

CT01201704
20/04/2017
Direction de la Surveillance
Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance
Dr. Patrick Maison

Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT01201704

Séance du mardi 18 Avril 2017 de 09h30 à 12h30 en salle A014-conférence téléphonique

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Kamel MASMOUDI	Membre		X
Valérie GRAS	Suppléante	X	
Pascale LAINE-CESSAC	Membre	X	
Siamak DAVANI	Membre		X
Marie-Blanche VALNET-RABIER	Suppléante	X	
Antoine PARIENTE	Membre	X	
Françoise HARAMBURU	Suppléante		X
Dominique KOWALSKI	Membre	X	
Layal EL ARIDI	Suppléante		X
Antoine COQUEREL	Membre	X(en présentiel)	
Basile CHRETIEN	Suppléant		X
Marie ZENUT	Membre	X	
Anne DAUTRICHE	Membre		X
Aurélie GRANDVUILLEMIN	Membre/Suppléante de la présidente	X(en présentiel)	
Michel MALLARET	Membre	X	
Charles KHOURI	Suppléant		X
Régis BORDET	Membre		X
Johana BENE	Suppléante	X	
Marie-Laure LAROCHE	Membre	X	
Hélène GENIAUX	Suppléante		X
Thierry VIAL	Membre		X
Aurore GOURAUD	Suppléante	X	
Joëlle MICALLEF	Membre		X
Franck ROUBY	Suppléant	X (en présentiel)	
Dominique HILLAIRES-BUYS	Membre		X
Véronique PINZANI	Suppléante	X	
Pierre GILLET	Membre		X
Nadine PETITPAIN	Suppléante	X	
Pascale JOLLIET	Membre		X
Gwenaëlle VEYRAC	Suppléante	X	
Milou-Daniel DRICI	Membre		X
Fanny ROCHER	Suppléante	X	
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre/Présidente du CTPV	X	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Sylvie FAVRELIERE	Suppléante		X
Thierry TRENQUE	Membre		X
Brahim AZZOUZ	Suppléant	X	
Éric BELLISSANT	Membre		X
Marie-Noëlle OSMONT-NICOLET	Suppléante	X	
Nathalie GUILLEMANT-MASSY	Membre	X	
Marine AROUX	Suppléante		X
Marie Noëlle BEYENS	Membre	X	
Florelle BELLET	Suppléante		X
Martine TEBACHER-ALT	Membre		X
Aude LAMBERT	Suppléante	X	
Jean-Louis MONTASTRUC	Membre	X	
Emmanuelle BONDON	Suppléante		X
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	X	
Hervé LE LOUET	Membre		X
Samy BABAI	Suppléant	X	
Agnès LILLO LE LOUET	Membre		X
Christine LE BELLER	Suppléante	X	
Pirayeh DUFOUR-LAMARTINIE	Membre	X(en présentiel)	
Sylvine PINEL	Suppléante	X(en présentiel)	
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Membre	X (en présentiel)	
Michel BIOUR	Membre		X
Joëlle MICHOT	Suppléante	X	
Jean-Marc TRELUYER	Membre		X
Laurent CHOUCHANA	Suppléant	X	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
Patrick MAISON	Directeur	X	
Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance			
Christelle DESITTER	Coordonnateur des réseaux de vigilance	X	
Emilie VITTAZ	Coordonnateur des réseaux de vigilance	X	
Christine LAGUIDE	Attaché pilotage des réseaux	X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, TRANSPLANTATION, NEPHROLOGIE, Des PRODUITS DE THERAPIE CELLULAIRE, TISSUS ET PRODUITS SANGUINS LABILES			
Produits en Hématologie, Transplantation, Néphrologie, MDS			
Marc MARTIN	Chef d'équipe Produits	X (THALIDOMINE)	
Marie GADEYNE	Evaluateur	X (THALIDOMINE)	
Produits en Oncologie Solide			
Vincent GAZIN	Chef d'équipe Produits	X(OPDIVO/KEYT RUDA)	
Nadia ACHAB	Stagiaire	X(OPDIVO/KEYT RUDA)	
Produits en Dermatologie, hépato-gastroentérologie et Maladies métaboliques rares			
Nathalie DUMARCET	Chef d'équipe Produits	X (STELARA)	
Alexandre STOEHR	Evaluateur	X (STELARA)	

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 avril 2016.

Sujets abordés		AvisEU nécessaire avant publication
<u>1. Introduction</u>		
Adoption du CR du CTPV du 28 mars 2017	Pour adoption	
<u>2. Dossiers Produits – Substances (National)</u>		
2.1 Suivi national de pharmacovigilance de Stelara® (Ustekinumab)	Pour avis	Non
2.2 Suivi national de pharmacovigilance d'Opdivo® (Nivolumab) et Keytruda® (Pembrolizumab) : Mise à jour des données	Pour avis	
2.3 Suivi national de pharmacovigilance Thalidomide Celgene®	Pour avis	

Déroulement de la séance

Adoption du CR du CTPV du 28 mars 2017

Direction en charge du dossier

Direction de la Surveillance

Il a été convenu que le compte-rendu du 28 mars 2017 sera adopté en séance au comité technique de pharmacovigilance du 09 mai 2017.

Nom du dossier	Suivi national de pharmacovigilance de Stelara® (Ustekinumab)
Direction en charge du dossier	Direction INFHEP
CRPV en charge du dossier	CRPV de Paris Pitié Salpêtrière
Suivi national de pharmacovigilance de Stelara® (Ustekinumab)	
Rapport et présentation du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV de la Pitié Salpêtrière)	
	PRINCEPS
Nom commercial	STELARA®
DCI	Ustekinumab
Forme pharmaceutique et dosage	Solution injectable et solution injectable en seringue pré-remplie (45 mg et 90mg)
Classe pharmacologique	Immunosuppresseurs, inhibiteurs d'interleukine ATC L04AC05
Indication(s)	Psoriasis en plaques modéré à sévère chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans Rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte Maladie de Crohn active modérée à sévère chez les adultes
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle Prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie, dermatologie, gastro-entérologie, hépatologie et médecine interne Médicament d'exception Médicament inscrit sur la liste des spécialités remboursables en ville et agréé aux collectivités depuis mars 2010
Procédure d'enregistrement	AMM européenne EMEA/H/C/000958 Procédure centralisée
Titulaire d'AMM / Exploitant	Janssen-Cilag International NV
Date d'obtention de l'AMM	Première autorisation 16 janvier 2009
Date de commercialisation en France	12 mars 2010

1-Introduction

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal IgG1k entièrement humanisé qui se lie avec une forte affinité et spécificité à la sous-unité protéique p40 des cytokines humaines IL-12 et IL-23 l'empêchant de se lier au récepteur protéique exprimé à la surface de cellules immunitaires. Une anomalie de régulation des IL-12 et IL-23 a été associée à des maladies à médiation immunitaire, telles que le psoriasis, le rhumatisme psoriasique et la maladie de Crohn.

Stelara®, 45 et 90 mg solutions injectables a obtenu une Autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne le 16 janvier 2009 dans l'indication du traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui n'a pas répondu, ou qui présente une contre-indication, ou qui est intolérant aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate et la puvathérapie (ou la puvathérapie suite à une variation d'AMM en 2014). Deux extensions d'indications sont intervenues respectivement en septembre 2013 et juin 2015 concernant le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte et du psoriasis en plaques modéré à sévère dans la population pédiatrique (chez l'adolescent de 12 ans et plus) en seconde intention.

Le 20 novembre 2015, l'ANSM a accordé une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) afin d'encadrer la prescription de Stelara® dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère

chez les adultes. Cette RTU a débuté le 25 novembre 2015 et le premier patient a été inclus le 26 novembre 2015.

Cette RTU restera en vigueur jusqu'à la publication au Journal Officiel des conditions de prise en charge de Stelara® dans la maladie de Crohn et la mise à disposition d'un flacon de 130 mg non commercialisé à ce jour.

Le 11 novembre 2016, la commission européenne a étendu (extension d'AMM) le périmètre des indications de Stelara® dans le cadre de son AMM au traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNFα, ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements.

Le profil de sécurité du médicament a été établi sur la base d'études multicentriques, randomisées, en double-aveugle dont :

- Deux études pivots de phase III PHOENIX I et II versus placebo ainsi qu'une étude ACCEPT versus comparateur dans l'indication de traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte ;
- D'une étude de phase III versus placebo, étude CADMUS, dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adolescent ;
- Deux études pivots versus placebo ainsi qu'une étude d'entretien dans le rhumatisme psoriasique ;
- De deux études pivots en traitement d'induction versus placebo chez des patients adultes atteints d'une maladie de Crohn active modérée à sévère.

Les données de pharmacovigilance relatives au Rapport périodique de sécurité (PSUR) couvrant la période du 01/01/2014 au 31/12/2014 ont permis d'identifier deux nouveaux effets indésirables : érythrodermie et desquamation cutanée, qui ont été intégrés au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). A la suite des études cliniques développées dans l'indication du traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère, les effets indésirables suivants ont été identifiés et ajoutés au RCP : acné, asthénie, vomissements et infections mycotiques vulvovaginales.

Dans le cadre de son autorisation de mise sur le marché, Stelara® a fait l'objet d'un plan de gestion de risque. Les risques importants identifiés et potentiels repris dans le dernier PSUR ainsi que les données manquantes sont les suivantes :

Risques importants identifiés	<i>Réactions d'hypersensibilité systémiques graves Paralyse faciale Psoriasis pustuleux Psoriasis érythrodermique</i>
Risques importants potentiels	<i>Infections graves dont infections à salmonelles et mycobactéries Tumeurs malignes Evènements cardiovasculaires Dépression grave dont comportement suicidaire Syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible Thrombo-embolie veineuse Exposition durant la grossesse</i>
Données manquantes importantes	<i>Utilisation dans la population pédiatrique de moins de 12 ans Utilisation chez les patients insuffisants hépatiques Utilisation chez les patients insuffisants rénaux Utilisation chez des patients avec des antécédents de tuberculose latente ou de tuberculose Utilisation chez des patients atteints de tumeurs malignes ou antécédents de tumeur Utilisation après une vaccination à virus ou bactéries vivantes atténués Utilisation chez des patients avec des infections actives (Tuberculose, HIV, hépatites B ou C) Utilisation chez des patients ayant récemment reçus un traitement biologique ou ayant reçu une thérapie immunosuppressive concomitante autres que MTX, 6-MP, AZA, 5-ASA, et corticoïdes Utilisation chez des patients avec d'autres formes de psoriasis Utilisation chez les patients après désensibilisation (immunothérapie allergénique) Sécurité sur le long terme chez le patient adulte atteint de maladie de Crohn active modérée à sévère</i>

Un plan d'investigation pédiatrique a été approuvé et amendé à plusieurs reprises par l'EMA. Les activités de minimisation du risque, depuis la mise sur le marché du médicament, ont consisté notamment à la mise en place de questionnaires de suivi des données post-marketing pour le risque d'hypersensibilité, de paralysie faciale, d'infections graves, de tumeurs malignes, d'événements cardiovasculaires.

Dans le cadre du Plan de Gestion des Risques (PGR) spécifique concernant le traitement de la maladie de Crohn, une étude de cohorte prospective observationnelle est prévue afin de surveiller le profil de sécurité à long terme, et plus spécifiquement le risque thromboembolique veineux de l'ustekinumab dans le traitement chez l'adulte atteint de la maladie de Crohn active modérée à sévère.

Une cohorte observationnelle prospective multicentrique française dénommée PsoBioTEQ visant à évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité à long terme des biothérapies dans le psoriasis, en conditions réelles d'utilisation a été mise en place en septembre 2011. L'état d'avancement de ce registre, à la date du 30 mai 2016, a été communiqué par le laboratoire dans le cadre de ce suivi national via un rapport réalisé par le centre de pharmaco-épidémiologie de l'assistance publique des hôpitaux de Paris. L'analyse des événements indésirables n'est pas disponible à ce jour.

En 2011 et 2013, après respectivement un et trois ans de commercialisation de Stelara®, les deux premiers suivis nationaux n'avaient pas mis en évidence de signal fort concernant la sécurité de cette nouvelle biothérapie. Cinq cas marquants ont été relevés et présentés par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) au cours de ce troisième suivi. Ils ont concerné une mort subite d'origine cardiaque, un accident vasculaire cérébral ischémique, un syndrome coronaire aigu, une décompensation cardiaque et un cancer bronchique.

Par ailleurs, un signal européen a été émis le 7 août 2015 concernant des cas de pemphigoïdes bulleuses (dermatite bulleuse auto-immune) retrouvés dans la littérature. Après qu'une revue cumulative a été effectuée par le laboratoire et rapportée dans le précédent PSUR, il était retenu 10 cas rapportant des événements de type pemphigoïde bulleuse. Compte-tenu de l'ensemble des données disponibles, incluant notamment celles issues des essais cliniques, du registre PSOLAR, et les cas post-marketing notifiés, le PRAC a conclu qu'il n'y avait pas suffisamment d'évidence pour supporter une relation de causalité. Par conséquent, le PRAC a considéré qu'une mise à jour du RCP n'était pas nécessaire pour le moment. Cependant, le laboratoire doit continuer à effectuer une surveillance renforcée du risque de survenue de pemphigoïdes bulleuses et d'atteintes bulleuses.

Les données de pharmacovigilance évaluées sont issues d'une analyse de la littérature, de l'évaluation du dernier PSUR et du PGR, des notifications enregistrées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), des notifications transmises par les laboratoires ainsi que des cas marquants.

2-Méthode

L'analyse porte sur la période du 1^{er} juillet 2013 au 31 décembre 2016.

Les données analysées dans ces rapports sont :

- Analyse des observations
 - Graves et non graves extraites de la BNPV (listings + fiches au format CIOMS)
 - Graves et non graves extraites des données des laboratoires concernés (fiches CIOMS)
 - Prise en compte des cas marquants
- Analyse des données de la littérature
- Synthèse des données européennes en cours si pertinentes (quatre derniers PSUR annuels)

3-Résultats et discussion

- Cas notifiés et caractéristiques

Entre le 1^{er} juillet 2013 et le 31 décembre 2016, après élimination des doublons, 1 069 notifications ont été analysées (740 cas notifiés par le laboratoire et 329 cas notifiés par les CRPV) comprenant 302 notifications d'effet indésirable grave (28,3 %) et 767 notifications d'effet indésirable non grave (71,7 %). 48,9 % des notifications d'effets indésirables graves ont concerné des patients de sexe masculin. L'âge des patients pour lesquels un effet indésirable grave est rapporté varie entre 11 et 91 ans avec une moyenne de 54,3 ans (dans 44 cas sur 302, l'âge est inconnu).

Les cas rapportés (graves et non graves) au cours de ce suivi ont concerné :

- Dans 68,9 % des cas des patients traités pour un psoriasis en plaques ;
- Dans 10,8 % des cas des patients traités pour un rhumatisme psoriasique, associé ou non à un psoriasis en plaques ;
- Dans 12,2 % des cas des patients traités pour une maladie de Crohn (indication hors AMM jusqu'à novembre 2016) ;
- Dans 8,1 % des cas un usage hors AMM.

Une synthèse des cas graves rapportés au cours de ce suivi est présentée dans le tableau ci-dessous :

Classes organes	Laboratoire - Janssen	CRPV	Nombre de cas graves évalués
Peau	28	8	36
Tumeurs	19	26	45
Infections	37	24	61
Affections cardiaques	13	16	29
Affections vasculaires	14	5	19
Affections métaboliques	6	2	8
Affections du système nerveux	12	11	23
Affections musculo-squelettiques	16	1	17
Affections digestives	5	6	11
Affections respiratoires	4	9	13
Affections psychiatriques	11	2	13
Affections hématologiques	3	6	9
Troubles généraux	12	7	19
Affections du système immunitaire	2	1	3
Grossesse	3	3	6
Affections du rein et voies urinaires	2	0	2
Affections endocriniennes	2	1	3
Investigations	5	1	6
Affections oculaires	3	3	6
Affections de l'oreille	0	1	1
Affections hépatobiliaires	4	1	5
Affections des organes de reproduction	0	1	1
Actes médicaux et chirurgicaux	1	0	1
TOTAL des EI graves	202	135	337
TOTAL des cas	181	121	302

Les effets indésirables graves notifiés en fonction des organes cibles les plus fréquemment concernés et d'intérêt ont été les effets cutanés (36 effets indésirables graves), des tumeurs malignes (45 effets indésirables graves dont 8 cancers de la peau non mélanome, 9 cancers du côlon, 8 cancers du sein et 3 cancers du poumon), des infections (61 effets indésirables graves dont 14 infections des voies respiratoires inférieures, 7 infections des voies respiratoires supérieures, 2 coqueluches, 8 infections cutanées et 5 infections urinaires), des affections cardio-vasculaires (29 effets indésirables graves cardiaques dont 7 cardiomyopathies dilatées, 15 infarctus du myocarde ou syndromes coronariens aigus ainsi que 19 effets indésirables vasculaires).

Une analyse détaillée des effets indésirables graves d'intérêt en fonction des organes cibles est proposée :

- Affections de la peau

Il est relevé 23 effets graves de type poussée de psoriasis incluant 6 érythrodermies et 2 psoriasis pustuleux, formes graves de la dermatose érythémato-squameuse. A ces effets s'ajoutent 98 poussées

de psoriasis non graves et 80 effets indésirables non graves d'inefficacité de traitement qui cliniquement s'observent sous la forme d'une apparition des signes d'éruption cutanée prurigineuse. L'érythrodermie et le psoriasis pustuleux qui représentent des poussées de psoriasis ou une absence d'efficacité du traitement sont des effets rapportés à la suite du traitement par l'ustékinumab et présents en rubrique 4.8 du RCP.

- Tumeurs malignes (solides et hématologiques)

Un total de 45 cas est recensé sur la période avec une majorité de cancers cutanés de tous types (5 cas de carcinomes basocellulaires, 3 cas de carcinomes épidermoïdes et 4 mélanomes) suivis par 9 cas de cancers du côlon, 8 cas de cancers du sein chez la femme et trois cas de cancers du poumon. On note un cas de glioblastome.

Une synthèse des cas de tumeur maligne est présentée dans le tableau ci-dessous :

Tumeurs	N = 45	Délais de survenue- Moyenne (Min/Max)	Caractère de l'effet indésirable
Leucémie aiguë myéloïde	1	38 mois	Inattendu
Lymphome hodgkinien non	3	845 jours (n=3) (6 mois - 2 054 jours)	inattendu
Maladie de Hodgkin	1	1 an	inattendu
Carcinome spinocellulaire épidermoïde /	3	11 mois	attendu
Carcinome basocellulaire	5	399 jours (n=3) (1 mois - 2 ans)	attendu
Mélanome	4	300 jours (n=3) (7 mois - 16 mois)	attendu
Botryomycome (tumeur bénigne considérée comme grave par le CRPV car hospitalisation)	1	19 mois	Inattendu
Carcinome de la vessie	1	inconnu	inattendu
Cancer sinus nasal	1	Inconnu	inattendu
Cancer du côlon	9	32 mois (n=6) (12 mois - 42 mois)	attendu
Cancer du poumon	3	2,5 ans (n=2) (2 ans - 3 ans)	inattendu
Cancer du sein	8	810 jours (n=3) (32 jours - 58 mois)	attendu
Carcinome neuroendocrine	1	8 mois	inattendu
Cholestéatome (tumeur non maligne)	1	Inconnu	Inattendu
Cancer du larynx	1	Inconnu	Inattendu
Astrocytome	1	Inconnu	Inattendu
Glioblastome	1	14 mois	inattendu

Lorsque renseigné, les tumeurs malignes ont été rapportées pour 23 femmes et 21 hommes. L'âge moyen est de 56,2 ans. Concernant les facteurs de risque, un cas de cancer du sein et un cas de cancer du larynx sont observés chez des fumeurs. Le tabagisme n'est pas un antécédent renseigné pour les 3 cas de cancer du poumon. La moyenne du délai de survenue de l'effet connu pour 26 patients est de 20,1 mois (min 1 mois - max 68 mois).

Les 12 cas de cancers cutanés se répartissent en 5 carcinomes basocellulaires, 3 carcinomes spinocellulaires et 4 mélanomes sans notion de phototype mentionné dans les observations. Les mélanomes et les tumeurs épidermiques ont fait préalablement à ce suivi l'objet d'une modification du RCP. La survenue de cancers cutanés constitue une comorbidité reconnue du psoriasis. De plus, les traitements de cette pathologie par PUVAthérapie ou par d'autres immunosuppresseurs sont également des facteurs de risque de survenue de tumeurs cutanées.

Concernant les tumeurs hématologiques, on relève 3 cas de lymphome non Hodgkinien, 1 cas de maladie de Hodgkin et 1 cas de leucémie aiguë myéloïde. Dans ces 5 cas, 4 patients étaient traités pour un psoriasis en plaques et un pour une maladie de Crohn et, selon les informations disponibles, 4 patients sur 5 avaient eu un traitement immunosuppresseur (3 par biothérapies rotationnelles avec une exposition antérieure aux anti-TNF et 1 par méthotrexate). Le délai de survenue est compris entre 6 mois et 68 mois.

Concernant plus particulièrement les cancers du poumon, il est retrouvé au cours de ce suivi 3 cas observés chez des patients pour lesquels les facteurs de risque ne sont pas connus. Des antécédents de cancer dans la famille ne sont pas documentés. Pour ces trois cas, deux cas rapportent un traitement préalable par des biomédicaments et des adénopathies médiastinales comme antécédents. Les délais de survenue entre 2 et 3 ans pour deux cas, lorsque renseigné, sont compatibles avec une implication du traitement dans la survenue du cancer qui pourrait être préexistant et révélé après l'introduction de l'ustekinumab à la suite de l'administration d'autres biothérapies. Néanmoins, le rôle du terrain sous-jacent est à prendre en compte.

Une revue systématique du risque de cancer chez les patients atteints de psoriasis en comparaison de la population générale rapporte un risque plus important pour les tumeurs solides incluant les cancers du tractus respiratoire. Les facteurs de risque de développer une tumeur maligne sont, pour les localisations cutanées, l'exposition à la PUVAthérapie, pour l'ensemble des tumeurs, les autres immunosuppresseurs (retrouvé dans 3 cas pour les cancers hématologiques) incluant le méthotrexate (retrouvé dans 1 cas).

- Infections sévères

Une synthèse des cas d'infection sévère est présentée dans le tableau ci-dessous :

Infections	N = 61	Délais de survenue Moyenne (Min/Max)	Caractère de l'effet indésirable
<i>Infections bactériennes</i>	53		attendu
Infection des voies respiratoires inf dont pneumonie à pneumocoque, pneumocystose et pneumonie à légionelle	14 1 1 1	155 jours (n=5) (3 mois - 279 jours)	inattendu
Infection des voies respiratoires sup	7	550 jours (n=5) (1 jour - 5 ans)	attendu
Coqueluche	2	11 mois (n=1)	inattendu
Arthrite	1	2 ans	inattendu
Infection urinaire dont pyélonéphrite	5 2	10,5 mois (n=2) (7 mois - 14 mois)	inattendu
Abcès hépatique	1	16 mois	inattendu
Infection digestive dont appendicite	3 1	3 semaines (n=1)	inattendu
Sepsis dont 1 d'origine urinaire	4 1	qqjours (n=1)	inattendu
Abcès dentaire	1	Inconnu	attendu
Tuberculose	2	Inconnu	attendu
Ostéomyélite dont 1 staphylococcique	2	inconnu	inattendu
Végétation anogénitale	1	31 mois	inattendu
Infection cutanée dont érysipèle (dont 1 suivi de choc septique) kyste dermique infecté et abcès staphylococcique	9 4 1 3	27,5 mois (13 mois - 42 mois)	attendu (cellulite) / inattendu
Otite externe	1	Inconnu	attendu
<i>Infections virales</i>	8		attendu
Zona	2	Inconnu	attendu
infection à papillomavirus	1	Inconnu	inattendu
Grippe	1	7,5 mois	attendu
Varicelle	1	Inconnu	inattendu

péricardite virale	1	Inconnu	inattendu
méningite virale	1	5 mois	inattendu
mononucléose infectieuse	1	inconnu	inattendu

Le risque infectieux est clairement signalé dans le RCP aussi bien dans les mises en garde que dans les effets indésirables de l'ustekinumab au même titre que pour l'ensemble des immunosuppresseurs. Les cas rapportés contiennent un certain nombre de facteurs de risque associés à la survenue d'infections, sévères ou non, tels l'exposition à d'autres immunosuppresseurs, l'âge élevé, le caractère actif de la pathologie inflammatoire. Quatre cas sont en état d'un sepsis dont un à issue fatale.

Pour l'ensemble des autres cas, l'évolution est favorable. Un cas de pneumocystose et de pneumonie à légionnelle sont rapportés. L'incidence reste stable voire en diminution comme le confirme l'analyse du dernier PSUR qui indique une baisse au niveau mondial.

Deux cas de tuberculose, dont un cas de tuberculose latente présente avant l'introduction Stelara® et un cas de tuberculose osseuse sans information quant au délai de survenue, ont été notifiés sur la période de suivi. L'incidence de la tuberculose est supérieure pour les patients atteints de psoriasis, de rhumatisme psoriasique et de maladie de Crohn et traités par biothérapie à celle de la population générale au vu de la littérature.

Un cas de pneumopathie à pneumocoque d'évolution fatale, 2 cas de coqueluche avérée chez des patients adultes et un cas de grippe sont notifiés, ce qui soulève le problème de la vaccination chez ces patients.

Les infections sévères, y compris les infections à mycobactéries, sont considérées comme un risque potentiel important sur la base d'un risque identifié lors des études pré-cliniques et cliniques. Aucun signal spécifique à l'ustekinumab n'a été identifié lors des essais cliniques.

- Affections cardiovasculaires incluant les AVC / AIT

Une synthèse des cas d'affections cardiovasculaires est présentée dans le tableau ci-dessous :

Affections cardiaques	N = 29	Délais de survenue Moyenne (Min/Max)	Caractère de l'effet indésirable
Cardiomyopathie dilatée	5	14 mois (n=3) (6 mois - 2 ans)	inattendu
Troubles ischémiques de l'artère coronaire (IDM)	15	375 jours (n=8) (32 jours - 5 ans)	inattendu
Epanchement péricardique	1	7 mois	inattendu
Défaillance cardiaque / insuffisance cardiaques	2	7 mois (n=1)	inattendu
Trouble cardiovasculaire	1	Inconnu	inattendu
Fibrillation auriculaire	1	Inconnu	inattendu
Péricardite	3	inconnu	inattendu
Arrêt cardiorespiratoire	1	5 ans	inattendu

Affections vasculaires	N = 19	Délais de survenue Moyenne (Min/Max)	Caractère de l'effet indésirable
Thrombose artérielle	1	1 mois	inattendu
Thrombophlébite	4	8 mois (n=3) 11 mois / 14 mois / 1 mois	inattendu
Embolie pulmonaire	3	243 jours (n=3) (immédiat - 8 mois)	inattendu
HTA	5	11 mois (n=2) (6 mois - 16 mois)	inattendu
Hypotension	2	immédiat	inattendu
Vasculite	1	4 mois (n=1)	inattendu
anévrisme /dissection aortique vasculaire	3	18 mois (n=1)	inattendu

Affections du système nerveux incluant :	N = 23	Délais de survenue Moyenne (Min/Max)	Caractère de l'effet indésirable
Accident cérébrovasculaire ischémique*	4	255 jours (n=2) (30 jours ; 16 mois)	inattendu

Cinq cas de cardiomyopathie dilatée sont rapportés concernant quatre femmes âgées de 26, 35, 51 et 58 ans et un homme de 53 ans traités dans 4 cas pour un psoriasis et dans un cas pour une maladie de Crohn. Quatre cas rapportent un traitement préalable par des biomédicaments (dont pour tous les cas un traitement préalable par Humira®) et un cas par méthotrexate.

- Troubles ischémiques de l'artère coronaire (infarctus du myocarde/syndrome coronaire aigu/angor) :
 - quinze cas concernant 9 hommes et 5 femmes (sexe inconnu = 1)
 - d'âge compris entre 47 et 69 ans (inconnu=1)
 - ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire dans 8 cas, aucun facteur de risque connu en dehors du psoriasis dans 3 cas (inconnu=4)
 - délai entre l'introduction du Stélara® et l'effet indésirable de 32 jours à 5 ans
- Thrombophlébites :
 - quatre cas de thrombophlébite
 - concernant 2 femmes et deux hommes
 - d'âge compris entre 39 et 75 ans
 - sans étiologie ou facteur de risque bien identifié-
- Embolie pulmonaire :
 - trois cas d'embolie pulmonaire (dont un cas commun de thrombophlébite)
 - concernant 2 femmes et 1 homme
 - d'âge compris entre 46 et 74 ans (inconnu=1)
 - sans étiologie ou facteur de risque bien identifié
 - dans un cas, l'embolie pulmonaire serait survenue dans l'heure suivant la première injection.
- Accidents vasculaires cérébraux ischémiques (SOC Système nerveux central et périphérique)
 - deux cas d'accidents ischémiques transitoires survenus chez 1 homme de 43 ans ayant de nombreux facteurs de risques cardio-vasculaires et un patient d'âge et de sexe inconnus. Les délais de survenue ne sont pas connus.
 - Deux cas d'accident vasculaire cérébral ischémique constitué survenus chez deux femmes de 52 et 59 ans, ayant des facteurs de risque, avec un délai de survenue de 30 jours et 16 mois-

Le dixième PSUR, d'une périodicité annuelle, couvrant la période de janvier 2016 à décembre 2016, fait état de 240 cas avec effet cardiovasculaire, médicalement confirmés. Quarante-six cas initiaux (61 au total) ont rapporté un effet cardiovasculaire majeur (32 infarctus du myocarde, 14 AVC et 10 décès d'origine cardiaque). Le délai de survenue était compris entre quelques semaines et 2 ans et 71 % des cas concernaient des patients avec au moins deux facteurs de risque (âge, LDL ou hypercholestérolémie, diabète, Hypertension Artérielle (HTA), tabagisme). Le taux de notification des effets cardiovasculaires majeurs est passé, entre 2012 et 2016, de 19,8 cas à 7,3 cas pour 10 000 patients-années.

Dans le cadre du développement clinique de l'ustekinumab dans l'indication de la maladie de Crohn, une revue cumulative de l'ensemble des données de sécurité des essais cliniques (14 essais cliniques de phases II et III) et de l'étude PSOLAR a été réalisée et le risque thrombo-embolique veineux ajouté dans le PGR en qualité de risque important potentiel en dépit d'une incidence des thrombo-embolies veineuses inférieure dans les groupes traités par l'ustekinumab comparativement au groupe contrôle.

Le risque d'effets cardio-vasculaires, que cela soit à l'initiation du traitement ou à long terme, chez les patients traités par l'ustekinumab doit être néanmoins analysée au regard des comorbidités associées au psoriasis et des nombreux facteurs de risque déjà connus.

- Décès

Huit décès ont été notifiés après exclusion d'une fausse-couche : trois d'origine cardiaque (un choc cardiogénique suite à un purpura thrombotique thrombopénique (PTT), un arrêt cardiaque lié à une infection pulmonaire et une mort subite cardiaque), 1 lié à un choc hémorragique suite à une intervention dans le cadre d'un sepsis d'origine urinaire, 1 lié à un AVC ischémique, 1 lié à une détresse respiratoire et deux d'origine inconnue. Il doit néanmoins être noté, qu'en l'absence de données précises quant à

l'évolution de certaines atteintes tumorales malignes, une sous-estimation de l'incidence de décès ne peut être écartée. Il n'a pas été identifié de signal parmi les causes de décès.

- Données issues de la RTU

Cette RTU a débuté le 25 novembre 2015 et le premier patient inclus le 26 novembre 2015. Au cours de la période de suivi de la RTU (entre le 25 novembre 2015 et le 25 octobre 2016), 72 notifications ont été rapportées dont 13 cas graves pour le traitement de la maladie de Crohn incluant 7 cas concernant des patients inclus dans le cadre de la RTU.

Les 13 cas graves notifiés, parmi lesquels 9 cas ont rapporté des effets suivis au sein du PGR de Stelara®, consistant, pour ceux décrits, en :

- Cinq cas d'infections (une infection sévère à pneumocoque ayant entraîné l'arrêt du traitement et une infection à staphylocoque, un cas d'infections cutanées récurrentes chez une femme de 30 ans traitée par antibiothérapie, une infection pulmonaire sévère après la deuxième injection chez une patiente mineure immunodéprimée et une rhinorrhée purulente accompagnée de céphalées et d'une leucocytose avec une évolution favorable après l'arrêt du traitement);
- un cas d'hypersensibilité chez une patiente avec un terrain atopique ayant présenté un œdème du visage avec eczéma et gonflement des yeux;
- un cas rapportant une réaction allergique, avec œdème du pharynx survenue à deux reprises plusieurs jours après administration intraveineuse puis sous-cutanée chez une patiente de 20 ans;
- un cas de lymphome de Hodgkin stade III chez une femme de 28 ans précédemment traitée par immunosuppresseur avec EBV positif (traitement arrêté et patiente traitée par chimiothérapie);
- un cas de paresthésies récidivantes avec asthénie, mydriase et céphalées chez une patiente de 14 ans. Le traitement a été poursuivi en l'absence de mise en évidence d'une neuropathie ;
- un cas de malaise lié à une déshydratation avec diarrhée chez une patiente de 22 ans après plusieurs jours de traitement ;
- un cas avec bilan hépatique perturbé ;
- un cas de malformation cardiaque congénitale considérée comme non lié au traitement (exposition pendant la grossesse).

Aucun cas de décès, de réaction anaphylactique, d'effet cardiovasculaire majeur, de tuberculose active ou d'autre cas d'infection bactérienne ou fongique n'a été rapporté.

Il apparaît que les données de sécurité communiquées par le laboratoire, tout en gardant à l'esprit que le nombre de patients exposé est faible, n'ont pas mis en évidence de signal particulier sur les principaux risques identifiés et repris dans le PGR depuis la commercialisation de Stelara®, c'est-à-dire les risques d'infections graves, de tumeurs malignes, d'effet cardiovasculaires majeurs et de réactions graves d'hypersensibilité.

4-Conclusion et propositions du rapporteur

Les effets indésirables graves les plus fréquents sont les infections, les affections cardio-vasculaires, les affections de la peau et du tissu sous-cutané et les atteintes tumorales malignes.

Les infections dont deux ont entraîné directement ou indirectement un décès interviennent chez des patients dont la majorité avait été préalablement exposée à au moins un autre immunosuppresseur. Deux cas de tuberculose sans évolution fatale ont été rapportés. Certaines infections bactériennes et virales pourraient être prévenues par une stratégie vaccinale.

Les 45 atteintes tumorales graves rapportées sont composées majoritairement de cancers cutanés de tout type, de cancers du côlon, du sein chez la femme et du poumon dont seul ce dernier n'est pas mentionné dans le RCP.

Les complications cardio-vasculaires, en particulier l'infarctus du myocarde, constituent un signal potentiel en raison du nombre de cas rapportés et de la disproportionnalité qui ressort de la détection automatisée du signal, et ce, malgré les autres facteurs de risque et une baisse de l'incidence de ces manifestations au niveau mondial. Le taux de notification estimé, tant pour les effets indésirables graves que les infections graves, les tumeurs malignes et les effets cardiovasculaires graves, a baissé depuis le dernier suivi.

Des modifications des rubriques 4.4 et 4.8 sont proposées concernant :

- Une information destinée aux prescripteurs, aux pharmaciens et aux patients relative à la mise à jour des vaccins de tous les patients conformément aux recommandations de vaccination actuelles avant d'instaurer un traitement ;
- Une mention du risque de tumeurs malignes et un renforcement de leur surveillance incluant les mesures de dépistage actuellement en vigueur et en fonction des facteurs de risques identifiés ;
- Une mention du risque cardiovasculaire à type d'accidents ischémiques coronariens et cérébraux ainsi que des effets thromboemboliques veineux chez les patients à haut risque.

Il est proposé de poursuivre le suivi national ciblé sur l'ensemble des effets indésirables graves cardiovasculaire (incluant les accidents vasculaires cérébraux), notamment les cardiomyopathies dilatées. Au vu du recul limité dans le temps dans l'indication « maladie de Crohn » et de la disproportion relative des notifications par rapport aux ventes dans cette pathologie, la question de la poursuite d'un suivi ciblé sur cette indication peut être posée. Il est recommandé de ne pas lever l'obligation de prescription initiale hospitalière annuelle (PIH) qui permet de favoriser le bon usage de ce médicament via une décision collégiale.

5-Discussion et conclusion du Comité technique de pharmacovigilance

Aucun signal majeur confirmé pour de nouveaux risques n'a été identifié au cours de ce suivi. Les données de sécurité ici rapportées sont superposables au profil de sécurité du produit en accord avec les données du RCP (augmentation potentielle du risque infectieux conduisant notamment à imposer un examen pour dépister une infection tuberculeuse avant d'initier le traitement, réactions d'hypersensibilité rapportées, apparition de cancer de la peau non-mélanome) et du plan de gestion des risques.

Les membres du Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) se sont interrogés, d'une part, sur la part des cas issus du registre PSOBIOEQ dans la notification des cas de pharmacovigilance notamment en ce qui concerne le risque tumoral, et d'autre part, sur le rôle d'une exposition antérieure des patients à une autre biothérapie (antiTNF) ou à un autre traitement systémique immunosuppresseur (méthotrexate).

Le rapporteur a souligné que plusieurs cas graves retrouvés font état d'une exposition antérieure à une biothérapie ou à un traitement systémique immunosuppresseur compte tenu de l'AMM de Stelara® (traitement de seconde intention après échec ou intolérance d'autres traitements systémiques) et des stratégies rotationnelles développées dans le traitement du psoriasis. C'est notamment le cas des cancers cutanés, des tumeurs hématologiques et des cancers du poumon (9 cas de tumeur maligne rapportent un traitement préalable par biothérapie). Le traitement du psoriasis par d'autres immunosuppresseurs est un facteur de risque de survenue de tumeurs malignes.

Concernant les autres facteurs de risque pour les cas de tumeurs malignes, il a été noté que le tabagisme n'était pas un antécédent renseigné dans les trois cas de cancer du poumon.

Le rapporteur a également mis en lumière la difficulté d'évaluer les cas rapportés via le registre PSOBIOEQ qui, dans de nombreux cas, étaient peu documentés.

Au vu des cas de tuberculose, de pneumopathie à pneumocoque, de coqueluche et de grippe, une recommandation d'une vaccination conforme aux recommandations en vigueur chez ces patients à risque est apparue nécessaire.

Concernant le risque cardiovasculaire, lors de la discussion, il a été mis en évidence que les 5 cas de cardiomyopathie dilatée, sans étiologie retrouvée notamment infectieuse, étaient survenus chez des patients jeunes, majoritairement de sexe féminin (4 femmes sur 5 cas) et traités préalablement par biothérapies dont 4 cas par la spécialité Humira®. Il a été rappelé qu'un cas avait été publié associant la survenue d'une cardiomyopathie dilatée chez un patient traité successivement par Humira® et Stelara®. L'imputabilité du médicament dans la survenue des cardiomyopathies dilatées est difficile à établir au vu des données des cas rapportés.

Bien que les données de surveillance à long terme des derniers PSUR n'identifient pas un risque cardiovasculaire, les cas-marquants récemment rapportés et les cas d'effets ischémiques majeurs notifiés au sein de ce suivi national soulèvent l'hypothèse d'accidents cardiovasculaires ischémiques induits par l'ustekinumab. Cette hypothèse a déjà été évoquée dans la littérature scientifique en soulignant un potentiel lien physiopathologique du fait de l'activité immunologique du produit qui modifierait l'activité stabilisatrice des cytokines inhibées sur la plaque athéromateuse et pourrait induire de ce fait une athérosclérose accélérée.

Les données de pharmacovigilance ne sont pas adaptées à la mise en évidence d'une association entre le risque d'effet cardiovasculaire et le traitement par l'ustekinumab, avec une prise en compte des facteurs de risque. C'est pourquoi une étude française cas-croisée comparant l'association entre l'induction ou l'augmentation de dose d'un traitement par ustekinumab et le risque d'effet cardiovasculaire ischémique majeur, par comparaison à une période antérieure, a été proposée par la plateforme de pharmaco-épidémiologie de Rennes (étude incluse dans le programme de travail 2017 de l'ANSM). Il a été indiqué que la prise en compte, au sein de cette étude, de l'exposition à d'autres biothérapies immunosuppressives, et plus particulièrement à Humira®, pourrait s'avérer intéressante.

Les conclusions suivantes ont été émises par le Comité technique de pharmacovigilance à l'unanimité :

- Au vu de la notification des effets tumoraux au cours de ce suivi et des données rapportées dans le dernier PSUR, il est proposé de rappeler le risque de survenue de tumeurs malignes de tout type chez les patients traités par Stelara® en ajoutant, d'une part, en rubrique 4.4 qu' « un dépistage et un renforcement de la surveillance de la survenue de tumeurs malignes sont recommandés selon les recommandations en vigueur et en fonction des facteurs de risque des patients », et d'autre part, en rubrique 4.8, qu' « à la suite de la commercialisation de Stelara®, des cas rares de tumeurs malignes de tout type ont été rapportés ». Il est proposé également, sur la base des données de suivi, d'ajouter les tumeurs malignes comme effets indésirables à une fréquence indéterminée au sein de la liste des effets indésirables ;
- Une information concernant la vaccination est proposée, libellée de la façon suivante en rubrique 4.4 : « il est recommandé d'effectuer une mise à jour des vaccins de tous les patients conformément aux recommandations actuelles de vaccination avant d'instaurer un traitement » ;
- un paragraphe concernant les pathologies cardio-vasculaires est proposé en rubrique 4.8 et pourrait être libellé de la façon suivante : « A la suite de la commercialisation de Stelara®, des événements cardio-vasculaires à type d'accidents ischémiques coronariens et cérébraux ainsi que des événements thromboemboliques veineux ont été rapportés. Le psoriasis étant un facteur de risque cardio-vasculaire bien identifié, une surveillance orientée sur ce risque avant et après l'introduction de Stelara® est recommandée. »

De plus, au vu des données de sécurité rapportées dans le suivi, du manque de recul (commercialisation du médicament depuis environ 7 ans) notamment en ce qui concerne l'indication de traitement de la maladie de Crohn (RTU en cours jusqu'à octobre 2017) et de la posologie du traitement dans l'indication de traitement de cette maladie qui diffère de celle pour les autres indications (voie intraveineuse pour l'induction et posologie plus élevée), le comité technique de pharmacovigilance est en faveur du maintien de la prescription initiale hospitalière (PIH) annuelle (maintien de la prescription initiale hospitalière lors de l'introduction de Stelara® et annuellement).

Le suivi des données de sécurité dans l'indication du traitement de la maladie de Crohn est limité dans le temps. Il a, par ailleurs, été constaté une disproportion de la part des notifications d'effets indésirables dans cette indication par rapport à l'exposition estimée. C'est pourquoi le Comité technique de pharmacovigilance a voté à l'unanimité en faveur de la poursuite du suivi national limité à l'évaluation des effets indésirables graves.

Nom du dossier		Suivi national de pharmacovigilance d'Opdivo® (Nivolumab) et Keytruda® (Pembrolizumab) : Mise à jour des données
Dossier Produit – Substance (National)		
Direction en charge du dossier		Direction ONCOH
CRPV en charge du dossier		CRPV de Marseille et CRPV de Caen
Suivi national de pharmacovigilance d'Opdivo® (Nivolumab) et Keytruda® (Pembrolizumab) : Mise à jour des données		
Rapports du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV de Marseille et CRPV de Caen)		
Nom commercial	KEYTRUDA®	OPDIVO®
DCI	Pembrolizumab	Nivolumab
Forme pharmaceutique et dosage	Flacon de 4 ml : 25 mg/ml, solution à diluer, pour perfusion Flacon 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion	Solution à diluer pour perfusion 10 mg/ml : Flacon de 40 mg/ 4 ml et flacon de 100 mg/ 10 ml
Classe pharmacologique	Anticorps monoclonal anti-PD1 (classe ATC L01XC17)	Anticorps monoclonal anti-PD1 (classe ATC: L01XC18)
Indication (s)	<p>-En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).</p> <p>-En monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) \geq 50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK.</p> <p>-En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS \geq 1 %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure.</p>	<p>-En monothérapie ou en association à l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).</p> <p>-Dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petite cellule localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.</p> <p>-En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé après traitement antérieur.</p> <p>-Traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin.</p>
Conditions de prescription et de délivrance	Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.	Médicament réservé à l'usage hospitalier. Le traitement doit être initié et supervisé par des médecins qualifiés et expérimentés dans l'utilisation de traitements anticancéreux.
Procédure d'enregistrement	Procédure centralisée Pays rapporteur: Pays-Bas	Procédure centralisée Pays rapporteur: Allemagne
Titulaire de l'AMM	Laboratoire MSD France	Laboratoire Bristol-Myers Squibb
Date d'obtention de l'AMM	17/07/2015	19/06/2015

Date de 1 ^{ère} commercialisation en France	14/09/2015	01/09/2015
HAS	SMR important ASMR IV	SMR important ASMR III

1-Introduction

Un premier rapport a été présenté en comité technique le 06/12/2016, lors duquel le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Créteil a fait état de l'existence de 94 dossiers de notification d'effets indésirables concernant le nivolumab et le pembrolizumab, recueillis auprès de l'institut Gustave Roussy dans le cadre du registre REISAMIC. Il a donc été décidé de faire une mise à jour des données présentées le 06/12/2016, en incluant l'analyse supplémentaire par les CRPV de ces 94 dossiers. A l'occasion de ce rapport complémentaire, l'analyse a été étendue à l'ensemble des notifications issues de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) et des laboratoires sur la période du 01/08/2016 au 31/12/2016.

2-Méthode

L'analyse a été faite sur la période septembre 2015 au 31/12/2016, à partir des données extraites de la BNPV, des données fournies par les titulaires ainsi que de la recherche dans la littérature.

- A partir de la BNPV :
 - Une requête sur pembrolizumab et nivolumab suspect sur la période de septembre 2015 au 31/12/2016-
 - Les résultats d'une détection automatisée de signal appliquée sur les données de la BNPV-
 - A partir des données des laboratoires sur:
 - Line listing des cas français sur la même période et les fiches au format CIOMS correspondantes
 - Les rapports périodiques de sécurité (PSUR) soumis sur la période et les derniers PGR des deux spécialités
- Données de vente et l'estimation de l'exposition sur le territoire français sur la période-
 - Revue de la littérature nationale et internationale dans la base de données Medline via Pubmed relative aux effets indésirables du pembrolizumab et du nivolumab (effectuée en octobre 2016)

3-Résultats et discussion

- Résultats Globaux

	Pembrolizumab	Nivolumab
BNPV	206 cas: 132 graves (272 EI) et 74 non graves (104 EI)	426 cas: 346 graves (662 EI) et 80 non graves (125 EI)
Laboratoire	52 cas: 26 graves (30 EI) et 21 non graves (22 EI)	647 cas: 400 graves (457 EI) et 247 non graves (343 EI)

- Détection automatisée du signal sur la BNPV (DAS) (Période du 01/09/2015 au 31/07/2016)

L'analyse des résultats de la DAS met en évidence surtout les pneumopathies interstitielles diffuses ainsi que des diarrhées et colites pour les deux spécialités, avec en plus des atteintes endocriniennes pour le nivolumab. Les infections sous nivolumab (notamment les abcès sous-cutanés) et les crises d'asthme sous pembrolizumab sont à prendre en considération.

- Signaux particuliers de sécurité identifiés sur la totalité de la période (09/2015 à 12/2016)

Signaux communs	Signaux spécifiques au nivolumab	Signaux spécifiques au pembrolizumab
Cardiomyopathies <u>BNPV:</u> 1 cas pembrolizumab, 10 cas pour nivolumab dont 3 décès (à rapprocher de 18 cas de myosites dont 3 de rhabdomyolyse). <u>Littérature:</u> 1 cas pembrolizumab et plusieurs cas rapportés dans la littérature pour le nivolumab	Convulsions <u>Deux cas de décès issus BNPV :</u> 1 cas peu documenté pouvant être dû à une progression tumorale (métastase cérébrale) et 1 cas de convulsion généralisée survenue après 4 cures ayant entraîné le décès (foyers de microangiopathies visibles à l'IRM). <u>Trois cas récemment déclarés au CRPV de Caen</u> en cours de saisie dans la BNPV: sans évidence de tumeur ou métastase cérébrale sur les scanners réalisés.	Syndrome de Lyell: <u>un cas BNPV:</u> délai de 2 semaines, 80% de la surface atteinte et confirmation diagnostic par biopsie. Décès du patient 15 jours plus tard. <u>un cas PSUR</u> (+ 4 cas de Syndrome de Lyell dans le

<p>dont une série de 8 cas-</p> <ul style="list-style-type: none"> - Survenue précoce entre 10 jours et 2 mois après le début du traitement, avec une évolution rapide des cas- - Atteinte musculaire concomitante (1 cas) ou précédant l'atteinte cardiaque (2 cas)- - Dans 7/10 cas pas d'antécédents ou facteurs de risques rapportés- - Nivolumab seul suspect dans 10 cas - L'atteinte de la contractilité cardiaque peut être sévère (FEVG <40% dans 6 cas). 	<p>Thrombopénies <u>BNPV</u> : 9 cas, dont 1 purpura thrombopénique idiopathique (PTI) et 8 cas mal documentés. Nadir ≤50 G/l, survenue entre la 1^{ère} et 4^{ème} administration pour 5 cas, leucopénie associée pour 4 cas, pas d'exploration dans 8 cas- <u>Littérature</u>: 2 cas PTI <u>Dernier PSUR</u> (revue cumulative): 65 cas de thrombopénie + 1 cas de PTI -Ajout récent dans le RCP Japon du nivolumab en tant que risque identifié important- Survenue précoce, absence d'information sur l'origine centrale ou périphérique des thrombopénies-</p>	<p>même PSUR)</p>
<p>Pemphigoïde bulleuse <u>BNPV</u>: 2 cas pour le pembrolizumab, 7 cas pour le nivolumab (+ 1 cas de dermatose bulleuse) <u>Laboratoire</u>: 1 cas labo et 9 cas PSUR pour le pembrolizumab <u>Littérature</u>: nombreux cas littérature pour le pembrolizumab (Hwang SJ et al.) et 2 articles pour le nivolumab-</p>	<p>Troubles du métabolisme et de la nutrition dix-huit cas de diabète sévère quatorze cas avec diagnostic fait lors d'un épisode de décompensation acidocétosique, et 1 cas avec un coma hyperosmolaire ayant entraîné le décès-</p>	
<p>Pneumopathies organisées <u>BNPV</u>: 6 cas pour le nivolumab (dont 4 bien documentés) et 2 cas pour le pembrolizumab <u>Littérature</u>: 2 articles pour le nivolumab et 2 cas de la littérature pour le pembrolizumab. <u>PSUR</u>: 4 cas dans le dernier PSUR de pembrolizumab ont été rapportés-</p>	<p>Affections cutanées lichénoïdes <u>BNPV</u>: 7 cas (survenue 2 à 3 mois après introduction du nivolumab, et dans un autre cas aggravation par le traitement d'une atteinte cutanée préexistante). Cas à rapprocher d'un lichen bipolaire décrit dans le SOC « Affections gastrointestinales » et d'une série de 5 cas de lichen oral rapportés dans une publication (Tetzlaff MT et al.)</p>	
<p>Rejet de greffe <u>Littérature</u> : 2 cas pour le pembrolizumab <u>ANSM</u>: 4 cas fournis par l'ANSM pour le nivolumab survenus au niveau international (3 greffes de rein + 1 greffe de peau). <u>BNPV</u>: 2 cas avec le nivolumab (1 cas rejet greffe rénale et 1 cas greffe cornéenne)</p>	<p>Kératites <u>BNPV</u>: 1 cas <u>Laboratoire</u>: 3 cas (dont 2 bien documentés), DT1 chez le patient pour l'un des cas <u>Littérature</u>: 2 cas de sécheresse oculaire sévère nécessitant l'administration de cyclosporine en collyre, l'un ayant entraîné une perforation cornéenne-</p>	

4-Conclusion et propositions des rapporteurs

- **Conclusions**

Pour les deux spécialités, la mise à jour des données montre un profil de sécurité qui reste globalement le même que lors des précédents rapports: les effets indésirables graves les plus fréquents retrouvés sur la période (au niveau national et mondial) sont majoritairement des effets indésirables du SOC « Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales », et plus particulièrement des pneumopathies interstitielles (à noter toutefois des cas de pneumopathies organisées sur la période pour les deux substances). De manière générale, les effets indésirables retrouvés sur la période sont principalement de type immunologique notamment gastro-intestinaux (colites), endocrinologiques (diabète, dysthyroïdie, insuffisance surrénalienne, hypophysite), hépatiques (hépatite), rénales (insuffisance rénale, néphrite interstitielle) et oculaires (uvéïte). Les problèmes posés concernent leur prévention du fait du polymorphisme des tableaux cliniques, leur survenue sur un mode aigu avec une évolution rapide. Un diagnostic précoce permet, suite à une suspension voire un arrêt définitif de traitement ainsi qu'une prise en charge par corticothérapie, d'obtenir une évolution favorable dans la plupart des cas, particulièrement pour les pneumopathies.

Certains de ces effets immunologiques justifient du fait de leur particularité et/ou de leur sévérité d'être mis en avant: c'est le cas des cardiomyopathies qui justifient un suivi spécifique, une attention particulière semble devoir être apportée aux myopathies associées qui accompagnent et précèdent dans certains cas l'atteinte cardiaque, une évaluation des cas d'infarctus du myocarde (IDM) qui pourraient être en rapport avec des myocardites est également nécessaire. L'utilité et les modalités de surveillance cardiologique des patients traités par le nivolumab et le pembrolizumab mériteraient d'être précisées, la survenue de ces cardiomyopathies étant précoce (avant le 3^{ème} mois de traitement). Un autre signal important concerne le risque de rejet de greffe sous immunothérapies anti-PD1.

Pour le pembrolizumab, il faut noter parmi les effets indésirables d'intérêt, des cas de réactions cutanées graves à type de syndrome de Lyell et de pemphigoïdes bulleuses, des cas de pneumopathies organisées, et un cas de myopéricardite.

Pour le nivolumab, il faut noter en plus la fréquence de diabètes avec des tableaux sévères se révélant par des acidocétoses et les atteintes cutanées avec des psoriasis induit ou aggravé par le traitement, des dermatoses bulleuses incluant des syndromes de Lyell, mais également des pemphigoïdes bulleuses et des toxidermies lichénoïdes. Des infections opportunistes pulmonaires mais également cutanées sont également rapportées. Deux points méritent une attention particulière: d'une part des cas de poussées sous nivolumab de maladies auto-immunes préexistant au traitement, d'autre part des cas de thrombopénies et un cas de convulsion sans cause identifiée retiennent également l'attention.

- **Propositions**

Commun aux deux spécialités:

→Ajout en 4.8 d'un libellé commun incluant l'ensemble des pneumopathies: « Pneumopathies interstitielles/infiltratives de profil divers en imagerie pouvant correspondre histologiquement à des pneumopathies interstitielles diffuses, non spécifiques ou granulomateuses, pneumopathies organisées (BOOP), pneumopathies à éosinophile. »

→Ajout en 4.4 de précisions concernant le caractère précoce (avant le 3^{ème} mois de traitement) et la gravité des cardiomyopathies observées et la nécessité d'une surveillance intensifiée les 3 premiers mois de traitement pour une prise en charge rapide.

Pour le nivolumab:

→Ajout en 4.8 du libellé « kératite » et en 4.4 la mention « sécheresse oculaire pouvant entraîner une kératite »;

→Ajout en 4.8 des deux mentions « toxidermies lichénoïdes » et de « lichen plan » de manière distincte-

→Meilleure documentation des cas de décès sous nivolumab-

→Demande d'une revue des cas de convulsion et de thrombopénie par le laboratoire-

5-Discussion et conclusion du Comité Technique de Pharmacovigilance

Les thrombopénies sont listées dans le RCP du pembrolizumab, mais pas dans celui du nivolumab, alors que le nombre de cas de thrombopénie est plus important avec le nivolumab. Le CTPV au-vu des données présentées et de cette information, a confirmé la nécessité de demander une revue des cas de thrombopénies avec le nivolumab au laboratoire, et de faire une modification de RCP si le signal est consolidé.

Le CTPV a discuté la proposition de revue des cas d'aggravation de patients traités ayant une maladie auto-immune préexistant. Il a été évoqué la nécessité de l'ouverture d'un registre pour ces cas, dû au nombre limité de cas récoltés en post-marketing et la mauvaise documentation de ces cas par le laboratoire. De plus, un rappel aux prescripteurs de l'état des connaissances dans cette population particulière semble nécessaire puisque les

CRPV ont fait état de beaucoup de questions émanant des cliniciens à ce sujet. Il a finalement été décidé suite à la lecture du libellé du 4.4 de l'ipilimumab sur cette population, qu'il serait demandé au laboratoire la revue des cas concernant des patients traités ayant une maladie auto-immune préexistante, et en complément une demande d'ajout en 4.4 d'un libellé similaire à celui de l'ipilimumab.

Concernant les décès sous nivolumab, le CTPV a confirmé la nécessité de demander au laboratoire une meilleure documentation des cas de décès notamment avec le nivolumab (11 décès sans cause identifiée pour OPDIVO®).

Au vu de l'ensemble des données présentées au CTPV et de l'extension rapide des indications des anti-PD1, une poursuite du suivi national paraît justifiée afin de documenter et caractériser au mieux ces effets indésirables d'origine immunologiques. Il paraît également primordial de bien décrire la prise en charge de ces effets indésirables et leur évolution.

Il avait été proposé au CTPV de décembre 2016 : Ajout de « pemphigoïde bulleuse » dans le RCP de nivolumab (signal discuté au PRAC ayant abouti à la modification du RCP le 23-01-2017) et précision du risque de pemphigoïde bulleuse et du syndrome de Lyell dans le RCP de pembrolizumab (dépôt de variation en cours d'évaluation pour ajout du syndrome de Lyell). Concernant les risques de rejet de greffe, les recommandations adoptées du PRAC étaient pour les deux spécialités un ajout de mention sur le rejet de greffe solide en 4.8 et du 4.4 du RCP, mais sans nécessité pour l'instant d'adresser une lettre aux professionnels de santé. L'ajout en 4.4 et 4.8 de mentions concernant la kératite. Aucun nouveau cas n'a été identifié sur la période complémentaire, et cette modification avait déjà été adoptée à l'unanimité lors du précédent CTPV. L'ensemble de ces points n'ont donc pas été rediscutés.

Suite à la présentation des résultats mis à jour du suivi national de pharmacovigilance d'Opdivo® et de Keytruda®, le CTPV a conclu à l'unanimité qu'il serait demandé dans le cadre des prochains PSUR au pays rapporteur et dans le respect de la procédure réglementaire européenne :

Pour le nivolumab:

1. Ajout en 4.8 du libellé « kératite » et en 4.4 la mention « sécheresse oculaire pouvant entraîner une kératite »
2. Ajout en 4.8 des deux mentions « toxidermies lichénoides » et de « lichen plan » de manière distincte
3. Une revue des cas de thrombopénies
4. Une revue des cas de convulsions et le cas échéant ajouter la mention « quelques cas de convulsions ont été rapportés avec le nivolumab dont certains sans lésions tumorales métastatiques ou primitives dans l'encéphale ; ces convulsions devront être explorées et traitées dans les meilleurs délais »
5. Mieux documenter les cas de décès-

Pour le nivolumab et le pembrolizumab:

6. Ajout en 4.8 d'un libellé commun incluant l'ensemble des pneumopathies: « Pneumopathies interstitielles/infiltratives de profil divers en imagerie pouvant correspondre histologiquement à des pneumopathies interstitielles diffuses, non spécifiques ou granulomateuses, pneumopathies organisées (BOOP), pneumopathies à éosinophile. »
7. Ajout en 4.4 de précisions concernant le caractère précoce (avant le 3^{ème} mois de traitement) et la gravité des cardiomyopathies observées et la nécessité d'une surveillance rapprochée pour une prise en charge rapide-
8. Une revue des cas de patients traités par Opdivo® ou Keytruda® ayant une pathologie auto-immune préexistante (avec une meilleure documentation) ainsi qu'un ajout en 4.4 des RCP d'une mention concernant cette population proche de celle présente dans le RCP de l'ipilimumab : « Les patients ayant des antécédents de maladie auto-immune (mis à part les patients atteints de vitiligo et de déficiences endocriniennes correctement contrôlées tel qu'une hypothyroïdie), y compris ceux devant recevoir un traitement immunosuppresseur par voie systémique pour traiter une maladie auto-immune pré-existante ou suite à une greffe d'organe n'ont pas été étudiés lors des essais cliniques. Ipilimumab est un potentialisateur des cellules T qui stimule la réponse immunitaire (voir rubrique 5.1) et peut interférer avec la thérapie immunosuppressive, entraînant une exacerbation de la pathologie sous-jacente ou une augmentation du risque de rejet de greffe. Ipilimumab doit être évité chez les patients souffrant d'une maladie auto-immune active sévère, pour laquelle une activation immunologique supplémentaire pourrait potentiellement et de façon imminente menacer le pronostic vital. Chez les autres patients ayant des antécédents de maladie auto-immune, ipilimumab doit être utilisé avec précaution après avoir minutieusement évalué le rapport bénéfice-risque individuel potentiel. »
9. Une revue des cas de patients traités par Opdivo® ou Keytruda® ayant une hépatite virale préexistante (avec une meilleure documentation) ainsi que l'ajout en 4.4 des RCP d'une mention concernant cette population

Par ailleurs, il a été décidé la poursuite du suivi national pour Opdivo® et Keytruda®.

Suivi national de pharmacovigilance Thalidomide Celgene®	
Nom du dossier	Dossier Produit – Substance (National)
Direction en charge du dossier	Direction ONCOH
CRPV en charge du dossier	CRPV de Paris Fernand Widal
Suivi national de pharmacovigilance Thalidomide Celgene®	
Rapport et présentation du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV de Paris Fernand Widal)	

Nom commercial	Thalidomide Celgene®
Voie d'administration	Voie orale
DCI	Thalidomide
Dosage(s)	Gélule, 50mg
Classe pharmacologique	immunosuppresseur, autres immunosuppresseurs (code ATC : L04AX02).
Indication(s)	En association au melphalan et à la prednisone, pour le traitement de première ligne des patients âgés de plus de 65 ans présentant un myélome multiple non traité ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie à haute dose.
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste I
Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)	AMM européenne, procédure centralisée (rapporteur : France, co-rapporteur : Suède) (PRAC Rapporteur : France)
Titulaire d'AMM / Exploitant	Celgene Europe Limited
Date d'obtention de l'AMM (Europe)	16/04/2008
Date de commercialisation en France	19/10/2009
Pays commercialisant la spécialité	43 pays : Europe, Islande, Liechtenstein, Norvège, Australie, Nouvelle Zélande, Turquie, Israël, Corée du sud, Thaïlande, Afrique du sud, Liban, USA, Canada, Syrie, Jordanie

1-Introduction

Thalidomide Celgene® est un immunosuppresseur qui a des propriétés immunomodulatrice, antiangiogénique, anti-inflammatoire et est commercialisé en France depuis le 19 octobre 2009. Il est indiqué, en association au melphalan et à la prednisone, pour le traitement de première ligne des patients âgés de plus de 65 ans présentant un myélome multiple non traité ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie à haute dose.

Thalidomide est soumis à un plan de gestion des risques (PGR) européen qui comprend notamment un programme de prévention des grossesses (PPG) incluant une information sur le caractère tératogène de la molécule et des mesures de risque visant à éviter toute grossesse.

En France, un suivi national de pharmacovigilance est instauré depuis sa commercialisation en parallèle de l'observatoire des prescriptions mené par le laboratoire. Cet observatoire permet de réaliser un état des lieux concernant la spécialité des prescripteurs, l'indication dans laquelle thalidomide est prescrite, le respect du plan de prévention des grossesses ainsi que des conditions de prescription et de délivrance dans les conditions réelles d'utilisation et pour tous les patients traités.

Une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) est mise en place depuis le 08 juin 2015 dans 4 indications (lupus cutané, aphtose, maladie de Crohn, érythème noueux lépreux).

2-Méthode

L'analyse a été faite sur la période du 01/01/2014 au 31/12/2016, à partir des données extraites de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), des données fournies par le titulaire ainsi que de la recherche dans la littérature à partir de la base Medline via Pubmed.

- Extraction BNPV, du 01/01/2014 au 31/12/2016 selon les critères suivants :

- Origine des cas : CRPV
- Critère de gravité : cas graves et non graves
- Imputabilité OMS : Suspect ou Interaction
- Substance : THALIDOMIDE

En complément, l'ANSM a fourni les résultats de la détection automatisée de signal appliquée sur les données de la BNPV entre le 01/01/2000 et le 10/04/2016.

- Données fournies par le laboratoire Celgene, sur la période du 01/01/2014 et le 31/12/2016:

- Le récapitulatif sous forme de line listing de l'ensemble des cas survenus sur le territoire français ;
- Les fiches au format CIOMS correspondantes ;
- Les rapports actualisés internationaux de pharmacovigilance : DSURs et PSURs annuels n°9, 10 et 11, couvrant la période du 10/10/2013 au 09/10/2016 ;
- PGR ;
- Les données de vente annuelle ainsi qu'une estimation annuelle de l'exposition sur le territoire français ;
- La revue de la littérature nationale et internationale ;
- Les données de l'Observatoire des prescriptions : données mensuelles entre le 01/01/2014 et 08/2015 puis trimestrielles jusqu'au 31/12/2016 ainsi que les données cumulatives depuis le 19/10/2009.
- Les données concernant la RTU (exposition prévue, inclusion, effets indésirables) de mai 2015 au 31/12/2016

- La recherche dans la littérature a été effectuée dans la base de données Medline de la National Library of Medicine via Pubmed.

3-Résultats et Discussion

- Observatoire des prescriptions de Thalidomide en France :

Durant la période d'étude, 3 166 patients ont reçu du thalidomide : 1598 hommes (50,5%), 1535 femmes [1282 non susceptibles de procréer (83,5% des femmes) et 253 en âge de procréer (8% des femmes)] et 33 enfants (1%) (18 garçons et 15 filles (dont 4 en âge de procréer : 26,7% des filles)]. Concernant les femmes en âge de procréer, tous les résultats des tests de grossesse ont été transmis à la firme et étaient négatifs. On note cependant que pour 23 patientes, les prescriptions étaient hors délai (prescriptions > 3 jours post test de grossesse), incluant 8 prescriptions de médecins « primo prescripteurs ». De plus, 38 patientes ont eu une prescription avant la date effective du test de grossesse. Pour 54 patientes, des données concernant le délai étaient manquantes. Concernant les délivrances, pour 13 patientes, le délai n'était pas respecté (dispensation plus de 7 jours après la prescription), 6 correspondaient à des pharmaciens « primo - délivrants », 4 patientes ont eu au moins une délivrance avant la date de prescription et pour 56 patientes des données concernant le délai étaient manquantes. Sur la période étudiée, le thalidomide a été prescrit dans 71,32% pour un myélome multiple en 1^{ère} ligne. Les indications de la RTU représentent 11,55% des prescriptions. Les « autres » indications correspondent à 17,12% (542/3 166) des prescriptions; il s'agit essentiellement du Myélome Multiple (MM) réfractaire ou en rechute (259/542), du prurigo nodulaire (49/542), de l'anémie dans la splénomégalie myéloïde (41/542) et de l'érythème polymorphe (25/542). Ce sont les anciennes indications de l'article 56. L'indication la plus fréquente en pédiatrie est l'aphtose sévère et représente 30,30% des indications suivies des formes cutanées du lupus (12,12%), de la polyarthrite juvénile (12,12%), de l'épendymome (12,12%) et du médulloblastome (12,12%).

- Données de pharmacovigilance

Au total sur la période, en France, 142 patients ont présenté 189 effets indésirables (EI) (142 graves, 47 non graves). Les effets indésirables fréquemment rencontrés impliquaient les SOC (System Organ Class) suivants :

- Affections du système nerveux (29,1%), notamment les neuropathies (38/55 cas)
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (13,8%) dont embolie pulmonaire dans la moitié des cas
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané (12,2%)

- Affections vasculaires (7,4%) avec en majorité des thromboses veineuses-
- Les événements thrombo-emboliques (ETE), répartis dans plusieurs SOC, constituent 10 % des EI.

Dix cas de cancers secondaires ont été notifiés dont 4 cas d'hémopathies malignes (3 cas de leucémies aiguës myéloïdes, 1 cas de lymphome lymphoblastique T) et 6 cas de tumeurs solides/cutanées.

Sur 142 cas, 31 (24 graves, 7 non graves) concernent des prescriptions hors AMM et hors MM (soit 54 EIs), le SOC « affections du système nerveux » est le plus représenté (18 EI). Six EI concernent les événements thromboemboliques. Deux patientes ont présenté une hémopathie maligne : lymphome lymphoblastique T chez une fille de 15 ans traitée pour prurigo, leucémie aiguë myéloblastique (LAM) chez une femme de 25 ans traitée pour aphotose.

Les LAM et syndromes myélodysplasiques font partie des risques importants identifiés et figurent dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

Une lettre aux prescripteurs avait été adressée en avril 2013 les informant de ce risque suite aux résultats d'un essai clinique dans le MM. Ce risque est suivi au niveau européen. Un suivi à plus long terme est indispensable notamment dans les indications non oncologiques. Une lettre d'information avait été adressée également aux investigateurs des essais cliniques leur demandant un suivi à plus long terme des patients ainsi que la déclaration de tout cas de cancer ; les autres hémopathies malignes et les tumeurs solides font parties des risques importants potentiels.

Un cas de grossesse extra-utérine a été observé chez une patiente déclarée abstinente et informée du risque tératogène. Une salpingectomie a été réalisée chez cette patiente et le traitement a ensuite été repris avec une contraception par implant.

Les données cumulées (jusqu'au 09 octobre 2016) décrivent un total de 82 cas d'exposition durant la grossesse au niveau mondial, dont 14 en France :

- deux cas après l'AMM : 1 chez une femme traitée (cas décrit ci-dessus) et 1 chez la femme d'un patient traité (décrite dans le dernier bilan). Dans les 2 cas, les patients étaient traités pour un MM.
- douze cas lors de la période de l'ATU (décrits lors des bilans précédents).

Concernant la RTU, le bilan à 18 mois permet de constater que le nombre de patients inclus (n=26) est nettement inférieur à celui attendu (n=202) selon l'observatoire des prescriptions et ce malgré les courriers itératifs de la firme. Les 10 effets indésirables provenant de 6 notifications sont tous attendus. Au total, concernant les effets indésirables d'intérêt (risque tératogène, événements thrombo-emboliques, neuropathie, bradycardie et syncope, cancers secondaires et utilisation hors AMM), leur taux de notification est stable en France et au niveau mondial.

4-Conclusions et propositions du rapporteur

Ce suivi n'apporte pas de signal nouveau et ne demande pas de modifications de l'information dans le RCP.

Cependant, il apparaît nécessaire de sensibiliser à nouveau les prescripteurs et les pharmaciens sur l'intérêt du respect du programme de prévention des grossesses.

Concernant le risque de survenue de cancer secondaire, un suivi à long terme est indispensable notamment chez les patients traités en dehors d'une indication oncologique, en l'absence d'études épidémiologiques dans cette population. Une sensibilisation des prescripteurs en ce sens paraît souhaitable.

Enfin, on note un faible nombre d'inclusions dans la RTU malgré les relances itératives mises en place par la firme.

Le rapporteur propose la clôture de ce suivi national de pharmacovigilance mais précise qu'il semble important de maintenir la poursuite de la surveillance du thalidomide dans le cadre de la pharmacovigilance classique basée sur la notification spontanée. Il paraît également important de poursuivre l'observatoire des prescriptions ainsi que le suivi de la RTU afin de s'assurer du respect du Plan de Prévention des grossesses (PPG) et d'identifier les indications et la population traitée.

5-Discussion et conclusions du Comité technique de pharmacovigilance

Suite à la présentation des résultats du suivi national de pharmacovigilance de thalidomide par le CRPV, ainsi que des dernières données du PSUR par la Direction Produit (DP), le CTPV a confirmé la proposition du CRPV rapporteur visant à clôturer ce suivi national de pharmacovigilance, au vu de l'absence de nouveau signal de pharmacovigilance suite à ce 3^{ème} passage en CTPV.

La discussion a également porté sur les efforts de documentation des cas par le titulaire dans le cadre de l'observatoire national des prescriptions. Il a été confirmé que le suivi de pharmacovigilance, et notamment du risque tératogène et de l'application du PPG, était assuré par la pharmacovigilance de routine, l'observatoire national des prescriptions, le suivi de la RTU, le PPG, la soumission des PSUR

annuels pour lesquels la France est rapporteur au Comité Européen de Pharmacovigilance PRAC, ainsi que la détection automatisée des signaux et les cas marquants. Le faible taux d'inclusion dans le registre de la RTU a également été discuté. Au vu des données des deux derniers PSUR, la nécessité de sensibiliser à nouveau les prescripteurs en Europe concernant le PPG et le risque tératogène, tant dans l'AMM que hors AMM, fera l'objet d'une discussion au PRAC de mai 2017.

Suite à la présentation des résultats du suivi national de pharmacovigilance du thalidomide, le CTPV a voté à l'unanimité:

- l'arrêt du suivi national de pharmacovigilance pour le thalidomide (la clôture de ce suivi national de pharmacovigilance n'empêche pas la poursuite de la surveillance de ce médicament dans le cadre de la pharmacovigilance classique basée sur la notification spontanée) ;
- le maintien de l'observatoire national des prescriptions pour thalidomide ;
- le maintien du suivi de la RTU ;
- suite aux discussions au prochain PRAC concernant le PSUR, et plus précisément le risque tératogène et l'implémentation du PPG en Europe, une communication, européenne ou nationale, sera envisagée.