEDICAMENTS DES ADDICTIONS</b>		
<b>Pôle Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie</b>		
Catherine DEGUINES	Chef de pôle	X
Mariem LOUKIL	Evaluateur	X
<b>Pôle antalgie, anti-inflammatoires non stéroïdiens, ophtalmologie et médicaments de l'addiction au tabac</b>		
Sylvain GUEHO	Chef de pôle	X
Sylvain PERRIOT	Evaluateur	X
Emmanuel DOYEN	Evaluateur	X
Charlotte PION	Evaluateur	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>		
Stéphanie HUEBERT	Evaluateur	X
Samuel CROMMELYNCK	Evaluateur	X

Sujets abordés	Avis EU nécessaire avant publication	
<b><u>1. Introduction</u></b>		
Déclaration des conflits d'intérêts		
<b><u>2. Dossiers Produits – Substances</u></b>	Pour adoption	
2.1 Enquête nationale de pharmacovigilance relative à l'acétate de cyprotérone et au risque de méningiome		
2.2 Suivi national des spécialités ESMYA et ELLAONE® (ulipristal)		
2.3 Etude d'impact suite à la mesure conservatoire de diminution de péremption de l'IFOSFAMIDE EG®		
2.4 Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité ENTYVIO® (védolizumab)	Pour avis	non
2.5 Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité TECFIDERA® (diméthyle fumarate)		
2.6 Suivi national des spécialités à base de tramadol		
2.7 Enquête nationale de pharmacovigilance de la spécialité TALTZ® (ixékizumab)		

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
<p>Madame Irène BIDAULT n'a pas participé à la présentation relative à l'enquête nationale de pharmacovigilance de la spécialité TALTZ® (ixékizumab) en raison de l'existence d'un risque de conflit d'intérêt.</p> <p>Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été déclarée ni retenue au cours de la séance du Comité technique de pharmacovigilance du 18 juin 2019.</p>	

<b>Nom du dossier</b>	<b>Historique et actions menées sur l'acétate de cyprotérone et le risque de méningiome</b>
Direction en charge du dossier	Direction générale et direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, urologie, gynécologie, pneumologie, orl, allergologie
Horaire de passage	<b>10h00-10h40</b>

## Acétate de Cyproterone [CPA]

- ◆ progestatif de synthèse, agoniste de la progestérone
- ◆ anti-androgène et anti-gonadotrope (+ action contraceptive)
- ◆ Indication: fonction de la dose

ANDROCUR 50 mg	ANDROCUR 100 mg
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques), lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale.</li> <li>• Traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate.</li> <li>• Réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies en association à une prise en charge psychothérapeutique.</li> </ul>

- ◆ Posologie 50 mg (hirsutisme) :  
*1<sup>er</sup> au 20<sup>ème</sup> jour du cycle = 1 cp ou ½ cp + estradiol ou valérate d'estradiol*  
*21<sup>ème</sup> au 28<sup>ème</sup> j : pas de traitement*  
*(dose d'entretien : 1 à ½ cp par jour en fonction des SC)*

ANSM 1

Le méningiome est une pathologie rare avec une incidence de 8 à 9 /100 000 personnes-années. En 2009, la France alerte l'Agence Européenne du médicament (EMA) sur le risque de méningiome sous acétate de cyprotérone (AC) suite à la publication d'un article du Pr Froelich qui a mis en évidence une association entre l'AC et la survenue de méningiome.

**En 2011**, à l'issue d'un travail européen (FR /DE) : modification du Résumé des Caractéristiques du Produit du médicament et de la notice :

- **Ajout du risque de méningiome en contre-indication, précautions d'emploi et effets indésirables**

Surveillance renforcée par une enquête de pharmacovigilance rétrospective présentée en 2014 :

- AC : peu de cas déclarés, lien avec méningiome confirmé mais quantification du lien toujours inconnue
- « Autres progestatifs » : peu de cas – lien non établi à ce stade

### **Etude de la caisse d'assurance maladie (CNAM)/ Pr Froelich (Lariboisière) mise en place en 2016**

Etude de cohorte sur les données de l'assurance maladie (SNIIRAM) couplée aux données hospitalières (PMSI) de type exposé / non exposé

1<sup>ère</sup> étude de pharmaco-épidémiologie internationale sur méningiomes opérés et AC : permet de quantifier un risque déjà connu

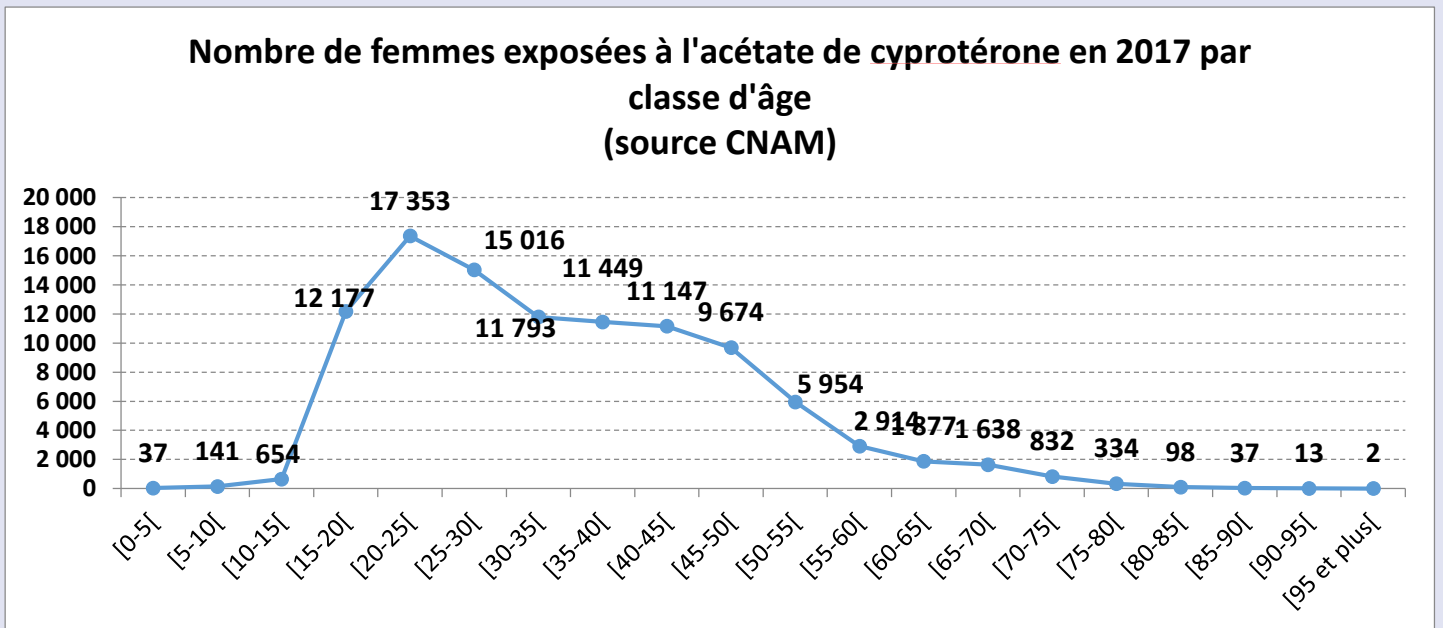
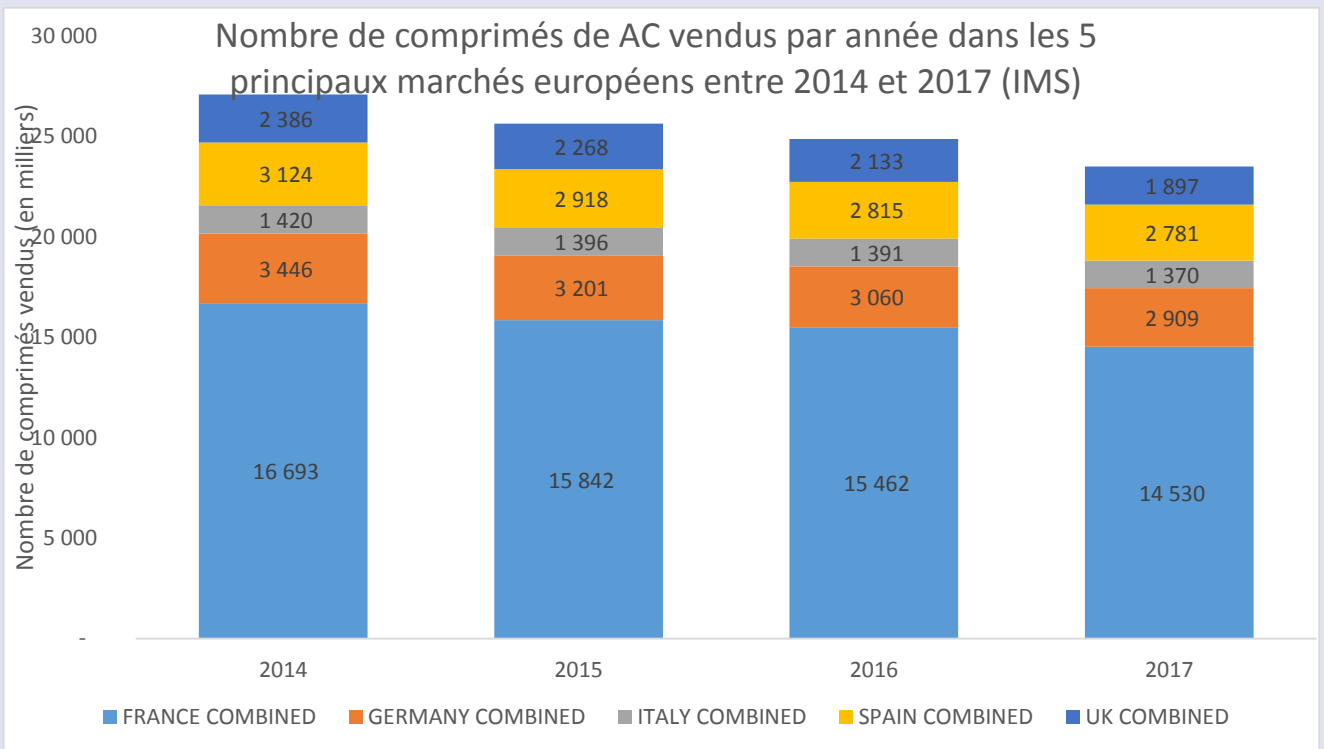
- Cette étude ne pouvait pas être mise en place avant car nécessité de disposer d'un recul suffisant en termes d'années de suivi et de patientes (les bases de données SNIIRAM/PMSI existent depuis 2007)
- DIANE® 35 = acétate de cyprotérone à 2 mg - non remboursé donc non inclus dans l'analyse. Extrapolation des résultats de l'étude à la pilule DIANE® 35 impossible.

### **Premier Comité Scientifique Spécialisé Temporaire du 13/06/2018**

- Comité d'experts indépendants multidisciplinaire : CNAM, endocrinologues, médecins généralistes, endocrinologue-pédiatre, gynécologues, neurochirurgiens et dermatologues
- Objectifs : présentation des résultats de l'étude CNAM, élaboration d'un plan d'action pour réduire le risque
- Communications du 28/08/2018 : Point d'information sur principaux résultats de l'étude, rappel des informations du Résumé des Caractéristiques du produit (RCP) sur le risque de méningiome + lettre aux professionnels de

**Première communication sur résultats principaux de l'étude CNAM (CSST-1)**

- Rappel des conditions de prescription et de délivrance du produit : risque de méningiome sous acétate de cyprotérone déjà listé dans la notice du médicament depuis 2011
- Risque 7 fois plus élevé pour l'ensemble des patientes au-delà de 6 mois d'utilisation à forte dose et 20 fois plus élevé au-delà de 5 ans d'utilisation à 50 mg par jour ou 10 ans d'utilisation à 25 mg/j
- Risque de dose cumulée
- Mise en évidence d'une prescription hors AMM (indication...) confirmée par les chiffres de vente européens de la spécialité
- Nécessité d'établir des recommandations d'utilisation du produit et de surveillance par imagerie cérébrale pour limiter le risque



## Deuxième Comité Scientifique Spécialisé Temporaire du 01/10/2018

- Recommandations générales d'utilisation du produit
- Recommandations de surveillance par imagerie cérébrale
- Communications du 08/10/2018 : Point d'information + lettre aux professionnels de santé

### Recommandations générales

- Indications hors AMM à proscrire (acné, séborrhée...)
- Posologie minimale efficace, durée de prescription limitée
- Réévaluer le Bénéfice/Risque du traitement régulièrement
- **Surveillance par IRM**
- IRM au début du traitement, puis 5 ans après si première IRM normale, puis tous les 2 ans
- Pas d'IRM systématique à l'arrêt du traitement
- Arrêt définitif de l'AC en cas de découverte d'un méningiome
- Approche conservatrice souvent possible

### Concertation avec les patient(e)s

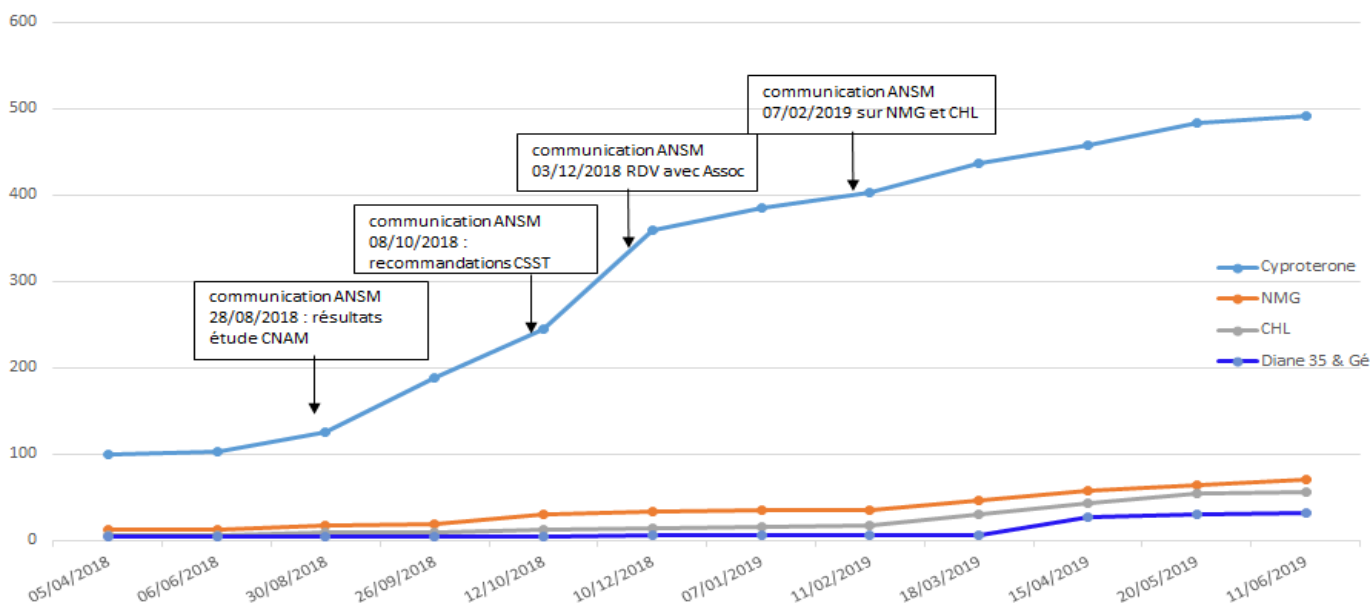
#### Réunion association de patient(e)s post CSST 16/11/2018

- Décision de création d'une attestation annuelle d'information patient(e) et de l'élaboration d'un document d'information destiné aux patient(e)s
- Discussion sur courriers CNAM /ANSM à envoyer aux patient(e)s et aux prescripteurs
- Communications du 03/12/2018

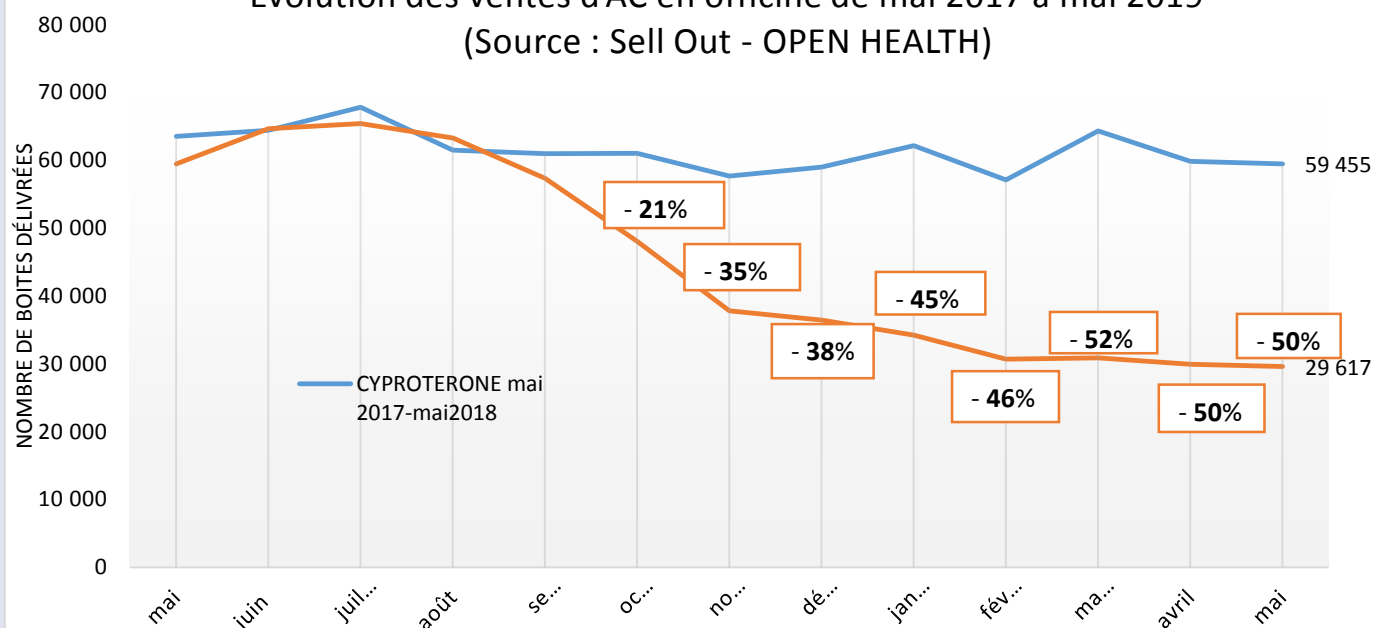
#### Comité de suivi AC du 19/12/2018

- Finalisation du contenu de l'attestation d'information
- Suivi des ventes de l'AC : diminution de 30% en novembre 2018 vs novembre 2017
- Présentation du contenu des courriers CNAM/ANSM
- Première étape de l'élaboration du document information patient(e)

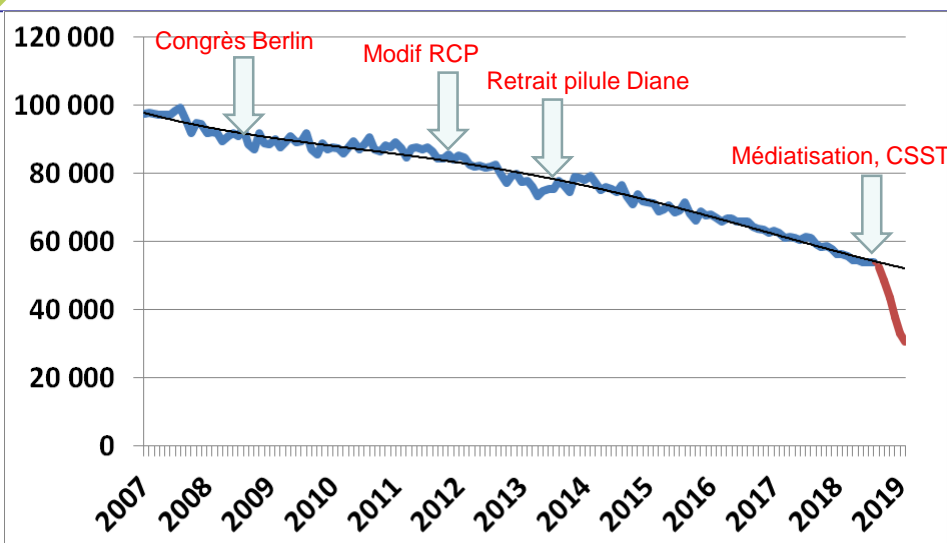
Nombre de cas de méningiomes saisis dans la BNPV depuis Avril 2018 selon le progestatif



## Evolution des ventes d'AC en officine de mai 2017 à mai 2019 (Source : Sell Out - OPEN HEALTH)



## Evolution du nombre mensuel de femmes ayant une délivrance d'AC



### Étapes en cours et à venir

- Publication d'un point d'information de l'ANSM le 13/06/19 pour annoncer la mise en place des nouvelles mesures afin de renforcer l'information
- Envoi des **courriers CNAM-ANSM** le 13/06/2019 : prescripteurs, établissements de santé et patient(e)s
- Mise en place de la délivrance du produit avec **l'attestation d'information + document d'information patiente**.  
A partir du 01/07/2019 pour tout(e) patient(e) qui débute un traitement ou avant le 01/01/2020 pour les patient(e)s en cours de traitement
- Etude épidémiologique GIS-EPIPHARE sur risque de méningiomes et progestatifs autres (LUTENYL® (nomégestrol) et LUTERAN® (acétate de chlormadinone)) : fin 2019
- Arbitrage européen
- Etude du Pr Froelich



<b>Nom du dossier</b>	<b>Présentation des travaux d'EPI-PHARE sur la survenue de méningiome parmi les femmes traitées par acétate de cyprotérone</b>
Direction en charge du dossier	Groupement d'intérêt scientifique EPI-PHARE
Horaire de passage	<b>10h40-11h30</b>
<b>Etude : Exposition prolongée à de l'acétate de cyprotérone à de fortes doses et risque de méningiome chez la femme</b>	
<p>Cette étude, réalisée par l'Assurance maladie et le Groupement d'intérêt scientifique (GIS) EPI-PHARE en coopération avec le service de neurochirurgie de l'hôpital Lariboisière, a permis de préciser en vie réelle la relation entre la prise de l'acétate de cyprotérone et l'apparition de méningiome.</p> <p>La mise en évidence d'une augmentation du risque de méningiome avec la durée d'utilisation, la posologie et l'âge des patients exposés à l'acétate de cyprotérone, a conduit, depuis juin 2018, à la mise en œuvre de plusieurs mesures de renforcement de l'information et des conditions de prescription et de délivrance de l'acétate de cyprotérone (ANDROCUR® et ses génériques), pour réduire l'exposition à ce risque.</p> <p>L'ANSM a mis à disposition des patients et des professionnels de santé le rapport complet de cette étude présentée en Comité technique de Pharmacovigilance (CTPV) : <a href="https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Acetate-de-cyproterone-Androcur-et-ses-generiques-et-risque-de-meningiome-publication-du-rapport-complet-de-l-etude-de-pharmaco-epidemiologie-Point-d-information">https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Acetate-de-cyproterone-Androcur-et-ses-generiques-et-risque-de-meningiome-publication-du-rapport-complet-de-l-etude-de-pharmaco-epidemiologie-Point-d-information</a></p>	

<b>Nom du dossier</b>	<b>Enquête nationale de pharmacovigilance relative à l'acétate de cyprotérone et au risque de méningiome</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 Paris Fernand-Widal
Horaire de passage	<b>11h30-12h15</b>
<b>Références documentaires</b> : Rapport et présentation du CRPV	
<p><b>1. Introduction</b></p> <p>Le lien entre la prise d'acétate de cyprotérone (AC) à fortes doses (&gt;25 mg) pendant plusieurs années et la survenue de méningiome, mis en évidence par le Pr S. Froelich en 2008, a été discuté au comité de pharmacovigilance de l'agence européenne du médicament (PhWP) en 2009. Ce risque, bien que déjà connu, a néanmoins fait l'objet d'un suivi régulier par l'ANSM. Une enquête de pharmacovigilance a été présentée le 18 mars 2014 par le CRPV de Strasbourg. A l'époque, les 44 cas de méningiomes sous progestatifs retrouvés dans la BNPV dont 39 sous AC à fortes doses avaient été analysés.</p> <p>Par ailleurs, une étude épidémiologique a été entreprise par l'Assurance maladie (CNAM) à partir du Système National des Données de Santé (SNDS) en coopération avec le service de neurochirurgie de l'hôpital Lariboisière afin de quantifier le risque de méningiome sous AC (ANDROCUR® et ses génériques). Les premiers résultats ont été publiés dès août 2018 par l'ANSM<sup>1</sup>.</p> <p>Depuis septembre 2018, l'ANSM a réalisé plusieurs actions au vu des premiers résultats de cette étude épidémiologique parmi lesquelles :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Un Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) qui s'est réuni en juin et octobre 2018 afin de réunir des</li> </ul>	

<sup>1</sup> <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Androcur-acetate-de-cyproterone-et-generiques-risque-de-meningiome-lors-d-une-utilisation-prolongee-Point-d-information>

professionnels de santé impliqués sur le sujet. A l'issue du CSST du 01/10/2018, des recommandations d'imagerie cérébrale et de prise en charge ont été publiées par l'ANSM sur le suivi des patient(e)s traités par AC à fortes doses.

- Un groupe élargi aux associations de patient(e)s et professionnels de santé qui s'est réuni en novembre et en décembre 2018 à l'ANSM. Lors de ces concertations, de nouvelles mesures de renforcement de l'information sur le risque de méningiome sous ANDROCUR® ou ses génériques ont été mises en place, avec notamment la création d'un document d'information destiné aux patient(e)s, une attestation d'information nécessaire à la délivrance de la spécialité et l'envoi de courriers CNAM-ANSM aux prescripteurs d'ANDROCUR® ou de ses génériques et aux patient(e)s.
- L'ouverture d'une enquête de pharmacovigilance qui a été confiée au CRPV de Fernand Widal de Paris, elle fait suite à celle de 2014.

Cette enquête de pharmacovigilance s'inscrit dans la continuité de l'étude descriptive des cas de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) présentée en 2014 et a pour objectif d'analyser les données de pharmacovigilance compte tenu du pic de notifications observé à la suite des communications de l'ANSM depuis juin 2018 (cas opérés ou non, évolution des cas, histologie et localisation des tumeurs).

## **2. Matériels et méthode**

Cette enquête porte sur :

- L'analyse de l'ensemble des cas de méningiomes sous AC (y compris DIANE 35® [2 mg d'AC]) enregistrés dans la BNPV entre le 01/01/2014 et le 31/10/2018, ainsi que le suivi de ces cas jusqu'au 10/01/2019 ;
- Les cas des laboratoires (Bayer, Arrow, EG labo, Mylan, Sandoz, Teva, Zentiva) saisis entre le 01/01/2014 et le 31/10/2018 ont fait l'objet d'une analyse séparée ;
- Les cas sous CLIMENE® (acétate de cyprotérone micronisé 1mg, valérate d'estradiol micronisé 2 mg), communiqués ultérieurement sont décrits dans ce rapport mais n'ont pas été pris en compte dans l'analyse globale ;
- Les données de la littérature.

## **3. Principaux résultats et discussion**

Au total, 298 cas de méningiomes sous AC (287 femmes et 11 hommes) enregistrés dans la BNPV entre 2014 et 2018 ont été retrouvés et analysés : 293 sous ANDROCUR® et ses génériques et 5 sous DANE 35® seule.

La plupart des notifications ont été effectuées en 2018 (78%) et sont probablement secondaires aux diverses recommandations émises par l'ANSM cette même année. Dans un tiers des déclarations, le diagnostic de méningiome a été effectué avant 2014 et remonte pour certains jusqu'en 1995.

Les résultats de l'enquête de pharmacovigilance sont cohérents et complémentaires avec ceux de l'étude épidémiologique réalisée par l'Assurance Maladie. Elles mettent notamment en évidence une importante prescription hors autorisation de mise sur le marché (AMM) (56% des cas), principalement dans les indications acné et/ou contraception ; la localisation préférentielle des méningiomes au niveau de la base du crâne (67% des cas) et une longue durée d'exposition (14,7 ans en moyenne).

Cette étude permet également de mieux caractériser certains aspects : évolution, taux de prise en charge chirurgicale, spécificité liée à la grossesse.

L'évolution des méningiomes n'est pas connue dans 52 % des cas. Pour 215 patient(e)s, le traitement a été arrêté. Parmi ces patient(e)s, 75 n'ont pas été opéré(e)s et une régression a été observée dans la moitié de ces cas renseignés. Le taux de prise en charge chirurgicale pour les cas diagnostiqués avant 2014 est de 74 % et diminue à 59 % par la suite, ce qui tend à montrer une modification des pratiques en faveur de l'arrêt de l'acétate de cyprotérone et une surveillance rapprochée par IRM cérébrale plutôt qu'une chirurgie d'emblée.

Cette enquête rapporte également quelques cas de développement de méningiomes pendant la grossesse alors même que le traitement a été arrêté plusieurs années auparavant. Le contexte particulier de survenue et la sévérité de ces cas dont certains ont nécessité une intervention chirurgicale en cours de grossesse pose la question de la conduite à tenir chez les femmes envisageant une grossesse suite à un traitement par ANDROCUR® ou un de ses génériques.

Concernant **le nombre de tumeurs** et le grade des méningiomes, l'information est souvent manquante. Le nombre de tumeurs semble corrélé à la dose cumulée puisque plus celle-ci est importante plus le nombre de méningiomes est élevé (significativité non démontrée). Le **grade OMS** est connu pour 62 patient(e)s opéré(e)s : Grade I pour 40, Grade II pour 20, Grade I et II chez une même patiente et Grade III pour 1. Pour 89 patient(e)s le grade est inconnu. Ces résultats ne correspondent pas à la répartition des fréquences rencontrées dans la littérature (grade I dans environ 92% des cas). Cette différence peut s'expliquer premièrement par un biais de notification (tendance à déclarer les cas les plus graves) et deuxièmement par une modification récente de la classification OMS des grades en 2016 conduisant à une surreprésentation des grades II. A noter qu'il n'est pas forcément possible d'associer avec

certitude un grade à un pronostic.

Une des limites de cette enquête concerne les données d'imagerie permettant de caractériser le nombre de tumeurs, leur localisation et leur évolution. Les pourcentages retrouvés pour chacun des paramètres mentionnés précédemment ne correspondent pas à la pratique clinique car l'interprétation des images d'IRM peut varier d'un centre à l'autre. De plus les compte-rendus d'anatomopathologie, de radiologie ou les clichés d'IRM n'étaient pas toujours disponibles pour une relecture.

Pour les spécialités DIANE 35® et CLIMENE® dosées respectivement à 2 et 1 mg d'AC, 35 cas ont été rapportés. Parmi eux, seuls 6 cas ne mentionnent pas de prise d'ANDROCUR® ou de ses génériques. Ces cas sont peu documentés et ne permettent pas à ce stade d'avoir un recul suffisant sur le rôle de l'AC à faible dose (1 à 2 mg par jour) dans la survenue de méningiomes.

#### **4. Conclusion et perspectives**

Cette étude vient en complément de l'étude descriptive des cas de la BNPV présentée en 2014.

Elle permet de confirmer certains résultats de l'étude épidémiologique menée par la CNAM en 2018 ayant permis de quantifier le risque de méningiome sous AC.

Ainsi, les résultats suivants ont été mis en évidence :

- La spécialité reste prescrite pour plus de la moitié des cas dans des indications hors AMM (principalement acné et contraception)
- La localisation préférentielle des méningiomes sous AC est au niveau de la base du crâne.

Cette enquête permet de préciser certains éléments :

- La régression tumorale a été mise en évidence dans la moitié des cas non opérés pour lesquels les données concernant l'évolution étaient disponibles. Cependant le taux de régression semble inférieur à celui retrouvé dans la pratique clinique. Il faut préciser qu'il n'y a pas eu de relecture centralisée des données d'imagerie et cela justifierait une étude se focalisant sur des données radiologiques pour répondre avec précision à la question du taux de régression des méningiomes en cas d'arrêt de l'AC.
- **Le pourcentage de patient(e)s opéré(e)s** varie selon l'année de diagnostic du méningiome : le taux de prise en charge chirurgicale est de 74% et de 59% pour les cas diagnostiqués avant 2013 et après 2014 respectivement. Pour rappel en 2014, l'enquête avait retrouvé un taux de chirurgie d'environ 75% (33/44), ce qui tend à montrer une modification des pratiques de prise en charge entre 2014 et 2018 en faveur d'un arrêt de l'AC avec une surveillance rapprochée par imagerie cérébrale plutôt qu'une chirurgie d'emblée.
- Dans plus de la moitié des cas, **un non-respect des recommandations d'utilisation du RCP** est observé (surtout indications hors AMM et plus rarement : non association à un estrogène, non-respect de la contre-indication, poursuite du traitement malgré le diagnostic d'un méningiome).

Parallèlement à cette enquête, une enquête de pharmacovigilance similaire portant sur le risque de survenue de méningiomes avec les progestatifs (hors AC) est en cours et devrait être présentée à l'automne 2019.

Concernant les quelques cas d'autres tumeurs localisées au niveau du crâne (ex : prolactinome, gliome) et les cas d'hyperprolactinémie rapportées sous AC, une revue de sécurité a été demandée aux laboratoires et sera analysée ultérieurement par l'ANSM. Une corrélation entre ces tumeurs et la prise d'AC n'a pas été établie à ce stade.

#### **Propositions du CRPV :**

- Maintenir la poursuite de la surveillance des cas de méningiome sous acétate de cyprotérone, dans le cadre de la pharmacovigilance classique basée sur la notification spontanée.
- Réunir à nouveau le CSST afin de discuter de la conduite à tenir chez des femmes envisageant une grossesse suite à un traitement par AC.
- Considérer la mise en place d'une étude clinique afin de colliger de manière prospective et rétrospective les données d'imagerie concernant les méningiomes en France et centraliser la relecture des données d'imagerie afin d'avoir une harmonisation de leur interprétation.

#### **5. Discussion du comité technique de pharmacovigilance**

En préambule, le directeur général de l'ANSM a rappelé que le risque de méningiome pour cette spécialité était connu (mentionné dans la notice depuis 2011) mais que l'étude CNAM a permis de le quantifier à l'échelle nationale. Un des

résultats marquants de l'étude CNAM et de la présente enquête de pharmacovigilance est l'utilisation hors AMM de l'AC à fortes doses ( $\geq 25$  mg/jour) dans l'acné et/ou la contraception principalement alors que de nombreuses alternatives peuvent être utilisées dans le cadre de leur AMM pour ces indications.

L'utilisation hors AMM dans des indications où le bénéfice n'a pas été établi (principalement contraception, acné) met en évidence un risque qui paraît démesuré.

Depuis la connaissance de ces résultats, un des objectifs de l'ANSM est de faire diminuer les ventes d'AC qui ont déjà baissé de 50 % par rapport à l'an dernier suite aux différentes communications. Des actions supplémentaires ont été récemment mises en place pour diminuer l'exposition, notamment un renforcement des conditions de prescription et de délivrance avec une attestation d'information devant être signée par le patient et son médecin prescripteur et présentée au pharmacien avant chaque délivrance de médicament et l'envoi de courriers d'information aux professionnels de santé, en collaboration avec l'Assurance Maladie. Il a été rappelé que le contrôle des prescriptions des médecins ne relève pas des compétences de l'ANSM. Le respect du bon usage des médicaments peut cependant être incité par d'autres biais comme la restriction des conditions de prescription et de délivrance comme l'illustre la mise en place de l'attestation d'information.

Les résultats de l'étude CNAM ont été présentés aux membres du CTPV et aux représentants des associations d'usagers. Il a été précisé que l'étude épidémiologique n'a porté que sur les femmes exposées à l'AC et n'a pas inclus les hommes et les personnes en parcours de changement de sexe (transgenres). Ces derniers reçoivent en général des doses importantes d'AC ( $\geq 100$  mg/jour) pendant plusieurs années (3 à 10 ans) jusqu'à l'intervention chirurgicale pour changement de sexe lorsqu'elle a lieu. Le risque chez les personnes transgenres est connu depuis 2007 (Gazzeri et al, 2007). Une étude épidémiologique sur cette population similaire à celle qui vient d'être menée par l'Assurance maladie est difficile à envisager du fait des limites des bases de données de remboursement notamment sur le sexe des personnes. Des recommandations adaptées aux personnes transgenres seront à prévoir compte tenu de leur forte exposition à l'AC et aux estrogènes sur de longues périodes. Il est rappelé que les recommandations émises en octobre 2018 pour le suivi des patient(e)s nécessitent d'être adaptées selon les situations individuelles et le contexte médical. La réalisation fréquente et/ou systématique d'IRM lors de la surveillance a été discutée mais cet examen avec injection de produit de contraste peut également comporter des risques, notamment sur le long terme en cas d'examens répétés. Ces divers points seront abordés au cours du prochain CSST qui se réunira à nouveau à l'automne 2019.

Un autre résultat marquant de l'enquête de pharmacovigilance est la survenue de poussées méningiomateuses chez des femmes enceintes ayant précédemment été traitées par AC et pour lesquelles le méningiome a parfois été révélé au cours de la grossesse. Compte tenu de la sévérité des cas et du contexte physiologique particulier de la grossesse avec dans 2 cas une intervention chirurgicale chez des femmes enceintes, la question de la conduite à tenir chez les femmes envisageant une grossesse après exposition au long-terme par AC sera discuté lors du prochain CSST. Ce CSST pourra également discuter des résultats de l'enquête de pharmacovigilance à venir sur les autres progestatifs et le risque de méningiome et aborder les problématiques liées à la prise d'une contraception hormonale chez ces patientes.

Le risque de survenue d'un méningiome après arrêt de l'AC a été débattu. Dans l'étude CNAM, le risque de méningiome un an après arrêt de l'acétate de cyprotérone était 1,8 fois supérieur [1,0-3,2] au risque de base (faible exposition). Dans l'étude de pharmacovigilance, le nombre de cas diagnostiqués après arrêt de l'AC diminue de façon importante 3 ans après l'arrêt de l'AC, lorsque les données étaient disponibles.

Du fait de la diminution des cas de méningiomes opérés par rapport à la précédente enquête et de l'absence de registre national sur les méningiomes, la caractérisation du type et du grade des méningiomes survenant sous AC est souvent manquante. Une étude à grande échelle incluant divers professionnels de santé pourrait apporter des données plus précises. Des recherches plus fondamentales sur les récepteurs et l'histologie des tumeurs permettraient également de mieux connaître le mécanisme d'apparition de ces tumeurs sous AC. A ce jour, le faible nombre de cas rapportés avec l'AC faiblement dosé (1 ou 2mg) ne permet pas d'étayer ce risque avec les spécialités DIANE® et CLIMENE®.

## **6. Conclusions du comité technique de pharmacovigilance**

- Maintenir la poursuite de la surveillance des cas de méningiome sous acétate de cyprotérone, dans le cadre de la pharmacovigilance classique basée sur la notification spontanée.
- Réunir le CSST afin de discuter de la conduite à tenir chez :
  - des femmes envisageant une grossesse suite à un traitement par AC ;
  - les personnes transgenres (fréquence du suivi, doses) ;
- Considérer la mise en place d'une étude clinique afin de récolter en prospectif et rétrospectif les données d'imagerie concernant les méningiomes en France et centraliser la relecture des données d'imagerie afin d'avoir une harmonisation de leur interprétation.

<b>Nom du dossier</b>	<b>Enquête nationale de pharmacovigilance sur les spécialités à base d'ulipristal (ESMYA® et ELLAONE®)</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 Lyon
Horaire de passage	<b>12h15-12h30</b>
<b>Références documentaires</b> : Rapport et présentation du CRPV	

## 1. Introduction

Ouverture de l'enquête en Mars 2018, après le déclenchement de l'arbitrage européen.

	PRINCEPS	PRINCEPS
<b>Nom commercial</b>	ELLAONE®	ESMYA®
<b>DCI</b>	Acétate d'ulipristal	Acétate d'ulipristal
<b>Excipient(s) à effet notoire</b>	/	/
<b>Forme pharmaceutique et dosage</b>	Comprimés de 30 mg	Comprimés de 5 mg
<b>Classe pharmacologique</b>	Code ATC : G03AD02 Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale, contraceptifs d'urgence	Code ATC : G03XB02 Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale, modulateurs des récepteurs de la progestérone
<b>Indication(s)</b>	Contraception d'urgence dans les 120 heures (5 jours) suivant un rapport sexuel non protégé ou en cas d'échec d'une méthode contraceptive.	Traitement pré-opératoire et traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer.
<b>Condition de prescription et de délivrance (France)</b>	Médicament non soumis à prescription médicale	Médicament soumis à prescription médicale
<b>Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)</b>	Procédure centralisée (Rapporteur/Co-rapporteur : Pays-Bas/Suède)	Procédure centralisée (Rapporteur/Co-rapporteur : Suède/Pays-Bas)
<b>Titulaire d'AMM / Exploitant</b>	Laboratoire HRA Pharma	GEDEON RICHTER Plc
<b>Date d'obtention de l'AMM</b>	15 mai 2009	23 février 2012
<b>Date de commercialisation en France</b>	01 octobre 2009	02 août 2013
<b>Pays commercialisant la (les) spécialité(s)</b>	66 pays (au 31/12/2017)	84 pays

## 2. Contexte

L'acétate d'ulipristal (UPA) est un modulateur synthétique sélectif des récepteurs de la progestérone, utilisée dans la



contraception d'urgence en prise unique de 30 mg (ELLAONE®) et dans le traitement des fibromes utérins par cycle de traitement de 3 mois à 5 mg/j (ESMYA®). Fin 2017, un signal sur l'hépatotoxicité d'ESMYA®, identifié par la France, a conduit à une réévaluation de son rapport bénéfice/risque par le PRAC (article 20). En mai 2018, la commission européenne a maintenu un rapport B/R favorable moyennant des mesures de minimisation du risque et des restrictions d'utilisation :

- a. une seule cure de traitement préopératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer,
- b. traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer qui n'est pas éligible à la chirurgie.

En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) a rendu un avis défavorable au maintien de la prise en charge d'ESMYA® dans les indications de l'AMM en février 2019. La décision ministérielle est en attente à la date de ce rapport.

L'objectif de ce travail est d'actualiser les données de l'enquête 1 présentée au CTPV d'avril 2018, en analysant l'ensemble des nouveaux cas graves d'atteinte hépatique rapportés au niveau mondial avec l'UPA (ESMYA® et ELLAONE®).

### **3. Matériels et méthode**

Ce travail porte sur tous les cas graves d'atteinte hépatique notifiés aux centres de pharmacovigilance et aux laboratoires (données mondiales) depuis la date de gel du dernier rapport (01/03/2018) jusqu'au 31/01/2019.

### **4. Résultats et discussion**

Aucun cas grave d'atteinte hépatique n'a été notifié avec ELLAONE® sur la période de ce rapport.

Avec ESMYA®, 66 nouveaux cas d'atteinte hépatique ont été identifiés dont 10 graves (2 français) pour lesquels un lien de causalité avec l'UPA a été retenu. Dans 8 cas, il s'agit d'une atteinte cytolytique aiguë (ALAT de 9 à 260N) survenant après une exposition allant de 56 jours à plus de 2 ans de traitement. L'évolution favorable à l'arrêt d'ESMYA® (n= 6), le bilan étiologique complet négatif (n= 4) et un cas de réintroduction positive, rendent le rôle du médicament possible dans la moitié des cas.

Le risque hépatotoxique d'ESMYA® est aujourd'hui reconnu et les mesures de réduction du risque sont d'ores et déjà en place en Europe.

Ce signal hépatotoxique identifié avec l'UPA lors d'une utilisation prolongée dans le traitement des fibromes utérins n'est pas retrouvé à la suite d'une prise unique d'UPA dans un contexte de contraception d'urgence et ne peut être extrapolé à ELLAONE®.

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

Au vu des mesures déjà en place pour ESMYA®, et du signal non confirmé pour ELLAONE® au bout de 10 ans de suivi, le CRPV rapporteur propose la clôture de l'enquête « ulipristal et focus sur les atteintes hépatiques ». En cas du maintien du remboursement d'ESMYA®, il serait en revanche important de vérifier que les recommandations actuelles sont effectivement prises en compte par les prescripteurs.

### **6. Discussion du comité technique de pharmacovigilance**

Le contexte européen dans lequel s'inscrit ESMYA® a été rappelé. Suite à la survenue de plusieurs cas en 2017, la France avait notifié à l'Europe un signal sur la potentielle hépatotoxicité de l'ulipristal. A cette époque, aucun cas n'avait été identifié avec ELLAONE®, ulipristal à 30 mg en une seule prise.

L'évaluation menée au plan européen a conduit à une restriction des indications, des ajouts de contre-indication aux personnes ayant des troubles hépatiques sous-jacents et à une instauration de bilan hépatique régulier pendant le traitement. Le bénéfice risque a toutefois été considéré comme favorable car le lien entre ulipristal 5 mg en prise répétée et la survenue de troubles hépatiques n'est pas considéré comme assez fort par le Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). En effet, il est assez peu commun d'observer des cas isolés d'hépatites très sévères, comme celles qui ont été rapportées, sans avoir également des cas d'augmentation de transaminases. Dans environ

10 à 20% des hépatites fulminantes la cause n'est pas retrouvée. Dans le cas d'ESMYA®, c'est le nombre de cas graves et très sévères (4 transplantations en Europe au total) observés en peu de temps, pour une exposition assez faible, qui penche en faveur du rôle du médicament.

L'hypothèse physiopathologique de survenue de ces hépatites sous ESMYA® n'est pas élucidée. Des études pour approfondir ce risque ont été demandées à la firme. Des mécanismes auto-immuns ont été évoqués car certaines hépatites répondaient favorablement aux corticoïdes, or même en cas d'amélioration sous corticoïdes, l'hépatite n'est pas forcément auto-immune.

## 7. Conclusions du comité technique de pharmacovigilance

Le comité technique s'est prononcé :

- **à l'unanimité en faveur de la clôture de l'enquête pour la spécialité ELLAONE®** sous réserve de la transmission de commentaires sur le risque hépatotoxique observé avec la substance dans d'autres indications ;
- **en majorité pour la clôture de l'enquête concernant ESMYA®** (5 contres) avec un suivi de routine mensuel des cas graves hépatiques effectué par l'ANSM.

<b>Nom du dossier</b>	<b>Etude d'impact à 2 ans de la mesure conservatoire de diminution de péremption à 7 mois pour IFOSFAMIDE EG®</b>	
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles	
CRPV en charge du dossier	CRPV de Montpellier/CRPV de Clermont Ferrand	
Horaire de passage	<b>14h15-15h00</b>	
<b>Références documentaires</b> - Rapport et présentation du CRPV		
<b>1. Introduction</b>		
	<b>PRINCEPS</b>	<b>AUTRE SPECIALITE</b>
<b>Nom commercial</b>	HOLOXAN 1000 mg HOLOXAN 2000 mg	IFOSFAMIDE EG 40 mg/ml
<b>DCI</b>	Ifosfamide	Ifosfamide
<b>Excipient(s) à effet notoire</b>	Aucun	Aucun Autres excipients : phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, acide chlorhydrique concentré, eau pour préparations injectables
<b>Forme pharmaceutique et dosage</b>	Poudre pour solution injectable 1000 et 2000 mg	Solution pour perfusion
<b>Classe pharmacologique</b>	Antinéoplasique et immunomodulateur <ul style="list-style-type: none"> <li>• Agent alkylant</li> <li>• Moutarde à l'azote</li> </ul>	
<b>Indication(s)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sarcomes des tissus mous et sarcomes ostéogéniques chez l'enfant et l'adulte</li> <li>• Lymphomes non Hodgkiniens</li> <li>• Cancer de l'ovaire en rechute</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sarcomes des tissus mous et sarcomes ostéogéniques chez l'enfant et l'adulte</li> <li>• Lymphomes non Hodgkiniens</li> <li>• Cancer de l'ovaire en rechute</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer bronchique à petites cellules et non à petites cellules</li> <li>• Rechutes de lymphome hodgkinien, de carcinome testiculaire</li> <li>• Cancer du sol utérin métastatique</li> <li>• Cancer du sein métastatique</li> <li>• Cancer de la sphère ORL en rechute ou métastatique</li> <li>• Rechute de leucémie aiguë lymphoblastique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer bronchique à petites cellules et non à petites cellules</li> <li>• Rechutes de lymphome hodgkinien, de carcinome testiculaire</li> <li>• Cancer du sein métastatique</li> <li>• Cancer de la sphère ORL en rechute ou métastatique</li> </ul>
<b>Condition de prescription et de délivrance (France)</b>	Liste I. Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement	
<b>Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)</b>	Procédure nationale	
<b>Titulaire d'AMM / Exploitant</b>	BAXTER SAS depuis le 24/01/2002	Laboratoire EuroGénériques – EG Labo depuis le 29/09/2005
<b>Date d'obtention de l'AMM</b>	31/12/1997 pour le flacon à 1000 mg 25/05/1994 pour le flacon à 2000 mg	05/04/2005
<b>Date de commercialisation en France</b>	20/05/2003 pour le flacon à 1000 mg 19/11/1995 pour le flacon à 2000 mg	27/06/2012 en flacon de 25 et 50 ml
<b>Pays en Europe commercialisant la (les) spécialité(s)</b>	AMM dans plus de 80 pays	Allemagne, France

## 2. Contexte

L'ifosfamide est largement utilisé dans divers protocoles de chimiothérapie notamment dans la population pédiatrique. Les effets indésirables neurologiques centraux à type d'encéphalopathie sont fréquents et parfois graves jusqu'à être fatals (Highley et al. 2015) justifiant dans certains cas le passage à une deuxième ligne de traitement, signifiant ainsi une « perte de chance » potentielle pour le patient. La notification par les cliniciens de plusieurs clusters de cas tout d'abord à Clermont-Ferrand et à Montpellier lors du changement de marché d'HOLOXAN® pour IFOSFAMIDE EG® puis par d'autres CRPV a justifié une enquête officielle à la demande de l'ANSM. Celle-ci a été présentée au Comité technique de pharmacovigilance en 2015 en prenant en compte les données de la notification spontanée; et en 2016 avec une recherche exhaustive des cas pédiatriques réalisée par certains CRPV à partir des chiffres de consommation en grammes. Le choix d'analyser uniquement les cas pédiatriques trouve sa justification dans le fait que l'alerte est venue des services d'oncopédiatrie et qu'il existe moins de facteurs de risque et de confusion dans la survenue de ces encéphalopathies tels que insuffisance rénale, hypoalbuminémie, métastases cérébrales et surtout altération de l'état général. Les cas d'encéphalopathies ont été analysés et rapportés aux chiffres d'utilisation d'ifosfamide sur la période 2010 à 2015. Les résultats présentés en février 2016 ont permis de montrer une augmentation de la fréquence des notifications des encéphalopathies avec la spécialité IFOSFAMIDE EG® comparativement à HOLOXAN® dans la population pédiatrique, représentée par un risque relatif quatre fois plus élevé avec EG®. A la suite de ces présentations, en juin 2016, l'ANSM a décidé d'appliquer une mesure conservatoire immédiate, à savoir la réduction de la durée de péremption de l'IFOSFAMIDE EG® à 7 mois, après la mise en évidence de la formation d'impuretés au cours du temps. Une première étude de cohorte multicentrique basée sur les données recueillies dans la BNPV sur une période d'un an suivant la mise en place de la mesure (juillet 2016-juillet 2017) est alors mise en place. Les résultats, publiés



en novembre 2017 par l'ANSM, concordent avec la persistance d'un sur-risque résiduel avec la spécialité EG®, mais se heurtent à de nombreuses limites. La sous-notification chronique, le biais de notoriété, le manque d'exhaustivité des données recueillies notamment sur les protocoles de chimiothérapie utilisés, les co-prescriptions, empêchent d'affirmer de façon formelle cette différence de risque résiduelle après la mesure conservatoire. Compte-tenu de ces limites inhérentes à la notification spontanée, une étude basée sur des données plus exhaustives a été menée et devrait permettre de confirmer ou d'infirmer ce signal. Elle est l'objet de l'étude cas-témoin rétrospective multicentrique présentée.

### 3. Méthode

Etude cas-témoin, rétrospective, multicentrique, « *encéphalopathies chez l'enfant exposé à l'ifosfamide : étude comparative HOLOXAN® vs IFOSFAMIDE EG®* » réalisée au sein des services d'onco-pédiatrie des CHU d'implantation des 25 CRPV participants durant la période suivant la mesure de réduction de la péremption (1<sup>e</sup> juillet 2016-1<sup>e</sup> juillet 2018). Objectif principal : étudier dans une population pédiatrique l'association entre l'exposition à IFOSFAMIDE EG® ou HOLOXAN® et la survenue d'encéphalopathies. Matériels : recueil de données harmonisé par un tableur identique pour chaque CRPV, confrontation des patients inclus aux notifications de la Base (BNPV).

### 4. Résultats

#### 4.1. Principaux résultats

Durant la période de Juillet 2016 à juillet 2018, 628 patients ont été identifiés à partir des fichiers de données fournis par les 25 CRPV participants. Parmi eux, 564 d'entre eux ont pu être inclus selon les critères d'inclusion et de non-inclusion. Au terme de la période d'inclusion, 52 cas et 495 témoins ont été définitivement inclus. L'analyse cas-témoin montre un sur-risque résiduel d'encéphalopathie statistiquement significatif lors d'une exposition à IFOSFAMIDE EG® (durée de péremption 7 mois) par rapport à HOLOXAN® : **OR = 1,87 (IC 95 % : 1,02 – 3,45, p=0,04)**.

Face aux arguments et aux biais potentiels de l'étude, une analyse statistique des groupes d'exposition a été effectuée en vue d'assurer la comparativité et l'objectivité des données. Les analyses statistiques n'ont montré aucune différence significative entre la population des enfants ayant présenté des encéphalopathies et traités par ifosfamide EG® ou par HOLOXAN®. Concernant l'utilisation du Mesna®, les résultats de cette étude ne montrent pas de lien entre cette utilisation et la survenue d'encéphalopathie (p=0.28 en comparant les cas EG avec les cas HOLOXAN®). Quant à l'association avec l'aprépitant (EMEND®), la littérature ne montre pas clairement cette association comme une association à risque d'augmenter les encéphalopathies sous ifosfamide. De plus, les résultats de cette étude ne montrent pas, non plus, d'interaction significative entre l'utilisation de l'aprépitant et la survenue d'encéphalopathie (p=0.22 comparativement entre les cas HOLOXAN® et les cas EG®). Enfin, la comparaison statistique des indications et protocoles de chimiothérapie entre les deux groupes de cas d'encéphalopathie (EG® ou HOLOXAN®) n'a pas montré de différence significative (p=0.35).

#### 4.2. Discussion des résultats

Zhang en 2005, rapporte la diffusion passive *in vitro* du 4-OH ifosfamide sans exclure toutefois un transport actif. Kaijser en 1998 décrit la présence du 4-OH ifosfamide (précurseur de l'IPM et donc, par-là, des deux métabolites impliqués dans la neurotoxicité : le CEA et le CAA) dans le LCR d'enfants ayant été traités par perfusion. Yule en 1997 décrit la présence d'IPM mais également des 2- et 3-déchloroéthylifosfamide (2-DCEI et 3-DCEI) dans le LCR d'enfants ayant reçu des perfusions d'IPA d'où l'hypothèse de la présence de CAA dans le LCR. Enfin, en 2001, Kerbusch publie une revue de la pharmacocinétique de l'IPA et de ses métabolites en faveur du passage de la barrière hémato-encéphalique par ces métabolites.

Les RCP des deux spécialités provenant de la Base Publique des Médicaments (consultés en 2019) mentionnent que l'IPA traverse facilement la barrière hémato-encéphalique (BHE), « **ce qui n'est pas le cas de ses métabolites** ». Cependant, dans d'autres versions de RCP, provenant de l'ANSM (2005) et/ou du laboratoire BAXTER SAS, les rubriques 5.2. concernant les propriétés pharmacocinétiques sont très différentes. Ce point mériterait des éclaircissements. Par ailleurs, dans le compte-rendu du CTPV du 22 septembre 2015, une demande de modification de l'information concernant le passage des métabolites à travers la BHE et les délais de survenue de l'encéphalopathie concernant les deux spécialités avait été demandée. De nombreuses publications font également état du passage potentiel de la BHE par les métabolites de l'IPA et de leur relation avec la neurotoxicité.

### **NOUVELLES DONNEES DE LA LITTERATURE DEPUIS LE PRECEDENT RAPPORT 2016 :**

Une thèse d'exercice en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en pharmacie publiée en janvier 2017 par G. Viard Gaudin avec le CHU de Grenoble, a également étudié le nombre d'encéphalopathies mais cette fois-ci en comparant entre elles les deux spécialités d'ifosfamide (EG® et HOLOXAN®) sur la période du 1er janvier 2011 au 30 juin 2015 (soit avant la mesure de réduction de la durée de péremption). Pour cela, une étude de cohorte rétrospective réalisée chez 57 patients traités par HOLOXAN® et 42 patients traités par IFOSFAMIDE EG® a été mise en place.

Parmi les 99 patients de la cohorte, 14 ont présenté une neurotoxicité à l'ifosfamide dont 13 sous IFOSFAMIDE EG® et un seul sous HOLOXAN®. Ces résultats sont en faveur d'un sur-risque d'encéphalopathies chez les patients traités par IFOSFAMIDE EG® (environ 18 fois plus de risque de développer une encéphalopathie) par rapport aux patients traités par HOLOXAN® avec une fréquence de 31% dans le groupe IFOSFAMIDE EG® et une fréquence de 1,7% dans le groupe HOLOXAN®.

Dans une publication et une communication de mars 2019, Chambord *et al.* réalise une étude rétrospective en population adulte traitée par l'ifosfamide dans deux centres médicaux entre 2013 et 2017. Les dossiers médicaux des 191 patients et les formulations d'ifosfamide utilisées pour chacun d'eux ont été analysés grâce à un test exact de Fisher pour les paramètres qualitatifs et un test de Wilcoxon pour les paramètres quantitatifs. Sur le total des 191 patients inclus: 103 patients ont reçu HOLOXAN® (53,9%) et 88 ont reçu IFOSFAMIDE EG® (46,1%). Dans le groupe HOLOXAN®, le temps médian de perfusion était plus élevé (12 heures contre 3h,  $p < 0,001$ ) et une co-prescription d'aprépitant a été administrée plus fréquemment (78,6% contre 69,7%,  $p < 0,001$ ) que pour le groupe IFOSFAMIDE EG®. Une encéphalopathie induite par l'ifosfamide s'est produite chez 11 patients (5,8%, IC 95% [2,9%, 10,0%]). La fréquence des encéphalopathies dans le groupe HOLOXAN® était de 1,9% (2/103) contre 10,2% (9/88) pour le groupe IFOSFAMIDE EG® ( $p = 0,014$ ). L'analyse multivariée a révélé que le traitement par IFOSFAMIDE EG® a entraîné une augmentation significative du nombre d'encéphalopathies induites par rapport à HOLOXAN® (OR et IC 95%: 7,4 [1,4; 39,5],  $p = 0,018$ ). Il est à préciser que les cas d'encéphalopathie sous IFOSFAMIDE EG® sont tous des cas antérieurs à la réduction de la durée de péremption.

### **DISCUSSION DES RESULTATS DE L'ETUDE**

Dans cette étude, les analyses statistiques n'ont montré aucune différence significative entre la population des enfants ayant présenté des encéphalopathies et traités par Ifosfamide EG® ou par HOLOXAN®. De plus, cette étude est rétrospective et suit une méthodologie de cohorte, ce qui signifie qu'elle n'est pas soumise au biais de notoriété (ou effet Weber) selon lequel les notifications spontanées seraient plus importantes au moment de l'apparition ou de la modification du RCP d'une spécialité médiatisée/rapportée dans la littérature.

Concernant l'utilisation du Mesna, les résultats de cette étude ne montrent pas de lien entre cette utilisation et la survenue d'encéphalopathie ( $p=0.28$  en comparant les cas Ifosfamide EG® avec les cas HOLOXAN®). De plus, dans l'article de Kerbusch *et al.* (2001), il est clairement mentionné que l'association mesna/ifosfamide n'augmente pas les effets neurotoxiques de l'ifosfamide.

Quant à l'association avec l'aprépitant (EMEND®), la littérature ne montre pas clairement cette association comme une association à risque d'augmenter les encéphalopathies sous ifosfamide.

De plus, les résultats de cette étude ne montrent pas non plus d'interaction significative entre l'utilisation de l'aprépitant et la survenue d'encéphalopathie ( $p=0.22$  comparativement entre les cas HOLOXAN® et les cas Ifosfamide EG®).

Deux études (Tajino *et al.* Et Szabatura *et al.*) sont plutôt en faveur d'une augmentation du risque d'encéphalopathie chez les patients atteints de sarcomes, ce que nous retrouvons dans cette étude avec plus d'enfants atteints de sarcomes pour les patients ayant présenté une encéphalopathie ( $p=0.037$ ).

Cependant, la comparaison des indications et protocoles de chimiothérapie entre les deux groupes de patients ayant présenté une encéphalopathie (exposés à IFOSFAMIDE EG® ou à HOLOXAN®) ne montre pas de différence significative ( $p=0.35$ ).

### **5. Conclusion et proposition du CRPV rapporteur**

En conclusion, malgré des différences méthodologiques entre les données de 2016 ayant abouti à la mesure conservatoire de diminution de la péremption à 7 mois pour l'IFOSFAMIDE EG®, il est rapporté **une diminution de la différence entre les taux de survenue d'encéphalopathie sous IFOSFAMIDE EG® et HOLOXAN® (14.2% vs 8.1% respectivement).**

Des résultats de cette étude cas-témoin, il semble persister **un sur-risque résiduel pour IFOSFAMIDE EG® durée de péremption 7 mois par rapport à la spécialité HOLOXAN®.**

D'après cette étude, la différence observée ne semble pas être en lien avec la pathologie traitée, les doses utilisées, les co-médications, une localisation méningée et/ou une irradiation du système nerveux central.

Il est donc nécessaire :

- 1) d'explorer les raisons précises du sur-risque résiduel potentiel (rôle de l'impureté C et du passage de la BHE par le CEA),
- 2) d'harmoniser les RCP en ce qui concerne la rubrique pharmacocinétique et le passage de la BHE,
- 3) de re-sensibiliser les oncologues prescripteurs et les pharmaciens des UPCO concernant les terrains à risque de survenue d'encéphalopathie, les conditions de préparations, de conservation et d'administration des poches d'ifosfamide (rubrique 6.3),
- 4) d'adopter les mesures adéquates à la suite de la mise en évidence de taux plus élevés d'impuretés dans les formes en solution par rapport à la forme lyophilisée. Une requête dans la base de données américaine DrugBank concernant l'ifosfamide a été effectuée. Au total, 13 spécialités en solution et 15 spécialités en poudre sont répertoriées dans cette base. Sur les 15 spécialités en poudre, 5 sont en arrêt de commercialisation (soit 38.5%, toutes causes confondues). Sur les 13 spécialités en solution, 8 ont vu leur commercialisation stoppée (soit 61.5%) entre 2010 et 2018.

## **6. Discussion et conclusion du CTPV**

- **Pérennisation de la mesure conservatoire de la durée de conservation limitée à 7 mois entraînant ainsi une modification de l'AMM d'IFOSFAMIDE EG®**

- **Interrogation et discussion sur une suspension de l'AMM d'IFOSFAMIDE EG®** (arbitrage et différentes issues possibles)

- Demande de contrôle des poches d'IFOSFAMIDE EG® chez les patients pédiatriques ayant présenté une encéphalopathie suite à son administration à la direction des contrôles de l'ANSM (dosage des impuretés) : poches à garder par les pharmacies hospitalières et à envoyer pour analyse

- Lettre d'information et de sensibilisation aux oncologues, onco-pédiatres prescripteurs et pharmaciens + associations

- Harmonisation des RCP des deux spécialités (IFOSFAMIDE EG® et HOLOXAN® (notamment la section 5.2 sur la Pharmacocinétique et le passage de la BHE par les métabolites)

- Harmonisation de la rubrique 6.3 (durée de conservation reconstitution et administration) vers le délai le plus court possible

- Réponse à la revue Prescrire (dernier article datant d'Octobre 2018)

- Poursuite de l'enquête nationale (avec adaptation de la méthode de l'enquête en fonction de l'objectif).

**L'avis du Comité technique de pharmacovigilance a été rendu à la majorité.**

<b>Nom du dossier</b>	<b>Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité TECFIDERA® (Diméthylfumarate)</b>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
CRPV en charge du dossier	CRPV de Nice
Horaire de passage	15h00 – 15h20

**Références documentaires** : rapport d'expertise du CRPV

<b>Nom commercial</b>	Tecfidera®
<b>DCI</b>	Diméthyle fumarate (DMF)
<b>Forme pharmaceutique</b>	gélules gastro-résistantes
<b>Classe pharmacologique</b>	autres médicaments pour le système nerveux, code ATC : N07XX09
<b>Procédure d'enregistrement</b>	EU/1/13/837/
<b>Date d'AMM</b>	30 Janvier 2014
<b>Date de commercialisation</b>	mars 2014 (en France)
<b>Titulaire de l'AMM</b>	Biogen
<b>Indication</b>	Traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques de forme rémittente récurrente (SEP-RR)

## **1. Introduction**

TECFIDERA® (diméthyle fumarate, DMF) a obtenu une AMM européenne en janvier 2014 en procédure centralisée dans le traitement des patients ayant une Sclérose En Plaques Rémittente-Récurrente (SEP-RR). Ce traitement par voie orale sous forme de gélule gastrorésistante possède des propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives. Sa commercialisation s'accompagne d'un Plan de Gestion des Risques (PGR) au niveau européen et d'un suivi national de pharmacovigilance au niveau national. Une présentation a déjà été effectuée en mai 2015 afin de présenter la molécule et les premières données du suivi national puis en novembre 2017. Ce rapport présente une synthèse des données actualisées de pharmacovigilance au 31/01/2019.

## **2. Méthodologie**

Les données de pharmacovigilance évaluées sont issues d'une analyse de la littérature, des données du dernier rapport périodique de sécurité (PSUR), des notifications enregistrées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), des cas marquants et des notifications transmises par le Laboratoire Biogen (graves et non graves) entre le 01/08/2017 et le 31/01/2019. Les notifications « doublons » entre les cas des CRPV et celles du laboratoire ont été recherchées et retirées de l'évaluation.

## **3. Principaux résultats et discussion**

Au 31/01/2019, 36 cas graves et 50 cas non graves sont rapportés dans la BNPV et 128 cas graves et 352 cas non graves sont rapportés au Laboratoire.

Le profil de pharmacovigilance du DMF (TECFIDERA®) qui ressort des données de ce suivi national est globalement superposable aux informations déjà connues et il ne ressort pas de signal majeur avec pour l'essentiel :

- Des troubles gastro-intestinaux : douleurs abdominales, vomissements, diarrhées. Ces effets sont fréquents, dose-dépendants et peuvent entraîner un arrêt du traitement. Il n'est pas retrouvé de cas de complications à type de perforation ou hémorragie digestive. Quelques cas de constipation et pancréatites sont identifiés dans ce suivi sans pour autant être un signal concret.
- Des lymphopénies, en lien avec le mécanisme d'action du DMF. Un risque infectieux est identifié au niveau international, possiblement en lien avec la lymphopénie. Il n'y a pas de signal infectieux dans le suivi national à ce jour. Un seul cas de Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP) sous DMF est rapporté dans ce suivi national.
- Quelques cas d'hyperéosinophilie mais le signal a déjà été évalué au niveau européen et infirmé.
- Des bouffées congestives / vasomotrices / flushs, également rapportés et dose-dépendants. Ces réactions peuvent être sévères, parfois accompagnées d'urticaire, brûlures, troubles digestifs, dyspnée. Les tableaux peuvent être

importants, similaires à une réaction immunoallergique.

- Des réactions cutanées et immunoallergiques : urticaire, angioedème, œdème de Quincke.
- Des alopecies sont à nouveau relevées et les données du PSUR seront regardées.
- Des réactions musculosquelettiques : des douleurs articulaires et tendinopathies, déjà identifiées dans la précédente synthèse ; une revue des cas est prévue au niveau européen dans le prochain PSUR.

#### **4. Conclusion et propositions**

TECFIDERA® est commercialisé depuis 5 ans. Aucun nouveau signal majeur de pharmacovigilance n'est identifié dans le suivi national de pharmacovigilance. Quelques interrogations résident mais sont insuffisantes et sans critère de gravité pour justifier de la poursuite d'un suivi national de pharmacovigilance et relèvent d'une pharmacovigilance usuelle.

Nous rappelons par ailleurs que la périodicité de soumission des PSURs est à présent de 2 ans.

Proposition de clore le suivi national de pharmacovigilance pour TECFIDERA®.

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

La clôture du suivi national a été approuvée. Le CRPV rapporteur continuera à collaborer avec la direction produit pour les PSURs.

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

<b>Nom du dossier</b>	<b>Suivi national des spécialités à base de tramadol</b>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
CRPV en charge du dossier	CRPV de Toulouse
Horaire de passage	15h20 – 15h40
<b>Références documentaires</b> : rapport d'expertise du CRPV	

## 1. Introduction

Le tramadol est un agoniste des récepteurs opioïdes mu et un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline indiqué dans le traitement des douleurs modérées à intenses. Il est métabolisé essentiellement dans le foie par le cytochrome CYP2D6 en plusieurs métabolites, dont seul le O-desméthyltramadol est actif (2 à 4 fois plus que le tramadol).

	PRINCEPS tramadol seul	
Nom commercial	CONTRAMAL®	TOPALGIC®
DCI	Chlorhydrate de tramadol	Chlorhydrate de tramadol
Excipient a effet notoire	Lactose (formes LP)	Lactose (formes LP)
Formes pharmaceutiques et dosages	100mg/2ml SI 100 mg/ml SB 50 mg gél LP100mg cp LP 150mg cp LP 200 mg cp	100mg/2ml SI 100 mg/ml SB 50 mg gél LP100mg cp LP 150mg cp LP 200 mg cp
Classe pharmacologique	N02AX02	N02AX02
Indication	Traitement des douleurs modérées à intenses	Traitement des douleurs modérées à intenses
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste 1	Liste 1
Procédure d'enregistrement	Procédure nationale Procédure de reconnaissance mutuelle (formes LP)	Procédure nationale Procédure de reconnaissance mutuelle (formes LP)
Titulaire d'AMM / Exploitant	GRUNENTHAL	SANOFI
Date d'obtention de l'AMM	17/08/1998 (50 mg - SI) 22/09/1998 (LP) 03/07/2003 (SB)	27/07/1995 (50 mg - SI) 11/04/1997 (LP) 03/07/2003 (SB)
Date de commercialisation en France	19/01/1999 (50 mg - SI - LP) 13/09/2005 (SB)	19/03/1997 (50 mg - SI) 04/01/1999 (LP) 13/09/2004 (SB)
Pays commercialisant la (les pays)	42 pays	42 pays

## 2. Contexte

Le suivi national des spécialités à base de chlorhydrate de tramadol a été initié en 2010 suite au retrait du dextropropoxyphène afin d'évaluer un éventuel report de prescriptions sur le tramadol et l'apparition d'effets

indésirables graves ou inattendus. Un premier rapport de ce suivi en population générale a été présenté au comité technique de pharmacovigilance (CTPV) de février 2012 et à la commission nationale de pharmacovigilance (CNPV) de mai 2012. En février 2016, un second rapport a été présenté avec un focus particulier sur les cas observés après utilisation du tramadol en pédiatrie, du fait de cas d'erreurs médicamenteuses ayant été rapportés. Ce nouveau rapport en population couvrant la population adulte (>18 ans) est le troisième issu du suivi national.

### **3. Matériel et méthode**

Les cas "graves" tramadol "suspect" et tramadol "interaction" issus de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) et des firmes commercialisant le tramadol (et pour lesquels un nom de spécialité ou de firme était mentionné), concernant des adultes (âge égal ou supérieur à 18 ans), entre le 01/01/2016 et le 31/12/2018, ont été analysés.

### **4. Résultats**

Les notifications d'effets "graves" avec le tramadol ont nettement augmenté sur cette période, avec une augmentation manifeste du nombre de notifications de "troubles liés à une substance et troubles addictifs". 1 349 cas "graves" ont été analysés, 1 314 issus de la BNPV et 35 cas issus des firmes. L'âge moyen était de 58,3 ans et il y avait plus de femmes (58%). Les surdosages représentaient plus de 11% des notifications, les effets indésirables plus de 61% et la pharmacodépendance, en nette augmentation, passe de 1% des cas dans le précédent suivi à 16% des cas "graves" analysés. Les déclarations évoluaient vers une guérison sans séquelle dans 66% des cas, et les décès correspondaient à 6,3% des cas de la BNPV. Comme attendu, les effets indésirables les plus fréquents étaient neurologiques, psychiatriques (avec une augmentation des cas de pharmacodépendance), puis liés à des intoxications (surdosage, intoxication).

Les effets "graves" confirmés étaient les hyponatrémies (2,3% des cas), les hypoglycémies (2,1%), les pancréatites (1,8%), et de façon un peu moins fréquente, les syndromes sérotoninergiques (0,7%) (aucun cas avec du tramadol seul retrouvé sur ce suivi), les augmentations d'INR par interaction tramadol-AVK (0,3%). Les affections hépatobiliaires ont de nouveau été retrouvées au cours de ce suivi (8,1% des cas) et semblent être confirmées comme étant plutôt de type cytolytique lorsque le paracétamol est associé au tramadol. Les atteintes rénales sont retrouvées dans près de 7% des cas, mais nous ne mettons pas en évidence de signal particulier. Les pancréatites semblaient être un signal lors du précédent suivi : nous retrouvons 23 cas (vs 24 en fin 2015) sans argument particulier pour une action sur le sphincter d'Oddi et de nouveau une imputabilité plutôt douteuse du tramadol dans la survenue de ces pancréatites. Les atteintes hématologiques (neutropénies et thrombopénies) sont à nouveau retrouvées mais peu de cas avec le tramadol comme seul "suspect" (2 cas) et dans la majorité des cas une autre cause était retrouvée. Les encéphalopathies ont été étudiées mais ne semblent pas évoquer de signal particulier : elles sont fréquemment associées à un surdosage en antibiotiques ou en tramadol associé à d'autres médicaments du SNC. Les rhabdomyolyses sont survenues de façon fréquente dans le cadre de surdosages, avec une potentielle station au sol prolongée. Suite au rapport précédent, les affections cardiaques et dermatologiques ont été étudiées, même si elles ne faisaient pas partie des effets indésirables "inattendus" fréquents sur cette période : nous n'avons trouvé aucun signal particulier.

### **5. Discussion**

L'ANSM a informé les membres du Comité des actions en cours concernant le tramadol, d'une part la prochaine modification des conditions de prescription et de délivrance demandé lors du suivi d'addictovigilance et d'autre part le travail effectué sur la solution pédiatrique afin de réduire le risque d'erreurs médicamenteuses (un retour des laboratoires est attendu courant juillet concernant des solutions à apporter).

### **6. Conclusion et perspective**

Après présentation du dernier suivi national pour le tramadol, le CTPV a été favorable à la proposition du CRPV de Toulouse d'arrêter ce suivi de pharmacovigilance, du fait d'un profil de sécurité établi et connu et en l'absence de nouveaux signaux. Le comité Technique a ainsi voté à l'unanimité l'arrêt du suivi national de pharmacovigilance pour le tramadol.



<b>Nom du dossier</b>	<b>Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité ENTYVIO® (védolizumab)</b>
Direction en charge du dossier	Direction des vaccins, des médicaments anti-infectieux, en hépatogastro-entérologie, en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares
CRPV en charge du dossier	CRPV de Dijon
Horaire de passage	16h00 – 16h20
<b>Références documentaires</b> : Rapport et présentation du CRPV	

## 1. Introduction

<b>Date(s) d'ouverture de l'enquête ciblée et présentations antérieures en CTPV</b>	Ouverture : juillet 2017 Présentations antérieures: 16/02/2019, 04/07/2017
<b>Nom commercial/DCI</b>	<b>ENTYVIO® / védolizumab</b>
<b>Excipient(s) à effet notoire</b>	Saccharose (excipient à effet notoire)
<b>Forme pharmaceutique et dosage</b>	Poudre à diluer pour solution pour perfusion. Chaque flacon contient 300 mg de védolizumab. Après reconstitution, chaque ml contient 60 mg de védolizumab
<b>Classe pharmacologique</b>	Immunosuppresseurs sélectifs ATC : L04AA33
<b>Indication(s)</b>	- Traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha). - Traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF
<b>Condition de prescription et de délivrance (France)</b>	<b>Liste I</b>
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Procédure d'enregistrement européenne centralisée Pays rapporteur CHMP : Royaume Uni Pays co-rapporteur CHMP : Italie Pays rapporteur PRAC : Pologne
<b>Titulaire d'AMM / Exploitant</b>	TAKEDA Pharma A/S
<b>Date d'obtention de l'AMM européenne ou nationale</b>	22/05/2014 AMM renouvelée le 12/12/2018
<b>Date de commercialisation en France</b>	15/09/2014
<b>Pays commercialisant la (les) spécialité(s)</b>	Au 19/05/2018, ENTYVIO® est approuvé dans 65 pays



## **2. Contexte**

Le védolizumab est un immunosuppresseur, de type anticorps monoclonal humanisé, qui se lie spécifiquement à l'intégrine  $\alpha 4\beta 7$ , exprimée préférentiellement sur les lymphocytes T auxiliaires soumis à l'écotaxie intestinale.

Il est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique (RCH) active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF. Il est également indiqué dans la maladie de Crohn (MC) active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF.

L'autorisation de mise sur le marché a été accompagnée de la mise en place d'un plan de gestion des risques (PGR) européen et d'un suivi national de pharmacovigilance en France en novembre 2014. Deux présentations ont eu lieu au comité technique de pharmacovigilance en février 2016 et juillet 2017.

L'objectif de ce 3<sup>ème</sup> rapport est l'analyse des effets indésirables « graves » issus de la notification spontanée rapportés en France pour ENTYVIO<sup>®</sup>, depuis le second rapport d'enquête.

## **3. Matériels et méthode**

L'analyse a été faite à partir des cas français « graves » issus de la notification spontanée, envoyés par la firme entre le 01/06/2017 jusqu'au 28/02/2019 et des cas « graves » enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) sur la même période par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Les rapports périodiques de sécurité (PSUR) envoyés par la firme, une requête dans VigilLyze et les données de la littérature concernant les effets indésirables sous védolizumab ont également été analysés.

## **4. Résultats**

Les données françaises analysées pour ce 3<sup>ème</sup> rapport sont basées sur 62 cas « graves » regroupant 109 effets indésirables. L'estimation du taux de notification est de 1,0 cas « grave » pour 100 patients-année. Il est en baisse par rapport aux 2 précédents rapports. Deux cas de décès ont été rapportés : 1 choc septique dans un contexte d'utilisation hors AMM (maladie du greffon contre l'hôte) et 1 cancer pulmonaire métastatique.

Parmi les effets ciblés dans le PGR, nous avons retrouvé 10 cas de réactions à la perfusion, 9 cas d'infections dont le décès par choc septique et 1 cas de tuberculose gastro-intestinale, remonté au niveau européen lors de l'évaluation du PSUR 6. Par ailleurs, bien que nous n'ayons pas dans les cas inclus dans ce rapport d'effet lié à une réactivation virale, une publication a retrouvé un risque de réactivation d'hépatite à CMV plus important avec le védolizumab qu'avec l'infliximab (Hommel 2018) et un cas « non grave » d'hépatite à EBV a été retrouvé dans la BNPV (non inclus dans ce rapport).

Quatre cas de malignités ont été notifiés, dont 4 de localisation rectale, sans signal particulier à ce stade. Les nouveaux cas d'atteinte hépatique (n=4) sont peu pertinents.

Parmi les autres effets indésirables notables, et non ciblés dans le PGR, au vu des données nationales et mondiales, il nous paraît justifié de suivre les cas de vascularite cutanée, les effets indésirables cardiovasculaires thromboemboliques (cf publication de Cross en 2017 qui avait conduit la firme à réaliser une revue cumulative dans le PSUR 7 sans retenir de signal à ce stade), les pancréatites (avec un rationnel pharmacologique évoqué dans la littérature via la voie  $\alpha 4\beta 7$ -MAdCAM1), les atteintes pulmonaires inflammatoires (avec un rationnel pharmacologique rapporté dans la littérature par surexpression d'autres intégrines).

## **5. Conclusion et perspectives**

Le profil de sécurité d'ENTYVIO<sup>®</sup>, au regard des données analysées dans ce 3<sup>ème</sup> rapport, est globalement conforme aux effets attendus et listés pour ce médicament. Il n'existe pas de nouvelle donnée pertinente concernant les effets ciblés dans le PGR. Les signaux discutés lors des précédents rapports (atteintes hépatiques, psychiatriques, névrites optiques, atteintes rénales et atteintes cutanées type psoriasis) ne sont pas retrouvés dans ce rapport, mais méritent d'être toujours attentivement suivis. Il convient, par ailleurs, de surveiller étroitement les autres effets suivants qui constituent des signaux potentiels : réactivations virales, vascularites cutanées, effets neuro/cardiovasculaires thromboemboliques, pancréatites, atteintes pulmonaires inflammatoires.

**Propositions :**

- Poursuite du suivi national.
- En fonction des données du prochain PSUR : demande d'une revue cumulée des cas de vascularite cutanée et de pancréatite à la firme.

Lors de la présentation des résultats de cette enquête au CTPV du 18 juin 2019, **le CTPV a voté à la majorité un avis favorable aux propositions du rapporteur.**

<b>Nom du dossier</b>	<b>Enquête nationale de pharmacovigilance de la spécialité TALTZ® (ixékizumab)</b>
Direction en charge du dossier	Direction des vaccins, des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastro-entérologie, en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares
CRPV en charge du dossier	CRPV de Tours
Horaire de passage	<b>16h00 – 16h20</b>
<b>Références documentaires :</b> Rapport et présentation du CRPV	

**1. Introduction**

<b>Date(s) d'ouverture du Suivi national et présentations antérieures en CTPV</b>	Ouverture : 08/01/2019 Présentation: Non applicable
<b>Nom commercial</b>	TALTZ
<b>DCI</b>	Ixékizumab
<b>Excipient(s) à effet notoire</b>	Sans objet
<b>Forme pharmaceutique et dosage</b>	Solution injectable 80 mg
<b>Classe pharmacologique</b>	Immunosuppresseur, inhibiteur de l'interleukine
<b>Indication(s)</b>	- Psoriasis en plaque - Rhumatisme psoriasique
<b>Condition de prescription et de délivrance (France)</b>	Médicament d'exception, avec prescription initiale hospitalière et renouvellement réservée aux médecins spécialistes en dermatologie et médecine interne
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Procédure centralisée Pays rapporteur : Allemagne
<b>Titulaire d'AMM / Exploitant</b>	Laboratoire ELI LILLY NEDERLAND BV
<b>Date d'obtention de l'AMM Européenne</b>	25/04/2016
<b>Date de commercialisation en France</b>	30/11/2016
<b>Pays commercialisant la (les) spécialité(s)</b>	28 Etats de l'UE, Norvège et Islande

**2. Contexte**

L'ixékizumab est un anticorps monoclonal indiqué, par voie sous cutanée, chez l'adulte, pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère nécessitant un traitement systémique, du rhumatisme psoriasique actif, seul ou en

association avec le méthotrexate, lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux a été inadéquate. Sa prescription est réservée aux spécialistes de dermatologie et de médecine interne avec une prescription initiale hospitalière. Il est commercialisé en France depuis le 30/11/2016 (AMM 25/04/2016), en procédure centralisée (Allemagne). Ce suivi national a été mis en place pour surveiller le profil de sécurité de ce deuxième médicament anti-interleukine 17 (IL-17) sous la responsabilité du CRPV Centre Val de Loire qui a déjà en charge le suivi national du premier médicament de cette même classe thérapeutique : COSENTYX®.

### **3. Matériels et méthode**

Tous les cas déclarés aux CRPV entre la commercialisation et le 11/03/2019 pour lesquels l'ixékizumab était imputé « suspect » ou « interaction », ont été analysés. La firme a transmis tous les cas (graves et non graves) qui lui ont été déclarés jusqu'au 28/02/2019.

### **4. Résultats**

Entre le 30/11/2016 et le 11/03/2019 (27 mois), 258 cas ont été enregistrés. Après exclusion de 46 doublons et 16 cas d'inefficacité et d'erreurs médicamenteuses (analysés séparément), l'analyse des effets indésirables notifiés porte sur 196 cas, dont 35 (18 %) graves (19 à la firme et 16 aux CRPV) et 161 (82%) non graves (127 à la firme et 34 aux CRPV) correspondant à 377 EI. Les effets indésirables graves les plus fréquemment notifiés sont les effets digestifs (17 %), les effets cardiovasculaires (17 %) et les infections (14 %). Les effets indésirables digestifs (15 cas dont 6 graves) sont des atteintes iléales ou coliques. Plusieurs données sont en faveur d'un lien très probable entre poussées de Crohn (plus rarement de RCH) et inhibiteur de l'IL-17, en particulier son mécanisme d'action et les résultats défavorables des essais cliniques dans cette indication, s'agissant de plus, de patients à risque en raison de leurs particularités génétiques (psoriasis, spondylarthrite ankylosante et Crohn). Les EI cardiovasculaires représentent 17 % des cas graves. Il s'agit dans la moitié des cas d'événements thromboemboliques artériels principalement chez des patients avec facteurs de risque cardiovasculaire. Le mécanisme d'action, les données des études cliniques, les cas observés en post AMM et l'existence d'effets similaires avec un autre anticorps diminuant l'IL 17 (ustékinumab) sont en faveur d'un probable lien entre ixékizumab et EI cardiovasculaires artériels, mais uniquement chez des patients athéromateux. Ce lien est à confirmer par des études de pharmacoépidémiologie. Les infections sont au 3ème rang des effets indésirables graves notifiés (14% des EIG). Les infections graves sont essentiellement cutanées et bactériennes et plus rarement virales. Là encore, le mécanisme d'action, via l'IL17, explique le risque majoré d'infection à *Candida* et pourrait expliquer également un sur risque d'infection bactérienne ou virale. Parmi les effets indésirables cutanés, majoritairement non graves figurent des psoriasis induits pour lesquels un effet paradoxal est évoqué, via l'IL17A. Les effets indésirables psychiatriques sont peu nombreux (n=5) mais presque la moitié sont graves. Des cas de dépression et de tentative de suicide sont rapportés dans les essais et dans le PSUR. Le rôle éventuel de l'IL 17 a été évoqué dans la dépression, mais là encore il est difficile de faire la part des choses avec le rôle de la pathologie sous-jacente, même si des dépressions sont rapportées avec un autre anticorps ciblant l'IL17.

### **5. Discussion / Conclusion et perspectives**

Au vu du faible nombre de patients traités en France, l'incidence des effets indésirables graves notifiés est élevée. Les données de ce premier suivi permettent de pointer plusieurs effets indésirables pour lesquels une information est souhaitable en raison du nombre de cas notifiés, des données des essais cliniques et de la littérature et du mécanisme d'action de l'ixékizumab. Les propositions sont de poursuivre le suivi national et de transmettre aux autorités européennes les propositions de contre-indication en cas d'infection fongique en cours ; de renforcement des mises en garde et précautions d'emploi concernant : les risques de maladie inflammatoire du tube digestif, d'infection fongique et de pathologie cardiovasculaire grave ; et d'ajout en section 4.8 du RCP « effets indésirables » des effets indésirables : infection grave en particulier bactérienne fongique ou virale, psoriasis (première atteinte ou aggravation), éruption psoriasiforme. Enfin, un suivi attentif des événements cardiovasculaires majeurs et des dépressions et suicides est nécessaire.

Au niveau national, le CTPV a décidé de poursuivre le suivi de l'ixékizumab et est d'accord avec les propositions faites par le CRPV de Tours.

Au niveau européen, les évaluateurs de l'ANSM vont s'appuyer sur les données du prochain rapport périodique de sécurité (PSUR) de l'ixékizumab pour faire remonter les résultats de cette enquête et faire modifier, si possible, le RCP. A noter que la proposition de l'ajout: « infection grave bactérienne ou virale » en section 4.8 est trop large. L'ANSM se basera sur les données du prochain PSUR pour cibler les infections à ajouter dans la section 4.8 du RCP.