

Direction de la surveillance  
Pôle pilotage  
Personne en charge : B. Jacquot

### Comité scientifique permanent surveillance et pharmacovigilance Formation restreinte EXPERTISE du 19 novembre 2019

#### Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>	
1.1	Adoption de l'ordre du jour de la séance	Pour adoption
1.2	Point sur les déclarations d'intérêts (DPI) et les situations de conflits d'intérêts	Pour information
<b>2.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances</b>	
2.1	Enquête nationale de PV relative aux progestatifs et au risque de méningiome	Pour discussion
2.2	Suivi national de PV des dérivés ergotés utilisés dans l'inhibition de la lactation	Pour discussion
2.3	Suivi national de PV des spécialités à base d'infliximab	Pour discussion
2.4	Enquête nationale de PV des vaccins tétravalents antigrippaux	Pour discussion
2.5	Suivi national de PV de la spécialité DEFITELIO (défibrotide)	Pour discussion
2.6	Suivi national de PV de la spécialité IMBRUVICA (ibrutinib)	Pour discussion
<b>3.</b>	<b>Points divers</b>	

## Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
<b>Membres</b>			
Christine LE BELLER	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thierry TRENQUE	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laurence LAGARCE	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Samy BABAI	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ghada MIREMONT-SALAME	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Experts</b>			
Michel GERSON	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Michèle PIERSON-CANNAKE	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Représentants d'utilisateurs</b>			
Didier LAMBERT	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gérard PELE	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Associations et collectif invités</b>			
Stéphanie CHEZEAUX	Association ENDOFRANCE	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Leslie COTTREEL	Collectif facebook Méningiomes sous Androcur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Georges-Alexandre IMBERT	Association AAVAM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Corinne JAUDEL	Association AAVAM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eric SILVA	Association AMAVEA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>ANSM</b>			
<b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>			
Pascal EMPEREUR-BISSONNET	Directeur adjoint	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle pilotage</b>			
Baptiste JACQUOT	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christine LAGUIDE	Attachée pilotage réseau	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle sécurisation</b>			
Claire FERARD	Cheffe de pôle / Modérateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mouna ABANE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Annabelle PAGE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Véronique TONNAY	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle gestion du signal</b>			
Irène BIDAULT	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION DE LA COMMUNICATION</b>			
<b>Pôle communication institutionnelle et information des publics</b>			
Axelle DE FRANSSU	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, TRANSPLANTATION, NEPHROLOGIE, DES PRODUITS DE THERAPIE CELLULAIRE, TISSUS ET PRODUITS SANGUINS LABILES</b>			
<b>Pôle hématologie et néphrologie</b>			
Peggy CHOCARNE	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Laura ANDREOLI	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Matthieu LATOUCHE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Violaine VERMILLARD	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, RHUMATOLOGIE, STOMATOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, UROLOGIE, GYNECOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, ALLERGOLOGIE</b>			
<b>Pôle endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie</b>			
Isabelle YOLDJIAN	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tiphaine VAILLANT	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pauline DAYANI	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle cardiovasculaire, thrombose, métabolisme, rhumatologie, stomatologie</b>			
Solène VILLANOVA	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION DES VACCINS, DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROENTEROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, DE THERAPIE GENIQUE ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES</b>			
<b>Pôle vaccins, antibiotiques, antifongiques et antiparasitaires</b>			
Isabelle PARENT	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cécile CHOQUET	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alexis JACQUET	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cécilia LE PAGE	Apprentie évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle hépato-gastro-entérologie, dermatologie, maladies métaboliques rares, solutés de perfusion, nutrition parentérale et antidotes</b>			
Stéphanie HUEBER	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 1. Introduction

### 1.1. Adoption de l'ordre du jour de la séance

L'ordre du jour a été adopté à l'unanimité.

### 1.2. Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

Le modérateur, après avoir vérifié que les membres n'ont pas de nouveaux liens à déclarer et que les DPI sont à jour, signale les situations de conflit d'intérêts suivantes concernant :

- les dossiers 2.1 (Enquête nationale de PV relative aux progestatifs et au risque de méningiome) et 2.6 (Suivi national de PV de la spécialité IMBRUVICA ibrutinib) : Gérard Pelé, *pour l'association dont il est administrateur, subventions de 4500 euros reçus du laboratoire JANSSEN en 2017 et 2000 euros reçus du laboratoire Merck Sharp & Dhome en 2018*
- le dossier 2.1 (Enquête nationale de PV relative aux progestatifs et au risque de méningiome) et 2.3 (Suivi national de PV des spécialités à base d'infliximab) : Michel Gerson, *Rédaction d'article soutenu financièrement par Mylan*

Lien(s) identifié(s)					
Dossier	Nom Prénom	Type de lien	Niveau de lien	Période	Si lien niveau 2
2.1 (Progestatifs)	Gérard Pelé	Direction d'activité qui a bénéficié d'un financement par Janssen	1	2017	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
2.1 (Progestatifs)	Gérard Pelé	Direction d'activité qui a bénéficié d'un financement par Merck Sharp and Dhome	1	2018	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
2.1 (Progestatifs)	Michel Gerson	Rédaction d'article soutenu financièrement par Mylan	1	05/2017	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
2.3 (Infliximab)	Michel Gerson	Rédaction d'article soutenu financièrement par Mylan	1	05/2017	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
2.6 (Ibrutinib)	Gérard Pelé	Direction d'activité qui a bénéficié d'un financement par Janssen	1	2017	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

## Dossiers

### Enquête nationale de PV relative aux progestatifs et au risque de méningiome

Direction produit concernée	Direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, urologie, gynécologie, pneumologie, orl, allergologie
CRPV ou expert en charge	CRPV de Strasbourg
Traitement des DPI	Lien d'intérêt de niveau 1 pour Michel Gerson et Gérard Pelé. Le lien de type 1 permet une participation sans restriction

### Présentation du dossier

#### Introduction

	Médicaments inclus dans l'enquête
<b>DCI (Nom commercial)</b>	NOMEGESTROL (Lutenyl® et génériques) CHLORMADINONE (Luteran® et génériques) LEVONORGESTREL seul (Mirena®, Microval®) et associé à L'ETHINYLESTRADIOL (Minidril®, Daily®, Trinordiol®, Adepal® Microval® et génériques) PROGESTERONE (Estima®, Progestan®, Progestogel®, Utrogestan® et génériques) DYDROGESTERONE (Duphaston®, Climaston®) ETONOGESTREL (Nexplanon®, Nuvaring®) MEDROGESTONE (Colprone®) PROMEGESTONE (Surgestone®) DESOGESTREL (Optimizette®) + gestodène (Minulet®) et génériques) NORETHISTERONE (Activelle®) TIBOLONE (Livial®) LYNESRENOL MEDROXYPROGESTERONE
<b>DCI</b>	<b>Nomegestrol</b> <b>Chlormadinone</b> <b>Levonorgestrel +/- ethinylestradiol</b> <b>Progesterone</b> <b>Dydrogesterone</b> <b>Etonogestrel</b> <b>Medrogestone</b> <b>Promegestone</b> <b>Desogestrel +/- ethinylestradiol</b> <b>Norethisterone</b> <b>Tibolone</b> <b>Lynesrenol</b> <b>Medroxyprogesterone</b>
<b>Classe ATC</b>	G03A, G03D, G03F
<b>Forme pharmaceutique et dosage</b>	Comprimés, dispositifs intra-utérins, implant, système de diffusion vaginale
<b>Classe pharmacologique</b>	Progestatifs

<b>Indication(s)</b>	Indications variées selon produits : troubles gynécologiques (endométriose ou fibromes), contraception ou le traitement hormonal substitutif de la ménopause
<b>Condition de prescription et de délivrance (France)</b>	Liste I
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Nationales et procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée
<b>Titulaire d'AMM / Exploitant</b>	ARROW – BAYER – BESINS – BIOGARAN – CCD – CRISTERS – EFFIK – EG LABO – GEDEON RICHTER – GENEVRIER – HRA PHARMA – IPRAD – JANSSEN – MAJORELLE – MEDIPHA – MERCK – MSD – MYLAN – NOVARTIS SANDOZ – PFIZER – PIERRE FABRE – SANOFI – SERB – TEVA – THERAMEX - ZENTIVA
<b>Date d'obtention de l'AMM – date de commercialisation</b>	Nomégestrol (18/11/1983 - 19/09/1985) Chlormadinone (18/11/1974 - 19/01/1965) Lévonorgestrel +/- éthinyloestradiol (Mirena 21/07/1995 - 19/10/1997). Pour les autres spécialités en combinaison (28/05/1985) Progestérone (15/01/1980- 19/09/1980) Dydrogesterone (06/08/1979) Etonogestrel (25/05/1999) Medrogestone (04/06/1996 - 19/01/1972) Promégestone (31/07/1981- 19/01/1983) Desogestrel +/- éthinyloestradiol (18/05/1982- 19/03/1984) Norethisterone (selon la spécialité concernée) Tibolone (19/05/2000 - 17/07/2000)

## Généralités

Les méningiomes représentent environ un tiers des tumeurs du système nerveux central. L'incidence annuelle globale varie de 1.28 /100 000 à 7.8 /100 000 selon les registres. Il existe une nette prédominance féminine (60-75% des patients) qui tend à s'atténuer à la ménopause. La moyenne d'âge est de 61 ans dans la population générale, la médiane est de 52 ans (après exclusion des enfants et des personnes âgées). L'incidence augmente avec l'âge avec un maximum de 22.2/100 000 entre 75 et 89 ans.

Les facteurs de risque établis de méningiomes sont l'âge, le sexe (féminin), les antécédents de méningiomes, la radiothérapie cérébrale antérieure et la neurofibromatose de type 2.

Les méningiomes sont classés selon 3 grades. La fréquence de chacun des grades est de 92% pour le grade I, 6% pour le grade II et 2% pour le grade III. Les méningiomes de grade I sont considérés comme bénins. Cependant, depuis la modification de la classification OMS de 2016, l'attribution d'un grade à un type de méningiome ne présage pas toujours du pronostic et de l'évolution de la tumeur.

Les progestatifs concernés par cette enquête ont des indications variées. Certains sont utilisés dans des troubles gynécologiques (endométriose ou fibromes), d'autres sont essentiellement indiqués dans la contraception ou le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS). D'après les données d'exposition issues des bases de données de remboursement de l'Assurance Maladie en 2017, l'exposition à l'acétate de chlormadinone et à l'acétate de nomégestrol est respectivement de 290 000 patientes et 240 000 patientes environ (estimation faite sur la base d'une boîte délivrée au moins une fois dans l'année). Pour les DIU au lévonorgestrel, on estime qu'environ 370 000 DIU ont été posés en 2018 (source OpenMedic 2018). Pour rappel, d'après les données de remboursement de l'Assurance Maladie (source OpenMedic 2017), l'exposition des femmes à l'acétate de cyprotérone en 2017 était d'environ 90 000 et est donc bien inférieure à celle de l'acétate de chlormadinone ou de l'acétate de nomégestrol.

Pour les autres progestatifs (progestérone, dydrogesterone, etc.), l'exposition est plus difficile à établir car les indications et les posologies sont très variables (ex, progestérone : troubles du cycle, menaces de fausses couches).

## Contexte et objectifs

Le risque de méningiome associé à la prise d'acétate de cyprotérone (ACP) à fortes doses, un progestatif, a été mis en évidence en 2008 et largement décrit dans diverses publications scientifiques depuis cette date. Récemment en 2018, les premiers résultats d'une étude épidémiologique montraient que le risque était « dose-cumulative dépendant » et que l'utilisation de l'ACP hors AMM était importante. En juin 2019, les résultats de l'enquête de pharmacovigilance concernant le risque de méningiome sous ACP ont été présentés en comité technique de pharmacovigilance et étaient complémentaires et cohérents avec les résultats de l'étude CNAM.

Par ailleurs, des cas de méningiomes avec d'autres progestatifs, notamment avec le Lutenyl® (acétate de nomégestrol=NMG) et le Luteran® (acétate de chlormadinone=ACM) ont également été rapportés de façon croissante depuis 2015 avec une forte hausse depuis septembre 2018. L'ouverture d'une enquête de PV portant sur l'ensemble des progestatifs hors ACP et le risque de méningiome a été décidée en octobre 2018 puisqu'un effet de classe des progestatifs dans la survenue de méningiomes est suspecté.

Cette enquête de PV s'inscrit dans la continuité des études descriptives des cas de méningiomes sous progestatifs issus de la BNPV présentée en 2014 ainsi que celle présentée en juin 2019. La première étude de 2014 avait noté que la majorité des cas de méningiomes notifiés jusqu'à cette date concernait essentiellement l'ACP ; seuls 2 cas de méningiomes sous Lutenyl® (NMG), 1 cas sous Surgestone® (promégestone) et 1 cas Adepal® (lévonorgestrel et éthinylestradiol) étaient relevés dans cette enquête en 2014.

Parallèlement aux informations concernant l'ACP, un point d'information a été diffusé sur le site de l'ANSM en février 2019 concernant spécifiquement le risque de méningiome sous ACM et NMG à doses thérapeutiques ainsi que des recommandations ; une lettre destinée aux professionnels de santé a également été adressée.

Les objectifs de cette enquête de PV sont de :

- Caractériser le risque connu de méningiome avec l'acétate de nomégestrol (NMG) et l'acétate de chlormadinone (ACM)
- Confirmer ou infirmer le signal de méningiome avec les macroprogestatifs

Un effet de classe est suspecté. L'enquête a été secondairement étendue à tous les progestatifs.

## Méthodes

La base nationale de pharmacovigilance (BNPV) a été interrogée sur les critères suivants :

- Substances : ATC G03A, G03D, G03F "Progestatifs" ; tibolone et danazol
- Effets : Preferred terms contenant le terme « méningiome » et narratif contenant méningiome également
- période : de 1985 au 31 Juillet 2019 pour NMG et ACM et de 1985 au 30 avril 2019 pour l'ensemble des autres progestatifs.

Les cas laboratoires ont été demandés pour les substances suivantes :

- Acétate de chlormadinone
- Acétate de chlormadinone + éthinylestradiol
- Acétate de nomégestrol
- Acétate de nomégestrol + estradiol hémihydraté
- Progestérone
- Promégestone
- Etonorgestrel
- Lévonorgestrel
- Lévonorgestrel + éthinylestradiol
- Désogestrel
- Danazol
- Norgestrel + éthinylestradiol

Différents paramètres ont été étudiés comme les dates de notification, le délai de survenue, l'âge des patientes, les doses et durées de traitement, le nombre de tumeurs, leurs localisations, leurs grades,

l'évolution des cas et si une chirurgie a été nécessaire (voir rapport pour le détail de tous les paramètres étudiés).

## Résultats

L'interrogation de la BNPV a permis de retenir 221 cas majoritairement sous NMG (108 cas, 50%) ou ACM (82 cas, 38%). Parmi les cas analysés, une partie rapportait l'utilisation successive d'un ou plusieurs progestatif(s), en particulier l'ACP. Un total de 21 notifications a été rapporté avec l'utilisation du lévonorgestrel (LNG) dont 12 cas avec le dispositif intra-utérin (Mirena®).

La plupart des cas ont été déclarés à partir de 2018 (90%) même si parfois le diagnostic de méningiome avait été établi plusieurs années auparavant (ex, 2001). Un tiers des déclarations pour NMG et ACM a été fait par les patientes, la plupart ayant été confirmées médicalement.

### Déclarations sous ACM et NMG :

Les patientes étaient âgées en moyenne de 49 ans pour NMG et 48 ans pour ACM. L'âge moyen était inférieur pour les déclarations sous LNG (43 ans). Ces moyennes sont toutes inférieures à l'âge moyen de diagnostic du méningiome (rappel, 61 ans environ). La durée moyenne de traitement était respectivement de 12,4 ans et 11,5 ans sous ACM et NMG (seuls).

L'indication était renseignée dans la majorité des cas (90%) et on relève un usage hors AMM important pour le NMG (60%) alors que celui de l'ACM est plus faible (43%). L'usage hors AMM le plus fréquent pour l'ACM et le NMG est la contraception. La différence de taux d'usage hors AMM entre les deux spécialités s'explique probablement par le fait que le NMG n'a pas d'indication dans l'endométriose alors que l'ACM est indiqué dans l'endométriose (depuis 2011 pour le dosage à 10 mg et depuis l'AMM pour le 5 mg).

Un seul cas avec facteur de risque est rapporté (antécédent personnel de méningiome).

Les méningiomes sont asymptomatiques dans respectivement 22% (18 cas) et 12% (13 cas) des déclarations sous ACM et NMG. Lorsqu'ils sont asymptomatiques, les méningiomes sont très rarement opérés.

A l'inverse, respectivement 64% (52 cas) et 78% (84 cas) des méningiomes sous ACM et NMG sont symptomatiques et dans environ 50% de ces cas, une intervention chirurgicale a eu lieu. Les signes cliniques les plus fréquemment rapportés sont : céphalées, migraines, troubles visuels. L'information sur la présence de signes cliniques n'est pas disponible dans environ 10% des cas.

Concernant le nombre de tumeurs rapporté dans les déclarations sous NMG ou ACM, la majorité des tumeurs sont uniques avec une répartition d'environ 70% de tumeurs uniques vs 30% de tumeurs multiples. La dose cumulée moyenne est plus importante pour les cas de tumeurs multiples que pour les cas de tumeurs uniques. Cependant, cette relation semble plus prononcée pour l'ACM que pour le NMG, car la différence entre les doses cumulées moyennes reçues par les patientes ayant déclaré un méningiome unique et celles ayant eu un méningiome multiple est plus importante pour l'ACM que pour le NMG.

Lorsqu'elle est précisée, la localisation des méningiomes sous NMG ou ACM est prépondérante au niveau de la base du crâne (40%) et de la convexité cérébrale (40%) aussi bien pour le NMG que pour l'ACM.

Dans environ 35% des cas pour NMG et 41,2 % pour l'ACM (seuls), le traitement est arrêté au moment du diagnostic de méningiome et dans environ 27% des cas le traitement a été arrêté à une date ultérieure après le diagnostic pour les 2 molécules. Ceci traduit le fait que les professionnels de santé n'imputaient pas le rôle de l'ACM ou de NMG dans la survenue de méningiomes. A ce stade, le recul n'est pas encore suffisant pour savoir si depuis 2018, date à laquelle les RCP et notices ont été mis à jour avec ce risque, le traitement est arrêté dès le diagnostic.

Il n'y avait pas suffisamment de cas permettant de déterminer une fenêtre de temps à partir de laquelle le risque de méningiome diminuerait après arrêt, aussi bien pour le NMG que pour l'ACM

Un traitement chirurgical a été réalisé dans 50% des cas sous NMG ou ACM. La plupart des cas ayant été notifiés en 2018 et 2019, le recul n'est pas encore suffisant pour observer une évolution du taux de



prise en charge chirurgicale. Pour les cas non opérés, le taux de stabilisation des tumeurs est d'environ 25% et de 20% à l'arrêt de l'ACM et du NMG.

### **Déclarations sous Lévonorgestrel seul ou en association**

Au total, 21 cas ont été déclarés dont 12 concernaient le dispositif intra utérin au lévonorgestrel (Mirena®). Dans 90% des cas, l'indication rapportée était la contraception. L'âge moyen des femmes était de 43 ans, et est inférieur à celui observé avec les deux progestatifs précédents, notamment parce que les indications sont différentes. La durée d'exposition était également plus courte qu'avec NMG ou ACM.

Concernant la localisation des méningiomes, elle est préférentiellement sur la base du crâne et en convexité, comme pour NMG et ACM. Environ 43% des femmes ont subi une chirurgie du méningiome.

Pour les cas de méningiomes rapportés sous d'autres progestatifs (pilules contraceptives, traitement hormonal de la ménopause), ils sont peu nombreux (25 cas) et associent souvent plusieurs progestatifs successivement ce qui ne permet pas d'évaluer l'imputabilité des molécules.

### **Conclusions du rapporteur**

Le rapporteur propose de :

- Poursuivre la surveillance des cas de méningiome sous progestatifs hors ACP, dans le cadre de la pharmacovigilance classique basée sur la notification spontanée. Ces modalités pourront être discutées en fonction des résultats de l'étude de la CNAM prévue.
- Renforcer l'information auprès des professionnels de santé et des patientes (avec la prise en compte des AMM, des contre-indications, etc.)
- 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.
- Mener des études concernant un séquençage ciblé afin de rechercher un profil mutationnel des méningiomes en relation avec l'exposition aux progestatifs.
- Discuter de manière globale et pluridisciplinaire de l'attitude à adopter concernant l'administration de progestatifs à faibles doses chez une patiente présentant un méningiome, opéré ou non.

### **Discussion du CSP en présence des associations de patients**

Les actions entreprises pour l'acétate de cyprotérone ont été rappelées, avec l'envoi d'un courrier pour les prescripteurs et les patient(e)s ayant été traités dans les deux années précédentes. Ce recul de 2 ans a été discuté par les associations de patients présentes car il est considéré comme très court alors que les méningiomes sous progestatifs et particulièrement sous ACP apparaissent après plusieurs années de traitement. Cependant, la loi ne permet à la Caisse Nationale d'Assurance Maladie qu'un recul de 2 ans maximum sur les données de remboursement nominatives, pour des raisons de protection des données personnelles. En effet, l'envoi de courrier par la CNAM directement aux patients constitue une exception au secret médical. L'ANSM ainsi que la CNAM sont en lien avec les autorités afin que ce délai de 2 ans soit prolongé.

Certaines associations de patients ont critiqué l'apport limité de la pharmacovigilance dans ce type de dossiers. Elle ne permet pas de comparer le nombre de cas observés dans la population générale et la population traitée. De plus, elle n'est basée que sur de la déclaration spontanée et souffre d'une sous notification alors que la déclaration des effets indésirables est normalement une obligation de la part des professionnels de santé (code de la santé publique). Ainsi il a été souligné la difficulté à estimer précisément le nombre de cas de méningiomes liés à la prise d'ACP à partir des notifications de pharmacovigilance. L'étude CNAM publiée en juillet, retrouvait 500 cas de méningiomes opérés entre 2007 et 2015. Cette estimation est précise pour la part de méningiomes opérés car elle se base sur les données de santé saisies dans le PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information).

Par contre, cette étude de pharmaco-épidémiologie ne permet pas d'estimer le nombre de cas non opérés et seulement suivis par imagerie. L'ANSM a insisté sur la complémentarité de la pharmacovigilance et de la pharmaco-épidémiologie pour estimer le nombre de cas.

Concernant les résultats de l'enquête de pharmacovigilance sur les progestatifs, il a été rappelé que l'ACM et le NMG étaient utilisées pour le traitement de l'endométriose (respectivement dans le cadre et hors AMM). La prise en charge thérapeutique de cette pathologie gynécologique est parfois compliquée. L'ANSM se rapprochera des associations de patientes concernées par l'endométriose pour la diffusion de recommandations de suivi en cas de traitement prolongé notamment pour les méningiomes.

Le projet d'une étude clinique à l'échelle nationale a été évoqué pour collecter de façon prospective et rétrospective les données d'imagerie des services de neurochirurgies qui suivent les patientes (opérées ou non) pour un méningiome. Ces données seraient alors revues au sein d'un centre de référence afin d'avoir une évaluation uniformisée. Cependant, ce projet, initialement proposé par le Pr S. Froelich se heurte à des difficultés administratives, notamment concernant la protection des données des patients.

Les associations de patients ont soulevé la nécessité de réaliser une étude mesurant l'impact des communications et mesures mises en place pour l'ACP. Cette étude pourrait mesurer la consommation de soins, le recours aux IRM, les invalidités constatées, les demandes d'ALD et arrêts maladie. Cette demande sera transmise au GIS EPI-PHARE qui effectue classiquement ce type d'études.

Les grossesses consécutives au diagnostic d'un méningiome sous ACP ou autre progestatif ont été discutées. Selon le type de chirurgie éventuellement réalisée sur le méningiome (exérèse complète, partielle, etc.), la grossesse est plus ou moins à risque. Cet aspect a été discuté lors du CST du mois d'octobre 2019 et le compte rendu est en ligne sur le site de l'ANSM. L'enquête de pharmacovigilance sur les progestatifs n'a pas relevé de signal particulier sur les grossesses consécutives à un traitement par ACM ou NMG.

Un membre du CSP s'interroge sur le devenir des enfants qui auraient été mis au monde par de femmes ayant utilisé ces médicaments. Ce membre demande s'il serait pertinent de faire un suivi des enfants exposés durant la grossesse.

## Conclusions du CSP

Question posée	Poursuite de l'enquête nationale de pharmacovigilance	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants		11
Nombre d'avis favorables		11
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0

Question posée	Renforcer l'information du produit	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants		11
Nombre d'avis favorables		11
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0

Question posée	Demande d'étude(s)	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants		11
Nombre d'avis favorables		11
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0

## Conclusions

L'enquête de pharmacovigilance est poursuivie pour une durée d'un an avec présentation de ses résultats en fin d'année 2020.

## Références documentaires

Rapport du CRPV

## Suivi national de PV des dérivés ergotés utilisés dans l'inhibition de la lactation

Direction produit concernée	Direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, urologie, gynécologie, pneumologie, orl, allergologie
CRPV ou expert en charge	CRPV de Lyon
Traitement des DPI	Pas de lien d'intérêt

## Présentation du dossier

### Introduction

Nom commercial	CABERGOLINE SANDOZ® 0,5 mg, comprimé	DOSTINEX 0,5 mg®, comprimé	CABERGOLINE TEVA 0,5® mg, comprimé	AROLAC 0.2mg®, comprimé sécable
DCI	cabergoline	cabergoline	cabergoline	lisuride
Excipient(s) à effet notoire	lactose	lactose	lactose	lactose
Forme pharmaceutique, dosage	Comprimé sécable à 0,5 mg	Comprimé à 0,5 mg	Comprimé à 0,5 mg	Comprimé sécable à 0.2 mg
Classe pharmacologique	Inhibiteurs de la prolactine Code ATC : G02CB03	Inhibiteurs de la prolactine Code ATC : G02CB03	Inhibiteurs de la prolactine Code ATC : G02CB03	Inhibiteurs de la prolactine, agoniste dopaminergique Code ATC : G02CB02
Indication(s)	<b>Inhibition de la lactation due à des causes médicales</b> Troubles hyperprolactinémiques Adénome hypophysaire sécrétant de la prolactine Hyperprolactinémie idiopathique. Le traitement doit être instauré par un spécialiste ou après consultation d'un spécialiste	Hyperprolactinémie idiopathique Hyperprolactinémie liée à la présence d'un microadénome ou d'un macroadénome hypophysaire, et leurs manifestations cliniques: -chez la femme: galactorrhée, oligo- ou aménorrhée, infertilité; -chez l'homme: gynécomastie, impuissance	<b>Inhibition/suppression de la lactation due à des causes médicales.</b> Troubles hyperprolactinémiques. Hyperprolactinémie liée à un adénome hypophysaire. Hyperprolactinémie idiopathique. Le traitement doit être instauré par un spécialiste ou après consultation d'un spécialiste.	<b>Prévention ou inhibition de la lactation physiologique en post-partum pour raison médicale.</b> Le lisuride n'est pas recommandé pour l'inhibition de la lactation en routine ni pour le soulagement de la douleur en post-partum ou de l'engorgement mammaire. Conséquences cliniques de l'hyperprolactinémie confirmée biologiquement Chez la femme : - troubles sévères du cycle menstruel (avec ou sans galactorrhée), - stérilité, - galactorrhée;

				Chez l'homme: - gynécomastie et impuissance.
<b>Posologie dans l'inhibition de la lactation</b>	1 mg en une seule prise dans les premières 24h post-partum.	Non applicable	1 mg en une seule prise dans les premières 24h post-partum.	Premier jour de traitement : 1 comprimé le soir. Deuxième jour de traitement : un comprimé midi et soir. On pourra mettre fin au traitement 4 jours après l'arrêt de la sécrétion lactée.
<b>Condition de prescription et de délivrance (France)</b>	Liste I	Liste I	Liste I	Liste I
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Procédure décentralisée	Procédure nationale	Procédure décentralisée	Procédure nationale
<b>PSUR européen (DLP)</b>	Prochaine DLP : 12/03/2022 périodicité des PSUR = 3 ans			
<b>Titulaire d'AMM/Exploitant</b>	Sandoz	Pfizer Holding France	Teva Santé	Laboratoire du Tensionorme
<b>Date d'obtention de l'AMM</b>	20/02/2013	13/03/1996	05/06/2008	25/07/1990
<b>Date de commercialisation en France</b>	flacon de 8 comprimés (du 10/12/2013 au 11/10/2016) flacon de 2 comprimés (du 27/06/2014 au 08/06/2017)	01/12/1998 : flacon de 8 comprimés	06/03/2009 : flacon de 8 comprimés	19/09/1994 Flacon de 20 comprimés
<b>Pays commercialisant la (les) spécialité(s)</b>	6 (Allemagne, France, Suède, Danemark, Italie, Pays-Bas) avec indication inhibition de la lactation	86 pays (en mars 2015) sans que l'indication soit précisée	22 pays (en mars 2015) sans que l'indication soit précisée	France
<b>SMR ASMR</b>	Important (1) V			Important (2) Non disponible

## Contexte et objectifs

Deux enquêtes de pharmacovigilance (PV) sur la bromocriptine utilisée dans l'inhibition de la lactation, réalisées en 1994 et 2011, ont montré la survenue d'effets indésirables graves (EIG), majoritairement cardiovasculaires et neuropsychiatriques. En 2015, l'agence européenne du médicament (EMA) concluait que le rapport bénéfice/risque de la bromocriptine restait favorable, sous réserve d'une restriction d'indication et d'un renforcement des contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi. Le recours au lisuride et à la cabergoline était à l'époque privilégié.

Suite à un EIG cardiovasculaire survenu chez une patiente traitée par lisuride dans cette indication, un suivi national de PV des dérivés ergotés utilisés dans l'inhibition de la lactation a débuté le 18/05/2015. Ce suivi de PV, présenté en janvier 2017, montrait une diminution drastique du recours à la bromocriptine, l'absence de report massif sur la cabergoline et le lisuride et l'émergence d'EIG vasculaires avec ces deux molécules, notamment chez des patients présentant des facteurs de risque vasculaires. Il avait alors été proposé pour la cabergoline et le lisuride : une information des prescripteurs sur leur profil de tolérance, la poursuite du suivi de PV et une harmonisation des Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) de ces spécialités.

Le rapport présenté a pour objectif d'analyser les EIG cardiovasculaires et neuropsychiatriques rapportés avec le lisuride et la cabergoline et d'évaluer si des mésusages, notamment le non-respect des mises en garde et/ou contre-indications relatives aux facteurs de risque cardiovasculaires, persistent et conduisent à la survenue d'EIG.

## Méthodes

Sur la période du 01/12/2016 au 30/09/2019, ont été effectuées :

- une analyse des chiffres de vente des spécialités à base de cabergoline et de lisuride ;
- une analyse des signalements de PV reçus par les CRPV et par les laboratoires commercialisant la cabergoline et le lisuride ;
- une analyse de la littérature.

## Résultats

Pour la cabergoline, on constate une stabilité des ventes sur la période.

Quatorze signalements ont été retenus (6 graves), dont 11 cas d'erreurs médicamenteuses : 7 sans effet indésirable (EI) et 4 avec EIG : une pneumopathie organisée après une erreur de durée de traitement et 3 cas de surdosage avec nausées, malaise, vertige, hypotension. Les 2 autres EIG étaient un accident vasculaire cérébral ischémique (la patiente présentait plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires) et une éruption cutanée. Parmi ces 14 signalements, 3 femmes étaient traitées pour une raison médicale clairement définie. Pour le lisuride, on constate une baisse importante des ventes. Aucun EIG n'a été signalé.

## Conclusions du rapporteur

Ce suivi de PV montre :

- une baisse importante des ventes de lisuride et une stabilité des ventes de cabergoline ;
- la persistance de rares EI cardiovasculaires avec la cabergoline chez des patients à risque ;
- La survenue d'erreurs médicamenteuses avec la cabergoline, en lien avec un conditionnement non adapté dans cette indication pouvant conduire à des EIG ;
- des prescriptions pour des indications non justifiées (hors raisons médicales).

Sur la base de ces données, le rapporteur propose :

- une information des prescripteurs sur les indications et le profil d'EI du lisuride et de la cabergoline ;
- la commercialisation d'une présentation de cabergoline adaptée à cette indication ;
- une harmonisation de la rubrique 4.8 des spécialités à base de cabergoline ;
- l'arrêt du suivi national.

## Discussion du CSP

La discussion a porté sur les difficultés d'approvisionnement rencontrées en 2017 pour la cabergoline. En 2017, seule la cabergoline Sandoz était indiquée dans l'inhibition de la lactation, les deux autres spécialités Dostinex et Cabergoline Teva n'étant pas autorisées dans cette indication. Consécutivement en mars 2017 et en juin 2017, la cabergoline Sandoz était en rupture de stock (raison : révision dans la chaîne de fabrication) puis en arrêt de commercialisation. En 2017, plusieurs cas d'erreurs médicamenteuses ont été rapportés à l'ANSM avec la cabergoline Teva et le Dostinex, de ? type erreur de dose ou durée de traitement. Ces erreurs, intervenues la plupart du temps en secteur hospitalier, sont probablement liées à une confusion entre le conditionnement de la cabergoline Sandoz (2 comprimés dans un flacon en verre brun) et le conditionnement de Dostinex ou cabergoline Teva (8 comprimés en flacon en verre brun). Les soignants avaient alors l'habitude de laisser le flacon à la patiente en lui demandant de prendre les comprimés. Pour rappel, la posologie dans l'inhibition de la lactation est de 2 comprimés dans les 24 heures post-partum.

En juillet 2018, la cabergoline Teva a obtenu son AMM dans l'inhibition de la lactation, mais le conditionnement en boîte de 2 comprimés, adapté à la posologie, n'a toujours pas été commercialisé à ce jour. Le laboratoire Teva a informé l'ANSM en novembre 2019 qu'il ne comptait pas le mettre sur le marché en France puisque la plupart des cas d'erreurs ont été rapportés pendant la période de rupture de stock (printemps été 2017), mais pas après, probablement le temps que les équipes médicales se rendent compte de la modification de contenant (flacons en verre).

Dans l'inhibition de la lactation, les dispensations se font principalement à l'hôpital et les marchés sont contractés pour une spécialité définie. Il pourrait être proposé une uniformisation du type de conditionnement (par exemple blister) afin d'éviter les confusions en cas de passage d'une spécialité à l'autre.

D'autre part, après l'arbitrage concernant la bromocriptine en 2014, il n'y a pas eu de report des ventes sur les deux autres substances ayant l'indication dans l'inhibition de la lactation (Lisuride et cabergoline). Cependant, avec plusieurs années de recul sur leur utilisation dans l'inhibition de la lactation, il a été observé des effets cardiovasculaires graves (syndrome de vasoconstriction cérébrale, accident vasculaire cérébral, etc.) notamment chez des femmes présentant des facteurs de risque (tabagisme actif, surpoids). Des effets indésirables graves psychiatriques et neurologiques ont également été rapportés. Les RCP/notice du lisuride ont été mis à jour dès 2017 tandis que ceux de la cabergoline vont prochainement être modifiés suite à une discussion européenne (PRAC d'octobre 2019). Il apparaît nécessaire d'informer les professionnels de santé de la survenue de ces effets graves avec la cabergoline et le lisuride, de rappeler que ces molécules doivent absolument être réservées à l'inhibition de la lactation pour raisons médicales.

Un membre du CSP s'interroge sur la pertinence d'une lettre d'information destinée aux pharmacies pour qu'à la délivrance du traitement, le pharmacien vérifie bien que la patiente prend bien ce traitement pour raison médicale.

## Conclusions du CSP

**Question posée** Clore le suivi national de pharmacovigilance

### Votes

Nombre de votants	11
Nombre d'avis favorables	11
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0

**Question posée** Renforcer l'information des produits auprès des professionnels de santé

### Votes

Nombre de votants	11
Nombre d'avis favorables	10
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	1

**Question posée** Harmoniser l'information des spécialités à base de cabergoline sur les informations des spécialités à base de bromocriptine

### Votes

Nombre de votants	11
Nombre d'avis favorables	11
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0

**Question posée** Demander au laboratoire d'adapter le conditionnement (blister)

### Votes

Nombre de votants	11
Nombre d'avis favorables	11
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0

## Conclusions

Le suivi de pharmacovigilance est clôturé

## Références documentaires

Rapport du CRPV

## Suivi national de PV des spécialités à base d'infliximab

Direction produit concernée	Direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, urologie, gynécologie, pneumologie, orl, allergologie
CRPV ou expert en charge	CRPV de Paris Mondor
Traitement des DPI	Pas de lien d'intérêt

## Présentation du dossier

### Introduction

	PRINCEPS
<b>Nom commercial</b>	REMSIMA
<b>DCI</b>	Infliximab
<b>Classe ATC</b>	L04AB02
<b>Forme pharmaceutique et dosage</b>	Poudre pour solution à diluer pour perfusion – 100mg
<b>Classe pharmacologique</b>	Immunosuppresseurs, inhibiteurs du Facteur Nécosant des Tumeurs alpha (TNF $\alpha$ )
<b>Indication(s)</b>	Polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte Maladie de Crohn chez l'adulte Maladie de Crohn chez l'enfant Rectocolite hémorragique chez l'adulte Rectocolite hémorragique chez l'enfant Spondylarthrite ankylosante chez l'adulte Rhumatisme psoriasique chez l'adulte Psoriasis chez l'adulte
<b>Condition de prescription et de délivrance (France)</b>	Liste I Réservé à l'usage hospitalier
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Procédure centralisée
<b>PSUR : EURD list</b>	annuel
<b>Titulaire d'AMM / Exploitant</b>	Celltrion Healthcare Hungary Kft.
<b>Date d'obtention de l'AMM</b>	10 septembre 2013
<b>Date de commercialisation en France</b>	17 février 2015

	<b>PRINCEPS</b>
<b>Nom commercial</b>	<b>INFLECTRA</b>
<b>DCI</b>	<b>Infliximab</b>
<b>Classe ATC</b>	L04AB02
<b>Forme pharmaceutique et dosage</b>	Poudre pour solution à diluer pour perfusion – 100mg
<b>Classe pharmacologique</b>	Immunosuppresseurs, inhibiteurs du Facteur Nécosant des Tumeurs alpha (TNF $\alpha$ )
<b>Indication(s)</b>	Polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte Maladie de Crohn chez l'adulte Maladie de Crohn chez l'enfant Rectocolite hémorragique chez l'adulte Rectocolite hémorragique chez l'enfant Spondylarthrite ankylosante chez l'adulte Rhumatisme psoriasique chez l'adulte Psoriasis chez l'adulte
<b>Condition de prescription et de délivrance (France)</b>	Liste I Réservé à l'usage hospitalier
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Procédure centralisée
<b>PSUR : EURD list</b>	annuel
<b>Titulaire d'AMM / Exploitant</b>	Hospira UK Limited
<b>Date d'obtention de l'AMM</b>	10 septembre 2013
<b>Date de commercialisation en France</b>	17 février 2015

	<b>PRINCEPS</b>
<b>Nom commercial</b>	<b>FLIXABI</b>
<b>DCI</b>	<b>Infliximab</b>
<b>Classe ATC</b>	L04AB02
<b>Forme pharmaceutique et dosage</b>	Poudre pour solution à diluer pour perfusion – 100mg
<b>Classe pharmacologique</b>	Immunosuppresseurs, inhibiteurs du Facteur Nécosant des Tumeurs alpha (TNF $\alpha$ )
<b>Indication(s)</b>	Polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte Maladie de Crohn chez l'adulte Maladie de Crohn chez l'enfant Rectocolite hémorragique chez l'adulte Rectocolite hémorragique chez l'enfant Spondylarthrite ankylosante chez l'adulte Rhumatisme psoriasique chez l'adulte Psoriasis chez l'adulte
<b>Condition de prescription et de délivrance (France)</b>	Liste I Réservé à l'usage hospitalier
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Procédure centralisée



<b>PSUR : EURD list</b>	annuel
<b>Titulaire d'AMM / Exploitant</b>	Samsung Bioepis NL B.V.
<b>Date d'obtention de l'AMM</b>	26/05/2016
<b>Date de commercialisation en France</b>	

## Généralités

Remsima® et Inflectra® sont des biosimilaires de l'infliximab qui ont obtenu une AMM Européenne en 2013 avant d'être commercialisés en France le 17 février 2015. FLIXABI® est le dernier biosimilaire de l'infliximab commercialisé en France avec une AMM obtenue le 26/05/2016.

Ces 3 spécialités sont indiquées dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique chez l'adulte, la spondylarthrite ankylosante chez l'adulte, la rectocolite hémorragique, la maladie de Crohn chez l'enfant et l'adulte et le psoriasis chez l'adulte.

## Contexte et objectifs

Au cours du comité technique de pharmacovigilance du 24 janvier 2017 à l'ANSM, le suivi de pharmacovigilance du Remicade® a été clôturé après 15 ans de commercialisation en France. Les suivis nationaux de pharmacovigilance d'Inflectra®, Remsima® et Flixabi® ont été attribués au CRPV de Créteil par l'ANSM respectivement les 2 août 2016 et 26 septembre 2018. Inflectra® et Remsima® ont fait l'objet d'un premier passage en Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) le 12/12/2017.

## Méthodes

Le suivi comprend l'analyse de l'ensemble des cas graves et non graves envoyés par les laboratoires et enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) du 16 août 2017 au 17 février 2019. Les calculs de taux de notification rapportés à 1000 patients-année ont également été réalisés sur la période d'étude. Les cas d'intérêt du rapport du suivi national de Remicade® (présenté en janvier 2017) et du précédent rapport sur les biosimilaires de l'infliximab (réalisé sur la période février 2015 à août 2017) ont également été pris en considération afin de comparer les incidences.

## Résultats

### INFLECTRA®

Un total de 835 observations comprenant 1394 effets indésirables en provenance du laboratoire et de la BNPV (identification et élimination des doublons) a été évalué avec INFLECTRA® dont 424 graves et 411 non graves. La moyenne d'âge des patients est de 44,6 ans [8-84] et le sexe ratio femmes/hommes de 1,48. Les classes organes les plus représentées sont les affections gastro-intestinales, les atteintes cutanées et les troubles généraux et anomalies au site d'administration.

### REMSIMA®

Un total de 172 observations concernant 411 effets indésirables a été évalué avec REMSIMA® dont 84 graves et 88 non graves. La moyenne d'âge des patients est de 45,1 ans [13-86] et le sexe ratio femmes/hommes est de 1,45. Les classes organes les plus représentées sont les troubles généraux et anomalies au site d'administration, les affections respiratoires, thoraciques et médiastinales, les atteintes cutanées et les affections gastro-intestinales.

### FLIXABI®

Un total de 60 observations dont 39 graves et 21 non graves a été rapporté avec FLIXABI®. La moyenne d'âge des patients est de 42,2 ans [6-74] et le sexe ratio femmes/hommes est de 0,83. Les classes organes des cas graves les plus représentées sont les infections et infestations, les affections du système immunitaire, les affections respiratoires et les affections musculo-squelettiques.

## Conclusions du rapporteur

Le profil de tolérance de REMSIMA®, INFLECTRA® et FLIXABI® reste conforme aux effets attendus. Ce nouveau rapport de suivi n'a pas permis d'identifier de nouveaux signaux que ce soit lors de l'analyse globale des effets ou lors de l'analyse plus spécifique des 9 items d'intérêt. Aucune modification des RCP de ces spécialités ne semble nécessaire. La notification spontanée ne semble plus permettre de détecter un signal de sécurité particulier avec ces spécialités biosimilaires. Le CRPV rapporteur propose donc l'arrêt de l'ensemble des suivis nationaux des biosimilaires de l'infliximab: INFLECTRA®, REMSIMA® et FLIXABI®.

## Discussion

Les membres du CSP souhaitent connaître les chiffres de vente de la spécialité REMICADE pour les comparer aux chiffres de vente des biosimilaires FLIXABI-REMSIMA et INFLECTRA.

Les membres du CSP souhaitent que la société française de rhumatologie, qui dispose d'un registre, soit contactée pour lui demander s'il recueille les effets indésirables et/ou les cas d'inefficacités. Si c'est les cas, les cas recueillis doivent être déclarés aux CRPV.

Les membres du CSP s'interrogent sur les cas d'inefficacité avec les biosimilaires et en particulier lors du passage d'une spécialité à une autre ou lors de changements multiples.

Un membre du CSP remarque que les biosimilaires semblent régulièrement administrés toutes les 6 semaines contrairement au RCP qui prévoit une administration toutes les 8 semaines. Cela pourrait être le signe d'une diminution de l'efficacité.

Un membre du CSP remarque que la notification spontanée ne semble pas pouvoir répondre à ces questions. Seule une étude dont la méthodologie serait à déterminer pourrait apporter des réponses.

## Conclusions du CSP

### Question posée

Clore le suivi national de pharmacovigilance

### Votes

Nombre de votants	11
Nombre d'avis favorables	10
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	1

### Conclusions

Le suivi des biosimilaires FLIXABI – INFLECTRA et REMSIMA est clôturé.

### Références documentaires

Rapport du CRPV

## Enquête nationale de PV des vaccins tétravalents antigrippaux

Direction produit concernée	Direction des vaccins, des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares
CRPV ou expert en charge	CRPV d'Amiens
Traitement des DPI	Lien d'intérêt de niveau 1 pour Michel Gerson. Le lien de type 1 permet une participation sans restriction

### Présentation du dossier

#### Introduction

	PRINCEPS
Nom commercial	Fluarix Tetra, Influvac Tetra, Vaxigrip Tetra
DCI	Fluarix Tetra et Vaxigrip Tetra : Virus de la grippe (inactivé, fragmenté) Influvac Tetra : Antigènes de surface (hémagglutinine et neuraminidase)* de virus de la grippe inactivé
Classe ATC	Grippe, antigène purifié J07BB02
Forme pharmaceutique et dosage	Suspension injectable en seringue préremplie
Classe pharmacologique	Vaccin contre la grippe
Indication(s)	immunisation active des adultes et des enfants à partir de 6 mois* pour prévenir la grippe causée par 2 sous-types de virus grippal A et 2 types de virus grippal B contenus dans le vaccin  *à partir de 3 ans pour Influvac Tetra
Condition de prescription et de délivrance (France)	Non soumis à prescription médicale
Procédure d'enregistrement	Décentralisée
PSUR : EURD list	Pays rapporteur : Italie ; DLP : 15/03/2019 ; Fréquence : annuelle
Titulaire d'AMM / Exploitant	Fluarix Tetra : GLAXOSMITHKLINE Influvac Tetra : MYLAN MEDICAL SAS Vaxigrip Tetra : SANOFI PASTEUR
Date d'obtention de l'AMM	Fluarix Tetra : 19/06/2013 Influvac Tetra : 08/09/2017 Vaxigrip Tetra : 11/08/2016
Date de commercialisation en France	Fluarix Tetra : 12/12/2016 Influvac Tetra : 04/09/2018 Vaxigrip Tetra : 12/09/2018

#### Généralités

La grippe saisonnière est une infection respiratoire aiguë survenant en hiver dans les climats tempérés. Elle est liée au virus *Influenza* dont deux types (A et B) sont les pourvoyeurs principaux des épidémies. Dans le type A, les sous-types H1N1 et H3N2 sont les plus rencontrés ; dans le type B, il s'agit des lignages B/Yamaga et B/Victoria. La prévention de la grippe saisonnière repose sur des mesures barrières et sur la vaccination annuelle en particulier des personnes à haut risque. Les vaccins disponibles en France depuis trois décennies sont des vaccins trivalents avec 2 sous-types A et un lignage B. Le premier vaccin tétravalent avec 2 lignages B a été approuvé en 2013 en France.

## Contexte et objectifs

Parmi les vaccins disponibles pour la campagne nationale de vaccination contre la grippe saisonnière 2018/2019 figurent un vaccin trivalent (Influvac®) mais également trois vaccins quadrivalents (Influvac Tetra®, VaxigripTetra® et FluarixTetra®) récemment mis sur le marché en France. Pour cette raison, l'ouverture d'une enquête nationale de pharmacovigilance a été décidée avec pour objectif principal d'évaluer le profil de sécurité d'emploi de ces nouveaux vaccins.

## Méthodes

L'analyse a été faite à partir des cas graves et des cas non graves envoyés par les laboratoires concernés entre le 01/09/2018 et le 30/06/2019 et, des cas graves et non graves enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) sur la même période.

L'estimation du taux de notification spontanée a utilisé les données d'exposition fournies par les firmes. Une recherche bibliographique avec les termes « quadrivalent influenza vaccine » a été réalisée dans PubMed et *Google Scholar* jusqu'en octobre 2019.

Les rapports de sécurité de la firme (PBRER/PSUR) ont également été consultés.

## Résultats

Durant la période d'analyse, en France, plus de 10,5 millions de doses vaccinales ont été vendues. Les données de rapport d'enquête nationale de pharmacovigilance des vaccins grippaux quadrivalents sont basées sur l'analyse de 489 cas inclus dont 130 cas graves (26,6%) survenus chez des patients (femmes 66,7% ; sexe non renseigné pour 42 cas) d'âge moyen 52,1± 22,6 ans. Ces cas regroupent 1410 effets indésirables dont 353 graves (25%). Le profil d'effets indésirables analysés correspond globalement aux effets listés dans les Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de ces vaccins et plus particulièrement surveillés par leur Plan de Gestion des Risques (PGR).

Les taux de notifications sont présentés dans le **Tableau 1** ci-dessous.

	Chiffres de ventes	Nombre de cas d'EI	Taux de notification	Nombre de cas d'EI graves	Taux de notification des cas d'EI graves
FLUARIXTETRA	285 134	51	17,9 / 100000	36	12,6 / 100000
INFLUVAC TETRA	5 574 432	123	2,2 / 100000	38	0,7 / 100000
VAXIGRIPTETRA	4 796 682	315	6,7 / 100000	56	1,2 / 100000
<b>Total général</b>	<b>10 656 248</b>	<b>489</b>	<b>4,6 / 100000</b>	<b>130</b>	<b>1,2 / 100000</b>

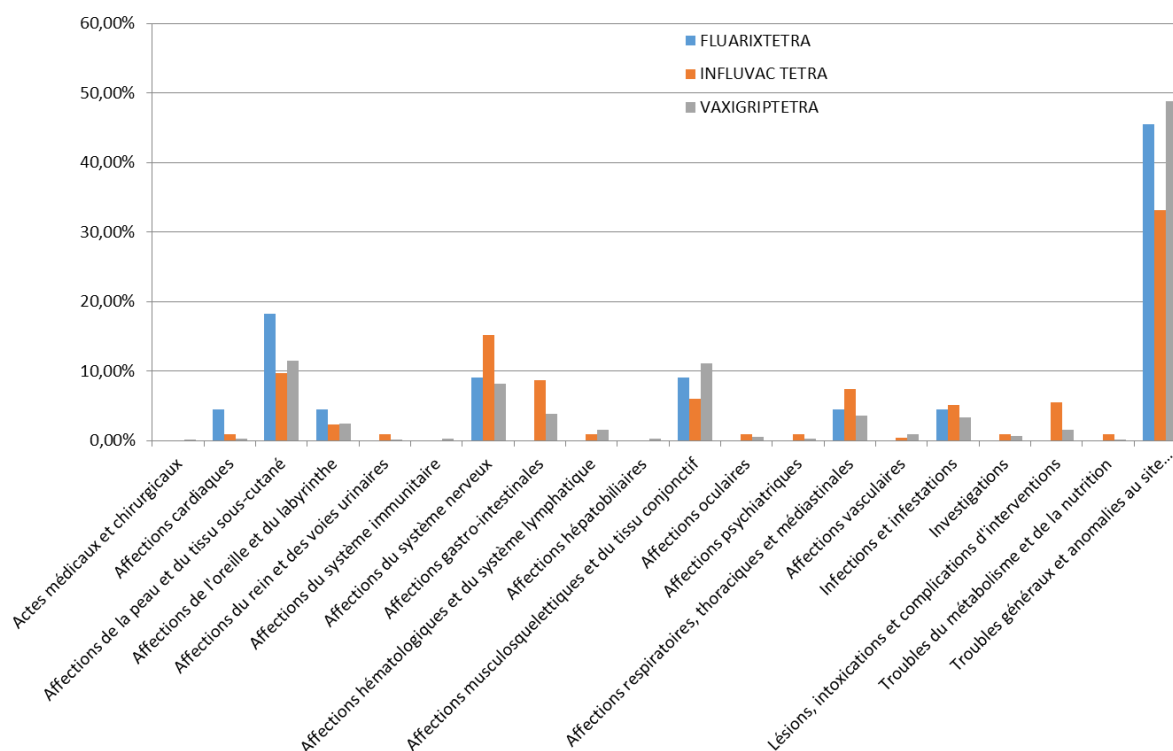
**Tableau 1 - Taux de notification (pour 100 000 patients/années).**

Mille quatre cent dix effets indésirables ont été recensés, parmi lesquels 353 étaient considérés graves. Rapportée aux données d'exposition, la répartition du nombre d'effets indésirables est globalement similaire à celle des cas. (**Tableau 2**)

	Répartition des ventes	Nombres de cas		Nombre d'EI	
FLUARIXTETRA	2,7%	51	10,4%	113	8,0%
INFLUVAC TETRA	52,3%				
TETRA		123	25,2%	316	22,4%
VAXIGRIPTETRA	45,0%	315	64,4%	981	69,6%
<b>Total général</b>	<b>100,0%</b>	<b>489</b>	<b>100,00%</b>	<b>1410</b>	<b>100,00%</b>

**Tableau 2 - Répartition du nombre de cas et d'EI.**

L'analyse des 858 effets indésirables (EI) rapportés dans les 318 cas extraits de la BNPV met en évidence des réactions secondaires communes à toute vaccination telles que des atteintes au point d'injection (érythème, prurit, inflammation, douleur), des syndromes généraux non spécifiques (céphalées, nausées, vomissements) et/ou de type pseudo-grippaux (fièvre, fatigue, frissons) et des réactions cutanées (érythème, rash, urticaire). La répartition de l'ensemble de ces EI par classes d'organes (SOC) est présentée dans **Figure 1**.



**Figure 1 – Répartition de l'ensemble des EI identifiés dans la BNPV par SOC.**

L'analyse des 552 EI rapportés dans les 171 cas colligés par les laboratoires sont en termes de typologie et de fréquence comparables à ceux extraits de la BNPV.

Sur la période couverte par ce rapport, un cas de vascularite à IgA (purpura d'Henoch-Schönlein) dont la chronologie et le bilan étiologique plaident en faveur du vaccin et un cas de décès chez une personne âgée aux antécédents médicaux lourds jugé non imputable à la vaccination ont été signalés.

Durant cette campagne vaccinale, un usage hors AMM de la spécialité Influvac Tetra® en pédiatrie a été mis en évidence. En effet, au début de la campagne 2018-2019, ce vaccin ne disposait pas d'une AMM pour les enfants de moins de 18 ans (au contraire de FluarixTetra® et VaxigripTetra®). Ceux-ci devaient être vaccinés avec la spécialité Influvac® (vaccin trivalent). Sur la période considérée, 22 cas ont été signalés. Cependant, les effets étaient majoritairement attendus avec des réactions au point d'injection, fièvre, céphalées et fatigue.

## Discussion

Le profil des effets indésirables analysés dans ce rapport est globalement conforme aux effets attendus et listés pour ces trois vaccins. Ainsi, l'ajout d'une quatrième souche aux vaccins contre la grippe saisonnière n'a pas conduit à une modification de leur profil de sécurité.

En 2016, une méta-analyse des essais cliniques a évalué l'immunogénicité et la sécurité des vaccins antigrippaux quadrivalents. Elle montrait une tolérance similaire avec une légère augmentation des douleurs au site d'injection pour le quadrivalent. <sup>1-2</sup>

Ces données se sont vérifiées dans les pays étrangers où les vaccins quadrivalents ont été commercialisés pour les campagnes hivernales précédentes. <sup>3-5</sup>

L'analyse des cas d'utilisation hors-AMM en pédiatrie de la spécialité Influvac Tetra avant le 28 novembre 2018 n'a pas montré de profil de sécurité différent.

Un seul cas confirmé de vascularite a été notifié.

En France, sur la campagne 2018-2019, aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a émergé après analyse des données disponibles. Les EI colligés restent majoritairement des atteintes locales et des symptômes généraux non-spécifiques. Toutefois, la conception de l'enquête n'a pas permis de réaliser une comparaison directe avec les données des années antérieures.

### Conclusions du rapporteur

Compte-tenu de ces données rassurantes relatives au profil de sécurité de ces trois vaccins, le rapporteur propose une clôture de l'enquête nationale de PV de ces trois vaccins. Néanmoins, et en raison d'un manque de recul d'utilisation suffisant de ces vaccins, la Direction Produit est en désaccord avec cette proposition.

#### Discussion lors du CSP

Un membre fait deux remarques.

- A la lecture du rapport, il compte 2 EI par cas grave pour Influvac Tetra et 3,5 EI pour Vaxigrip Tetra en sachant qu'il y a 3,5 fois plus de cas graves avec Vaxigrip Tetra. Il en déduit qu'il y a trois fois plus de cas graves avec Vaxigrip Tetra comparé à Influvac Tetra.
- Le rapport apporte des informations à prendre en compte sur les EIG avec notamment 6 syndromes de Guillain-Barré ; ce membre demande si une analyse des EIG par tranches de population a été réalisée afin d'en informer les patients.

### Références

1. Chang, Lee-Jah, Ya Meng, Helene Janosczyk, Victoria Landolfi, H. Keipp Talbot, et QHD00013 Study Group. 2019. Safety and Immunogenicity of High-Dose Quadrivalent Influenza Vaccine in Adults  $\geq 65$  years of Age: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *Vaccine* 2019; **37**(39): 5825-34.
2. Moa, Aye M., Abrar A. Chughtai, David J. Muscatello, Robin M. Turner, et C. Raina MacIntyre. «Immunogenicity and Safety of Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccine in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Vaccine* 2016; **34**(35): 4092-4102.
3. Gandhi-Banga, Sonja, Anne-Laure Chabanon, Cecile Eymin, Timothy Caroe, Karina Butler, et Annick Moureau. Enhanced Passive Safety Surveillance of Three Marketed Influenza Vaccines in the UK and the Republic of Ireland during the 2017/18 Season. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2019; **15**(9): 2154-58.
4. Lusignan, Simon de, Filipa Ferreira, Silvia Damaso, Rachel Byford, Sameera Pathirannehelage, Anne Yeakey, Ivelina Yonova, Anne Schuind, et Gael Dos Santos. Enhanced Passive Surveillance of Influenza Vaccination in England, 2016–2017– an Observational Study Using an Adverse Events Reporting Card. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2019; **15**(5): 1048-59.
5. Pillsbury, Alexis J, Catherine Glover, Peter Jacoby, Helen E Quinn, Parveen Fathima, Patrick Cashman, Alan Leeb, et al. 2018. Active Surveillance of 2017 Seasonal Influenza Vaccine Safety: An Observational Cohort Study of Individuals Aged 6 Months and Older in Australia . *BMJ Open* 2018; **8**(10): e023263.

## Conclusions du CSP

**Question posée** Poursuivre l'enquête nationale de pharmacovigilance

### Votes

Nombre de votants	11
Nombre d'avis favorables	10
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	1

### Conclusions

Le CSP a conclu à la poursuite de l'enquête nationale pour la campagne de vaccination 2019/2020 avec une présentation d'une répartition des cas graves par tranches d'âges dans le prochain rapport.

Par ailleurs, un membre du CSP fait remarquer que dans le cadre de l'extension de l'habilitation à vacciner contre la grippe saisonnière à d'autres professionnels de santé (pharmaciens), il serait intéressant de connaître la proportion de cas rapportés par profession de santé.

### Références documentaires

Rapport du CRPV

## Suivi national de PV de la spécialité DEFITELIO (défibrotide)

Direction produit concernée	Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles
CRPV ou expert en charge	CRPV de Lyon
Traitement des DPI	Pas de lien d'intérêt

## Présentation du dossier

### Introduction

	PRINCEPS
<b>Nom commercial</b>	DEFITELIO
<b>DCI</b>	Défibrotide
<b>Classe ATC</b>	B01AX01
<b>Forme pharmaceutique et dosage</b>	Flacon de 2,5 mL - 80 mg/mL
<b>Classe pharmacologique</b>	Autres agents antithrombotiques
<b>Indication</b>	Traitement de la maladie veino-occlusive (MVO) hépatique sévère, également appelée syndrome d'obstruction sinusoidal (SOS) dans le cadre de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH)

<b>Condition de prescription et de délivrance (France)</b>	Médicaments soumis à prescription médicale restreinte (spécialistes expérimentés dans le diagnostic et le traitement des complications de la TCSH)
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Centralisée (Rapporteur : Suède)
<b>PSUR : EURD list</b>	
<b>Titulaire d'AMM / Exploitant</b>	Jazz Pharma
<b>Date d'obtention de l'AMM</b>	18/10/13 AMM sous circonstance exceptionnelle – médicament orphelin
<b>Date de commercialisation en France</b>	06/06/14

## Généralités

Le défibrotide est un mélange complexe d'oligodesoxyribonucléotides simples brins obtenu à partir de la muqueuse intestinale de porc et préparé par dépolymérisation. Il possède une activité fibrinolytique et anti-thrombotique.

## Contexte et objectifs

Initialement commercialisé comme traitement curatif et prophylactique de la thrombose veineuse profonde, le défibrotide est utilisé depuis 2009 dans la prise en charge de la MVO hépatique post TCSH. Après une période d'ATU qui prévoyait des indications curatives et préventives de la MVO, Defitelio® bénéficie depuis 2013 d'une AMM limitée aux indications curatives, le seul essai clinique conduit dans le traitement préventif n'ayant pas été retenu par l'EMA. Defitelio® est soumis à un plan de gestion des risques (PGR) européen. En France, une enquête nationale de pharmacovigilance pour suivre le profil de sécurité du médicament est instaurée depuis sa commercialisation. Par ailleurs, un registre de recueil des utilisations françaises de défibrotide (registre DEFIFRANCE) a été mis en place à la demande de la HAS.

Le premier rapport de cette enquête nationale de la spécialité Defitelio® couvrant la période du 18/10/2013 au 28/02/2018 a été présenté en CTPV le 10 avril 2018.

Ce second rapport couvre la période du 01/03/2018 au 16/06/2019.

## Méthodes

L'ensemble des cas France issus de la BNPV et de la base du laboratoire a été revu sur la période du rapport (du 01/03/2018 au 16/06/2019). La pharmacovigilance mondiale a été revue au travers des données des derniers PBRE (Rapport périodique de sécurité) et d'une analyse de la base Vigilyze. Ces données ont été complétées par une analyse de la littérature et du premier rapport intermédiaire du registre DEFIFRANCE (couvrant la période du 15/07/14 au 09/11/18).

## Résultats

Pour les données françaises, sur les 495 nouveaux cas de la base du laboratoire et les 10 nouveaux cas issus de la BNPV, 143 observations ont été retenues pour analyse des effets indésirables (EI). Les cas exclus correspondent à des cas sans EI, des cas non-reliés, des cas de récurrence de la maladie oncologique, des cas d'inefficacité, des cas issus des essais cliniques ou de la littérature, des doublons et des cas pour lesquels le défibrotide était un traitement concomitant.

Parmi les 143 observations analysées, 93,7% étaient issues des registres observationnels (DEFIFRANCE essentiellement) et 78% des observations étaient antérieures à mars 2018.

Le profil global des effets signalés est dominé par les cas dont l'EI codé est le décès ou une défaillance multiviscérale sans autre information (n=49) et les hémorragies de localisations variées (n=39). Au



niveau mondial, la répartition des EI est sensiblement identique. En l'absence d'information quant à leur cause ou même leur date, il n'est pas possible de conclure sur les cas de décès qui surviennent dans une population très fragile et peuvent être le reflet de l'évolution de la maladie. Les autres EI sont déjà listés dans le RCP du médicament.

Ce rapport met en évidence une part importante d'utilisation hors AMM en particulier en prophylaxie de la MVO (56,5% des 425 cas pour lesquels l'indication est connue, dont 92% d'utilisation en prophylaxie de la MVO hépatique). Parmi les 52 cas avec EI, cette utilisation hors AMM ne semble pas associée à un type d'EI spécifique.

## Discussion

Ces résultats sont sensiblement identiques à ceux présentés dans le premier rapport, sans amélioration de la qualité des données fournies. Dans la limite de l'évaluation qu'il est possible de faire à partir des observations collectées depuis l'AMM, ce second rapport ne met pas en évidence de nouveau signal de pharmacovigilance.

## Conclusions du rapporteur

Le CRPV rapporteur propose de clore cette enquête nationale en raison de :

- l'existence d'un suivi européen rapproché
- l'inclusion quasi complète de tous les cas dans le registre DEFIFRANCE suivi au niveau européen et qui prévoit une surveillance des EI d'intérêt.

## Discussion lors du CSP

Les discussions lors du CSP ont porté sur la répartition géographique des cas et la question d'un potentiel effet centre, sur le peu d'informations disponibles dans les cas concernant la nature des conditionnements et l'étiologie de la MVO, sur l'articulation du registre EBMT par rapport au registre DEFIFRANCE, sur l'importante utilisation hors AMM, sur les données disponibles pour la prophylaxie chez l'enfant, et sur la non soumission des données par le laboratoire malgré les demandes d'amélioration formulées lors de la première présentation de l'enquête nationale au CTPV d'avril 2018. Un membre du CSP recommande, au vu de cette situation, qu'une intervention de la Direction de l'Inspection de l'Agence se fasse auprès de ce laboratoire qui n'a pas fourni les données demandées.

## Conclusions du CSP

Question posée	Clore l'enquête nationale de pharmacovigilance	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants		11
Nombre d'avis favorables		8
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		3

## Discussion/Conclusions

L'enquête nationale de pharmacovigilance concernant le défibrotide est clôturée.

Les membres du CSP s'accordent sur la nécessité de mener des investigations supplémentaires sur la qualité des données soumises par le laboratoire en lien avec la Direction de l'Inspection de l'ANSM, et sur la nécessité de demander au niveau national au laboratoire le dépôt d'un dossier d'usage non conforme relatif à l'importante utilisation hors AMM, en particulier en prophylaxie de la MVO.

## Références documentaires

Rapport du CRPV

## Enquête nationale de PV de la spécialité IMBRUVICA (ibrutinib)

Direction produit concernée	Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles
CRPV ou expert en charge	CRPV de Poitiers
Traitement des DPI	Lien d'intérêt de niveau 1 pour Gérard Pelé. Le lien de type 1 permet une participation sans restriction

### Présentation du dossier

#### Introduction

	PRINCEPS
<b>Nom commercial</b>	IMBRUVICA®
<b>DCI</b>	ibrutinib
<b>Classe ATC</b>	L01XE27
<b>Forme pharmaceutique et dosage</b>	Gélule de 140mg
<b>Classe pharmacologique</b>	Antinéoplasique, inhibiteur de protéines kinases
<b>Indication(s)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En monothérapie chez les patients adultes atteints d'un lymphome du manteau (LM) en rechute ou réfractaire</li> <li>- En monothérapie chez les patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités</li> <li>- En monothérapie ou en association à la bendamustine et au rituximab, chez les patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur</li> <li>- En monothérapie chez les patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström (MW) ayant reçu au moins un traitement antérieur ou en 1ère intention chez les patients pour lesquels une immunochimiothérapie n'est pas adaptée</li> </ul>
<b>Condition de prescription et de délivrance (France)</b>	Liste I Médicament à prescription hospitalière Prescription réservée aux médecins compétents en maladies du sang et aux spécialistes en hématologie Médicament nécessitant une surveillance pendant le traitement
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Procédure centralisée
<b>PSUR : EURD list</b>	Pays Rapporteur : Croatie Prochaine DLP : 12/11/2019 Fréquence de soumission : Annuelle
<b>Titulaire d'AMM / Exploitant</b>	Janssen-Cilag
<b>Date d'obtention de l'AMM</b>	21/10/2014
<b>Date de commercialisation en France</b>	21/11/2014

## Généralités

L'ibrutinib, 1er inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton, a été mis à disposition dès décembre 2013 dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC) en rechute et le lymphome du manteau en rechute puis commercialisé sous la spécialité Imbruvica® à partir de novembre 2014 avec une extension des indications à la LLC en 1ère ligne et à la maladie de Waldenström (MW).

## Contexte et objectifs

Devant l'émergence d'effets indésirables cardiaques, neurologiques et de cancers secondaires sous Imbruvica®, l'ANSM a ouvert le 31/10/2016 une enquête nationale de pharmacovigilance confiée au CRPV de Poitiers, rapporteur de l'ATU, pour suivre le profil de sécurité du produit. Ce 3<sup>ème</sup> rapport fait le bilan des effets indésirables (EI) notifiés en France entre le 01/09/2018 et le 31/08/2019.

## Méthodes

Les données de pharmacovigilance évaluées sont issues de l'analyse de l'ensemble des cas français graves et non graves notifiés au laboratoire et aux CRPV entre le 01/09/2018 et le 31/08/2019, des données issues du PSUR 7 (couvrant la période du 11/11/2017 au 11/11/2018) et du dernier Plan de Gestion des Risques (version 9.0). Une revue de la littérature a été réalisée en parallèle.

## Résultats et Discussion

### a. Données d'exposition en France

L'estimation de l'exposition en France est de 2896 patient-année sur la période du 01/09/2018 au 31/08/2019. Les chiffres de vente de l'ibrutinib sont en constante augmentation depuis décembre 2014 en lien avec l'extension de ses indications à la MW en novembre 2016 puis à la LLC en 1ère ligne en février 2017.

### b. Données de la notification spontanée en France

Au total, 313 cas (dont 220 cas graves, 70,3%) ont été analysés, soit un total de 536 EI (dont 369 graves). Le taux de notification des cas graves s'élève à 7,6 cas pour 100 PA (intervalle de confiance à 95% [6,6 ; 8,6]). Dix-sept décès (5,4%) ont été rapportés sur la période. L'âge médian des patients était de 72 ans [32-96]. La majorité était traitée pour une LLC (51,6%).

Les EI graves les plus fréquemment rapportés étaient de type infectieux (n=59), cardiaques (n=39) et hématologiques (n=39). Au cours de cette enquête nationale, les EI suivants ont été soulignés :

- Cinq nouveaux cas d'atteintes péricardiques sont rapportés sur la période, pour un total de 13 cas depuis l'ouverture du suivi. L'analyse complémentaire des cas de péricardite issus de la base Eudravigilance n'a pas permis de conclure quant au rôle de l'ibrutinib. Une revue des cas est prévue dans le prochain PSUR.
- En cours d'investigation au niveau européen, les risques d'insuffisance cardiaque (IC) sans troubles du rythme associés et de bloc auriculo-ventriculaire (BAV) ont été de nouveau mis en évidence sur la période.
- Le risque de syndrome d'activation macrophagique (SAM) en cours de traitement par l'ibrutinib est à nouveau soulevé par la série de 3 cas avec bilan étiologique négatif décrite par Ambinder et al<sup>1</sup>. (2019).
- La publication récente d'un cas de pseudolymphome à J29 de l'initiation de l'ibrutinib avec réintroduction positive (Ho et al, 2019<sup>2</sup>) est à rapprocher d'un cas marquant du précédent suivi

<sup>1</sup> Ambinder AJ, Hambley B, Shanbhag S, Merrill SA. Ibrutinib-associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: a case series from Johns Hopkins. Am J Hematol [Internet]. 2019 Aug 10 [cited 2019 Aug 12]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajh.25611>

<sup>2</sup> Ho AKH, Koh XQ, Liau MMQ, Tan KB, Tan CL. Ibrutinib-associated T-cell pseudolymphoma. Clin Exp Dermatol [Internet]. 2019 Jan 8 [cited 2019 Jun 29]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ced.13907>

rapportant la survenue d'un pseudolymphome après 1 an de traitement d'évolution favorable à l'arrêt de l'ibrutinib.

- Ce rapport d'enquête est également marqué par la survenue de deux cas de neuropathie périphérique atypique, décrivant respectivement un syndrome de Guillain Barré (GBS) chez un patient en cours de traitement par l'association ibrutinib/obinutuzumab et une polynévrite pour laquelle une polyradiculonévrite est évoquée. Devant la multiplication des cas de GBS au niveau européen, un signal a été ouvert dans le PSUR précédent.
- Suite à un signal européen, le risque d'AVC ischémique sera prochainement ajouté au RCP.
- Un cas marquant de Sweet syndrome vient par ailleurs conforter un signal européen de dermatose neutrophilique, pour lequel une analyse cumulative des cas est prévue dans le prochain PSUR.
- Un cas de mélanome métastatique chez une patiente atteinte d'une LLC et naïve de traitement interroge de nouveau sur le risque de cancer secondaire au cours de traitement par l'ibrutinib.
- Quatre cas de sécheresse oculaire, un cas d'œdème maculaire et un cas de néovascularisation rétinienne avec cécité définitive posent la question d'une éventuelle toxicité oculaire de l'ibrutinib, déjà évoquée au cours du précédent rapport. Une analyse des cas d'uvéïte et d'œdème maculaire est prévue dans le prochain PSUR.
- Aucun cas de rupture splénique dans les suites de l'arrêt de l'ibrutinib n'est rapporté au cours de ce rapport d'enquête. L'analyse de la base Eudravigilance au 13/11/2018 retrouve 6 cas de rupture splénique dans un contexte d'arrêt de l'ibrutinib. Une analyse des cas est prévue dans le prochain PSUR.

### Conclusions du rapporteur

Au cours de ce 3<sup>ème</sup> rapport d'enquête nationale couvrant la période du 01/09/2018 au 31/09/2019, certains signaux identifiés précédemment se précisent : atteinte péricardique, IC sans troubles du rythme associés, BAV, alopecie, atteinte oculaire en particulier rétinienne. D'autres EI faisant l'objet de signaux européens sont par ailleurs retrouvés : GBS, dermatose neutrophilique. Enfin, ce rapport d'enquête est marqué par la survenue du 1<sup>er</sup> cas de cancer secondaire chez une patiente traitée pour une LLC en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement.

A l'issue de ce rapport d'enquête, le CRPV de Poitiers propose l'ensemble des mesures suivantes :

- Surveillance de l'utilisation hors AMM (dont association ibrutinib/vénétoclax) ;
- Avis du comité « Sécurisation de l'utilisation des médicaments » (formation restreinte « Interactions médicamenteuses ») sur l'interaction ibrutinib/lamotrigine ;
- Poursuite de l'enquête nationale sur le profil de sécurité de l'ibrutinib en limitant l'analyse aux cas graves et en particulier :
  - Infections :
    - Poursuite de la surveillance des réactivations virales (revue des cas prévue dans le prochain PSUR) ;
  - Affections cardiaques
    - Poursuite de la surveillance des péricardites (revue des cas prévue dans le prochain PSUR) ;
    - Poursuite de la surveillance des IC isolées (revue des cas prévue dans le prochain PSUR) ;
    - Poursuite de la surveillance des troubles de la conduction (revue des cas prévue dans le prochain PSUR) ;
  - Affections hématologiques
    - Demande de revue cumulative des cas de SAM et de pseudolymphome ;
    - Surveillance des cas d'anémie hémolytique auto-immune ;
  - Tumeurs bénignes et malignes
    - Demande de revue cumulative des cas de cancer secondaire (hors cancer cutané non mélanomateux) centrée sur les patients naïfs de traitement ;
    - Demande de revue cumulative des cas de botryomycome ;
  - Affections oculaires
    - Demande de revue cumulative des cas de sécheresse oculaire ;

- Surveillance des uvéites en particulier postérieures, des œdèmes maculaires et des atteintes rétiniennes (revue des cas prévue dans le prochain PSUR) ;
- Poursuite de la surveillance des névrites optiques ;
- Affections de la peau et des tissus mous
  - Surveillance des dermatoses neutrophiliques (signal en cours) ;
  - Poursuite de la surveillance des vascularites ;
- Affections du système immunitaire
  - Poursuite de la surveillance des ruptures spléniques à l'arrêt de l'ibrutinib (revue des cas prévue dans le prochain PSUR) ;
- Affections du système nerveux
  - Poursuite de la surveillance des GBS (revue des cas prévue dans le prochain PSUR) ;
  - Poursuite de la surveillance des syndromes d'encéphalopathie postérieure réversible ;
- Affections vasculaires
  - Poursuite de la surveillance des cas de dissection artérielle ;
- Affections gastro-intestinales
  - Poursuite de la surveillance des ulcères gastroduodénaux ;
- Affections respiratoires
  - Poursuite de la surveillance des pneumonies organisées (revue des cas prévue dans le prochain PSUR) ;
  - Poursuite de la surveillance des atteintes pleurales ;
- Troubles du métabolisme
  - Surveillance des cas d'hyponatrémie.

### Discussion lors du CSP

Un membre du CSP propose, avec ce risque d'interaction avec lamotrigine, d'ouvrir la surveillance à tous les médicaments ayant le même profil que la lamotrigine en terme d'élimination. L'Agence indique que ce point sera discuté au sein de la formation restreinte « Interactions médicamenteuses » du CSP « Sécurisation de l'utilisation des médicaments ».

### Conclusions du CSP

**Question posée** Poursuivre l'enquête nationale de pharmacovigilance en limitant l'analyse aux cas graves

Votes	
Nombre de votants	11
Nombre d'avis favorables	11
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0

### Conclusions

S'agissant d'un produit enregistré en procédure centralisée, les demandes de revues cumulatives (syndrome d'activation macrophagique, pseudolymphome, cancer secondaire (hors cancer cutané non mélanomateux) avec revue centrée sur les patients naïfs de traitement, botryomycome et sécheresse oculaire) seront transmises à l'Europe par la Direction Produit dans le cadre de l'évaluation du prochain PSUR dont la soumission est prévue en janvier 2020.

Un membre a souligné qu'il serait plus pertinent que le risque de pseudolymphome soit discuté parmi les atteintes cutanées bien qu'il fasse partie du SOC MedDRA « Affections hématologiques et du système lymphatique ».

Un membre a proposé que l'évaluation du risque d'interaction médicamenteuse entre l'ibrutinib et la lamotrigine ne soit pas limitée à la lamotrigine mais étendue à l'ensemble des anticonvulsivants. La cellule

interaction sera sollicitée par la Direction Produit pour l'évaluation de ce risque d'interaction par le CSP «Sécurisation de l'utilisation des médicaments» (formation restreinte « Interactions médicamenteuses »).

### Références documentaires

Rapport du CRPV

Le compte-rendu a été adopté à la majorité.