

Date document : 04/10/2019  
Direction de la surveillance  
Pôle pilotage réseau et processus

### Comité scientifique permanent de surveillance et pharmacovigilance – Formation restreinte expertise

Séance du mardi 24 septembre 2019 de 14h00 à 17h00

Points	Sujets abordés	Action	Liens DPI
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>		
1.1	Adoption de l'ordre du jour	Pour adoption	Non
1.2	Gestion des liens d'intérêts	Pour information	Non
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>		
2.1	Présentation de la formation restreinte EXPERTISE	Pour information	Non
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances</b>		
3.1	Suivi national de pharmacovigilance du baricitinib (OLUMIANT®)	Pour discussion	Non
3.2	Suivi national de pharmacovigilance du tacrolimus par voie topique (PROTOPIC®)	Pour discussion	Non
3.3	Enquête nationale de pharmacovigilance de l'apremilast (OTEZLA®)	Pour discussion	Non
<b>4.</b>	<b>Tour de Table</b>		

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Michel GERSON	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Michèle PIERSON-CANNAKE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Milou-Daniel DRICI	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laurence LAGARCE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Kamel MASMOUDI	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ghada MIREMONT-SALAME	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Samy BABAI	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pirayeh DUFOUR-LAMARTINE-EHTEKHARI	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sophie FEDRIZZI	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hélène GENIAUX	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lucie JAVOT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christine PEYTAVIN-LE BELLER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thierry TRENQUE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patrick BAUDRU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gérard PELE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Didier LAMBERT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>			
<b>Pôle pilotage</b>			
Anne-Charlotte THERY	Modérateur / Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Baptiste JACQUOT	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle sécurisation</b>			
Claire FERARD	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Annabelle PAGE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mouna ABANE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Véronique TONNAY	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"/>
Laura ANDREOLI	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>			
Tiphaine VAILLANT	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle cardiovasculaire, thrombose, métabolisme, rhumatologie, stomatologie</b>			
Alice ARIBAUD	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 hépato-gastro-entérologie, dermatologie, maladies métaboliques rares, solutés de perfusion, nutrition parentérale et antidotes</b>			
Nathalie DUMARCET	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Samuel CROMMELYNCK	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Déroulement de la séance

## Présentation de la formation restreinte EXPERTISE

Direction concernée

Direction de la surveillance

### Présentation du dossier

---

La formation restreinte expertise est chargée de :

- ◆ proposer des enquêtes et travaux utiles à l'exercice de la pharmacovigilance et d'évaluer les résultats de ces expertises
- ◆ contribuer à l'élaboration des méthodes de détection du signal en lien avec la formation restreinte signal.

A cette occasion, la procédure enquête nationale de pharmacovigilance a été présentée.

L'enquête nationale de pharmacovigilance a pour objectif l'évaluation ou la réévaluation de façon rétrospective et /ou prospective, du risque d'effet indésirable d'un médicament ou d'une classe médicamenteuse afin de :

- ◆ confirmer un signal potentiel
- ◆ caractériser un signal avéré
- ◆ surveiller le profil de sécurité d'un médicament.

L'enquête nationale de pharmacovigilance est menée par un expert d'un centre régional de pharmacovigilance sur demande de l'ANSM qui peut également y associer ponctuellement un ou plusieurs experts externes.

## Retour sur des cas d'hypersensibilité avec le rituximab

Direction produit concernée

Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles

Traitement des DPI

Pas de lien d'intérêt

### Présentation du dossier

---

#### Introduction

<b>Présentations antérieures en Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV)</b>	Cas marquant discuté au CTPV de mars 2019
<b>Nom commercial</b>	Truxima® et Rixathon® (biosimilaires du rituximab)
<b>DCI</b>	Rituximab
<b>Forme pharmaceutique et dosage</b>	Solutions à diluer pour perfusion
<b>Classe pharmacologique</b>	Anticorps monoclonaux anti CD20
<b>Indications</b>	Lymphomes non-hodgkiniens, leucémie lymphoïde chronique, polyarthrite rhumatoïde, granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique, pemphigus vulgaris

<b>Condition de prescription et de délivrance (France)</b>	Liste I. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Première administration en milieu hospitalier. Prescription hospitalière. Prescription réservée aux médecins compétents en maladie du sang, aux spécialistes et services Hématologie, Médecine Interne, Néphrologie, Rhumatologie
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Centralisée
<b>Titulaire d'AMM / Exploitant</b>	Celltrion et Sandoz
<b>Date d'obtention de l'AMM Européenne</b>	17/02/17 et 15/06/17
<b>Date de commercialisation en France</b>	12/09/17 et 05/02/18

## Contexte

Le cas marquant en question a été présenté et discuté lors du CTPV de mars 2019. Ce cas marquant présentait un cluster de 8 cas dont 2 fatals de réactions d'hypersensibilité survenues au cours de la perfusion de Truxima® et Rixathon® (biosimilaires du rituximab) sur une période de 8 mois. Dans 3 cas, les patients avaient été précédemment traités par du Mabthera® (princeps) bien toléré.

Les hypersensibilités/réactions liées à la perfusion sont des effets décrits et listés dans les résumés des caractéristiques des 3 spécialités de rituximab. Elles font l'objet d'un risque important identifié, suivi dans les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSURs) annuels.

Le CTPV avait conclu :

« Face à ce cluster de cas marquant de réactions d'hypersensibilité à la perfusion de biosimilaires du rituximab, la réalisation d'une étude épidémiologique n'a pas été retenue à ce stade, ni une étude à partir des données issues de l'EGB (échantillon généraliste des bénéficiaires/SNIIRAM).

Il pourra être vérifié s'il existe dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) une étude de comparabilité, une étude de switch comme celle existante pour l'infliximab (NOR-SWITCH).

Il a été proposé de continuer de suivre cette problématique avec le CRPV de Nice. A l'issue de ces investigations, il pourrait alors être proposé, à l'ensemble des CRPV, une étude simple, pratique de terrain (afin d'interroger les prescripteurs) pour pouvoir mieux caractériser ces effets, notamment ceux survenant au moment d'un switch et avec une attention particulière pour les cas de décès. »

La direction produits présente ici l'ensemble des données de switch retrouvées dans les dossiers d'AMM/les études post-AMM de Truxima® et Rixathon® et sollicite l'avis du CSP sur la suite des investigations à mener le cas échéant.

## Données présentées

### ◆ Truxima®

Les effets indésirables, notamment les réactions liées à la perfusion, survenant suite à un switch de Mabthera® vers Truxima® ont été étudiés dans l'étude CTP10-1.3 (open-label, single-arm, maintenance study to demonstrate long-term efficacy and safety of Truxima in patients with rheumatoid arthritis who were treated with Truxima or Mabthera in study CTP10-1.1) et l'étude CTP10-3.2 (randomised, controlled, double-blind, parallel-group, phase 3 study to compare the pharmacokinetics, efficacy and safety between Truxima, Rituxan [princeps aux USA] and MabThera in patients with rheumatoid arthritis).

Au total, 129 patients ont fait l'objet d'un switch vers Truxima® dans ces études. Le rapporteur en charge de l'évaluation de ces données a conclu qu'il n'y avait pas d'augmentation notable du risque de réactions liées à la perfusion suite à un switch. Il est cependant noté que le taux global de réactions liées à la perfusion semble plus élevé dans le bras Truxima® que dans le bras Mabthera®/Rituxan® sur les données regroupées des études CTP10-1.1 (phase 1, randomised, controlled, multi-centre, 2-arm, parallel-group, double-blind study in patients with rheumatoid arthritis), CTP10-1.3 et CTP10-3.2 (27,4% vs 18,3% des patients).

Les études CTP10-3.3 (phase 1/3 randomised, parallel-group, active-controlled, double-blind study to demonstrate equivalence of pharmacokinetics and non-inferiority of efficacy for Truxima in comparison with Rituxan, each administered in combination with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone in patients with advanced follicular lymphoma) et CTP10-3.4 (phase 3, randomised, parallel-group, active-controlled, double-blind study to compare efficacy and safety between Truxima and Rituxan in patients with low tumour burden follicular lymphoma) sont en cours. Les rapports finaux de ces études dans lesquelles les réactions liées à la perfusion feront l'objet d'un point d'attention sont attendus respectivement fin 2019 et fin 2021.

◆ Rixathon®

L'incidence des réactions d'hypersensibilité, des réactions liées à la perfusion et de l'immunogénicité survenant suite à un switch de Mabthera® vers Rixathon® ont été étudiés dans l'étude dédiée GP13-302 (randomised, double-blind, parallel-group safety study with the aim to specifically address a potential safety risk of a switch from treatment with originator rituximab to treatment with Rixathon). Au total, 53 patients ayant préalablement été traités par au moins un cycle de Mabthera® ont été switchés vers Rixathon®. Le Rapporteur en charge de l'évaluation de ces données a conclu qu'il n'y avait pas de signal de sécurité identifié chez les patients ayant fait l'objet d'un switch. Il est noté que le taux de réactions liées à la perfusion apparaît inférieur dans le bras Rixathon® comparé au bras Mabthera®/Rituxan® pour cette étude (11,3% vs 18,5% des patients). Les taux de réactions liées à la perfusion étaient considérés similaires par le rapporteur dans les études GP13-201 (randomised, double-blind, controlled study to evaluate pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and efficacy of Rixathon and rituximab in patients with active rheumatoid arthritis refractory or intolerant to standard DMARDs and one or up to 3 anti-TNF therapies) et GP13-301 (randomised, controlled, double-blind phase 3 trial to compare the efficacy, safety and pharmacokinetics of Rixathon plus cyclophosphamide vincristine prednisone followed by Rixathon or Mabthera maintenance therapy in patients with previously untreated advanced stage follicular lymphoma).

Des données supplémentaires de sécurité concernant entre autres les réactions liées la perfusion, issues de registres anglais, suédois et allemands, sont attendues dans les rapports annuels qui seront soumis sur 4 ans.

## Discussion

Les membres du CSP soulignent que les études européennes présentées manquent de puissance pour confirmer les conclusions sur la sécurité d'emploi du rituximab et pour mettre en évidence des cas tels que les deux cas de décès rapportés par le CRPV de Nice et le cas grave rapporté ultérieurement par le CRPV de Tours. Ils rappellent que ce type de réaction diffère selon l'indication pour laquelle le rituximab est utilisé et précisent également que les lots de rituximab peuvent être plus ou moins immunogènes (pouvant être lié au procédé de fabrication) et que ces produits biologiques ne sont pas toujours strictement comparables.

Les membres du CSP s'accordent sur la nécessité de mener des investigations supplémentaires dans l'attente des prochaines données européennes, une étude à partir des données de l'EGB (Echantillon global des bénéficiaires) paraissant plus appropriée qu'une étude prospective de terrain pour mettre en évidence plus rapidement des données liées au switch et à la mortalité, en fonction de l'indication.

## Conclusions du CSP

### Conclusions

La direction produits sollicitera le GIS EPI-PHARE (Groupement d'Intérêt scientifique entre l'ANSM et la CNAM) pour voir la faisabilité d'une étude à partir des données de l'EGB et informera les membres du CSP de la suite donnée.

### Références documentaires

Présentation de la direction produit

## Suivi national de pharmacovigilance du baricitinib (OLUMIANT®)

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

### Présentation du dossier

#### Introduction

	PRINCEPS
<b>Nom commercial</b>	Olumiant®
<b>DCI</b>	Baricitinib
<b>Classe ATC</b>	L04AA37
<b>Forme pharmaceutique et dosage</b>	Comprimé pelliculé, 2 ou 4 mg
<b>Classe pharmacologique</b>	Inhibiteur des Janus kinases (1 et 2)
<b>Indication(s)</b>	Polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère – 2 <sup>ème</sup> ou 3 <sup>ème</sup> intention – Associé au méthotrexate ou monothérapie
<b>Condition de prescription et de délivrance (France)</b>	Prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie. Médicament d'exception.
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Centralisée
<b>PSUR : EURD list</b>	Pays rapporteur : Pologne Prochaine DLP : 22/10/2019 Fréquence de soumission : 6 mois
<b>Titulaire d'AMM / Exploitant</b>	Lilly
<b>Date d'obtention de l'AMM</b>	13/02/2017
<b>Date de commercialisation en France</b>	14/09/2017

La première présentation de ce suivi ouvert en octobre 2017 avait pour objectif de :

- ◆ surveiller profil de sécurité d'emploi
- ◆ suivre effets indésirables (EI) d'intérêt suivants :
  - Infectieux
  - Thromboemboliques
  - Évènements cardiovasculaires et dyslipidémie
  - Cancers
  - Exposition au cours de la grossesse

A noter, qu'une réévaluation du rapport bénéfice/risque est en cours au niveau européen pour une spécialité de la même classe, le tofacitinb (Xeljanz®) suite à l'observation d'un sur-risque d'embolie pulmonaire.

## Méthode

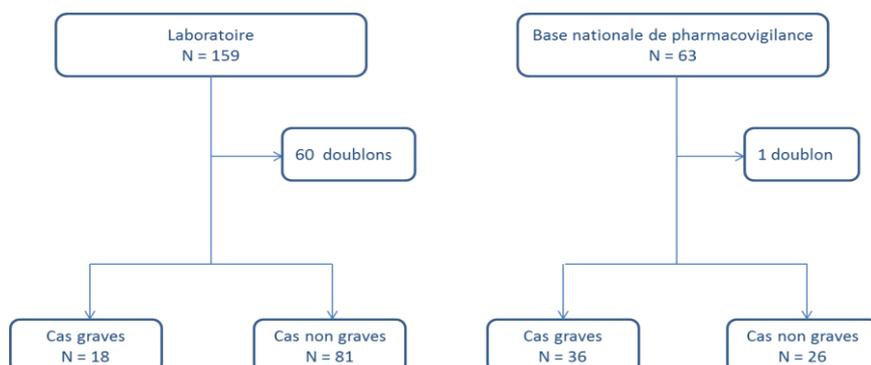
L'analyse porte sur la période 14/09/2017 au 30/06/2019.

- ◆ Analyse des observations :
  - Graves et non graves extraites de la BNPV (listings + fiches CIOMS)
  - Graves extraites des données des laboratoires concernés (listings + fiches CIOMS)
- ◆ Prise en compte des cas marquants
- ◆ Prise en compte des chiffres de vente donnés par le laboratoire.
- ◆ Détection automatisée de signal (ANSM)

## Résultats et discussion

### Description des cas

222 cas ont été reçus dont 61 doublons qui ont été exclus



161 cas ont été analysés dont 33% graves (n=54) rapportant 282 effets indésirables. Le sex ratio homme femme était de 0,3. L'âge moyen était de  $61 \pm 14$  ans (min 13 ; max 86 ans). L'indication était la polyarthrite rhumatoïde (PR) dans 51% des cas, et non renseignée dans 40%. Les SOC's les plus fréquemment retrouvés étaient les infections, les affections gastroentérologiques, les troubles généraux et les troubles respiratoires.

### Analyse des effets indésirables d'intérêt

#### Infections

45 cas, dont 27% graves (n=12).

Il s'agit d'un effet indésirable attendu en raison du mécanisme pharmacologique (interférence avec la réponse antivirale, fonctions des lymphocytes B et T, activation des macrophages...). Le CRPV rapporteur suggère l'ajout des effets suivants dans le RCP : Infection/pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* ; Bronchite ; Sinusite ; Pyodermite ; Folliculite ; Abscess sous-cutané.

#### Evènements thromboemboliques veineux

9 cas, tous graves.

La polyarthrite rhumatoïde est un facteur de risque, les méta-analyses sont contradictoires et le rationnel pharmacologique n'est pas clair. Le risque fait seulement l'objet d'une mention en rubrique 4.4 dans le

RCP. Le CRPV rapporteur suggère l'ajout des effets suivants en 4.8 dans le RCP : embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde.

### Evènements cardiovasculaires et dyslipidémies

10 cas rapportés sur la période dont 3 graves.

Ce risque n'est pas confirmé dans la littérature. Le CRPV rapporteur suggère l'ajout des effets suivants en rubrique 4.4 du RCP : embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde augmentation du risque cardiovasculaire (infarctus du myocarde, angine de poitrine...).

### Cancers

5 cas rapportés sur la période dont 4 graves.

Aucun cas de cancer viro-induit ou de lymphome retrouvé. Ce risque est déjà mentionné en rubrique 4.4. Le CRPV rapporteur propose un suivi lors du prochain rapport

### Autre cas graves

Le CRPV rapporteur note 3 cas graves de pneumopathies interstitielles et 1 cas d'agranulocytose, à suivre dans le prochain PSUR. A noter que le RCP mentionne un risque de neutropénie peu fréquente. Le suivi retrouve également 1 cas d'exposition durant la grossesse sans effet rapporté.

### Conclusions du rapporteur

Le CRPV rapporteur considère que les données de ce 1er rapport sont rassurantes et que le médicament est globalement bien toléré. Le RCP lui apparaît cependant insuffisant.

### Conclusions du CSP

**Question posée** Poursuivre le suivi et élargissement de celui-ci aux cas graves et non graves

#### Votes

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

#### Votes

Nombre de votants	11
Nombre d'avis favorables	8
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	3

### Conclusions

Ce suivi national de pharmacovigilance est donc prolongé pour un an, le prochain rapport comportera l'analyse des cas graves et non graves et la direction produit renforcera l'information sur le produit concerné.

### Références documentaires

Rapport du CRPV

## Suivi national de pharmacovigilance du tacrolimus par voie topique (PROTOPIC®)

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 de Toulouse
Traitement des DPI	Pas de liens d'intérêt

### Présentation du dossier

#### Introduction

<b>Date(s) d'ouverture du Suivi national et présentations antérieures en CTPV</b>	Ouverture : 2008 Présentation: 24.09.2019
<b>Nom commercial</b>	Protopic
<b>DCI</b>	tacrolimus
<b>Excipient(s) à effet notoire</b>	
<b>Forme pharmaceutique et dosage</b>	Pommade, 0,1% et 0,03%
<b>Classe pharmacologique</b>	Immunosuppresseur topique
<b>Indication(s)</b>	Dermatite atopique modérée à sévère
<b>Condition de prescription et de délivrance (France)</b>	Liste I Prescription réservée aux dermatologues et pédiatres Médicament d'exception
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Européenne centralisée (rapporteur : Irlande)
<b>Titulaire d'AMM / Exploitant</b>	Laboratoire Léo Pharma
<b>Date d'obtention de l'AMM Européenne</b>	Février 2002
<b>Date de commercialisation en France</b>	Mai 2003

#### Contexte

Compte tenu du profil pharmacologique du tacrolimus et de l'absence de données de sécurité à long terme pour la forme topique tacrolimus Protopic® sur le risque de cancer, en particulier de lymphomes et cancers cutanés, un suivi national de pharmacovigilance a été mis en place en 2008. Trois points ont été présentés en 2008, 2011 et 2014. L'objectif de ce rapport consiste à actualiser les données sur les notifications de lymphomes et cancers sous Protopic® 0,1% et 0,03%.

#### Matériels et méthode

Les cas de cancers et lymphomes enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance entre le 01/01/2014 et le 31/12/2018 ainsi que les observations françaises et internationales de la firme pharmaceutique ont été analysés. Une description des chiffres de ventes et des prescriptions (IMS France) a été réalisée. Une détection de signaux a été effectuée sur l'ensemble des effets indésirables.

#### Résultats

En France, 2 observations ont été notifiées dans la Base Nationale Pharmacovigilance : 1 carcinome spinocellulaire et 1 carcinome épidermoïde. La firme pharmaceutique a transmis 3 observations: 1 carcinome squameux, 1 lymphome T cutané et 1 syndrome de Sézary. Au niveau international, 39 cas supplémentaires de lymphomes et cancers sous Protopic® ont été rapportées par la firme. L'ensemble des notifications comprenait : 5 lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens (1 lymphome hodgkinien, 1 lymphome non-hodgkiniens et 3 lymphomes malins de type non précisé) et 17 cancers cutanés (3 carcinomes basocellulaires, 8 carcinomes squameux, 1 carcinome spinocellulaire, 1 cancer de la peau

non mélanome, 2 naevus et 2 papillomes cutanés). Les 17 observations restantes concernaient des cancers autres. Les données de ventes et de prescriptions montrent une augmentation des prescriptions et une persistance d'un mésusage prescripteurs et indication. La détection automatisée de signaux n'a détecté aucun nouveau signal.

### Discussion

Pendant cette période de suivi, ni l'analyse des notifications, ni les données de la littérature n'ont apporté de nouvel élément permettant d'écartier un risque de cancer associé au tacrolimus topique Protopic®. Ce risque est connu et est décrit dans le Résumé des Caractéristiques du Produit. Concernant le mésusage, en France, il persiste des prescriptions non conformes à l'AMM par les prescripteurs (médecins généralistes) pour le Protopic® 0,03% et pour l'indication, le plus souvent pour le vitiligo.

### Conclusion et perspectives

Au vue des données de l'enquête, il a été proposé que le rapport Bénéfice/Risque de protopic soit discuté au CSP de Dermatologie prochainement. Il a également été proposé de poursuivre le suivi et la collecte des données de prescription.

## Conclusions du CSP

**Question posée** Programmer ce suivi national de pharmacovigilance en comité scientifique permanent médicaments de dermatologie

### Votes

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

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

### Votes

Nombre de votants	11
Nombre d'avis favorables	5
Nombre d'avis défavorables	1
Nombre d'abstention	5

**Question posée** Demander des données d'utilisation à IMS Health

### Votes

Nombre de votants	11
Nombre d'avis favorables	6
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	5

### Conclusions

Ce suivi de pharmacovigilance sera présenté en comité scientifique permanent médicaments de dermatologie. Ce suivi est prolongé pour une durée d'un an et prendra en compte les données d'utilisation qui seront demandé à IMS Health.

### Références documentaires

Rapport du CRPV

## Enquête nationale de pharmacovigilance de l'apremilast (OTEZLA®)

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 de Paris HEGP
Traitement des DPI	Pas de liens d'intérêt

### Présentation du dossier

#### Introduction

<b>Date(s) d'ouverture du Suivi national et présentations antérieures en CTPV</b>	Ouverture : 11.12.2018 Présentation: 24.09.2019
<b>Nom commercial</b>	Otezla®
<b>DCI</b>	Aprémilast
<b>Excipient(s) à effet notoire</b>	lactose (sous forme de lactose monohydraté)
<b>Forme pharmaceutique et dosage</b>	comprimés pelliculés 10 mg 20 mg 30 mg
<b>Classe pharmacologique</b>	Immunosuppresseurs, immunosuppresseurs sélectifs
<b>Indication(s)</b>	Rhumatisme psoriasique Psoriasis
<b>Condition de prescription et de délivrance (France)</b>	Liste I
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Procédure d'enregistrement centralisée Pays rapporteur Irlande Co-rapporteur Royaume Uni
<b>Titulaire d'AMM / Exploitant</b>	Celgene Europe BV
<b>Date d'obtention de l'AMM Européenne</b>	15 janvier 2015
<b>Date de commercialisation en France</b>	Octobre 2016
<b>Pays commercialisant la (les) spécialité(s)</b>	Autriche, Belgique, Bulgarie, Croatie, Chypre, République Tchèque, Danemark, Estonie, Finlande, France, Allemagne, Grèce, Hongrie, Irlande, Italie, Lituanie, Luxembourg, Malte, Pays bas, Pologne, Portugal, Roumanie, Slovaquie, Espagne, Suède, Royaume Uni

#### Contexte

Otezla® (Aprémilast) est un inhibiteur de phosphodiesterase 4 (PDE4) qui a obtenu une autorisation de mise sur le marché européenne le 15/01/2015, par une procédure centralisée dans deux indications : le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antérieur et le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques. Les effets indésirables les plus fréquemment mentionnés dans le résumé de caractéristiques du produit (RCP) sont des affections gastro-intestinales incluant diarrhée, nausées, des affections neurologiques incluant céphalée et céphalée de tension, des affections psychiatriques incluant insomnie, dépression, idées et comportements suicidaires et des effets généraux comme une perte de poids importante.

Suite à la présentation d'un cas marquant d'effet indésirable psychiatrique de type manie dans un contexte de mésusage (traitement à visée amaigrissante), lors du comité technique de pharmacovigilance du 11 décembre 2018, il a été décidé l'ouverture d'une enquête nationale de pharmacovigilance ciblée afin de caractériser les effets indésirables psychiatriques non mentionnés dans le RCP et le plan gestion du risque (PGR), en particulier de type maniaque/impulsif ainsi que d'évaluer le mésusage de ce médicament dans un but d'amaigrissement.

## Matériels et méthode

Tous les cas d'effets indésirables psychiatriques et les mésusages, graves et non graves, pour lesquels Otezla® est codé en suspect ou en interaction, déclarés aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et saisis dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) ainsi que tous les cas d'effets psychiatrique (et de mésusage) déclarés à la firme jusqu'au 31/12/2018 ont été analysés, ainsi que les données de tous les rapports périodiques de sécurité (PSUR) de la période allant du 21 Septembre 2014 au 20 Mars 2019 (6 PSUR au total). Le plan de gestion des risques (PGR) a été analysé ainsi que la littérature médicale. La période totale d'analyse des données françaises s'étend donc du mois d'octobre 2016 (date de commercialisation de médicament en France par la firme titulaire de l'AMM, qui est la date depuis laquelle elle dispose de données de pharmacovigilance) au 31/01/2019.

## Résultats

L'interrogation de la base nationale de pharmacovigilance jusqu'au 31/12/2018, identifie 40 cas d'affections psychiatriques dont 32 troubles dépressifs (insomnie et idée/comportement suicidaire,...) et 9 cas (3 graves et 6 non graves) rapportant 12 effets psychiatriques inattendus dont des troubles bipolaires (maniaque ou hypomaniaque), des troubles du comportement (agressivité, violence), des troubles obsessionnels et des troubles anxieux.

Le laboratoire Celgene Europe Limited, a transmis 216 fiches CIOMS (dont 37 doublons) correspondant aux cas français rapportant des affections psychiatriques avec aprémilast déclarés au laboratoire jusqu'au 31/01/2019, (SOC). Parmi ces cas, 18 (8 cas graves, 10 cas non graves) rapportent 23 effets psychiatriques inattendus dont des troubles bipolaires (maniaque, hypomaniaque, virage maniaque, hyperactivité, excitabilité), des troubles du comportement (agressivité, violence) et des troubles anxieux (stress, crise d'angoisse, anxiété, nervosité).

La revue de la littérature retrouve un seul article rapportant la survenue de troubles du comportement après l'introduction d'aprémilast (García Martín, 2018). Concernant les cas de mésusage, dans la BNPV seul un cas est codé en mésusage, il s'agit d'un traitement hors AMM pour une maladie de Behçet et un cas codé en mésusage intentionnel dans les effets indésirables (cas marquant). Cependant, dans 8 dossiers l'indication du traitement n'est pas mentionnée et dans 4 dossiers, l'indication est codée come non connue.

Le laboratoire Celgene a transmis 15 cas de mésusage avec 15 effets indésirables (dont 2 graves et 13 non graves) cumulatifs jusqu'au 31 janvier 2019. Le taux de notification des cas de mésusage graves et non graves est de 0.7/1000 patients traités année [IC 95% 0.3- 1.1].

Au total, seul un cas de mésusage intensionnel pour perte de poids a été identifié (cas marquant).

## Conclusion et perspectives

Les données de cette enquête confirment le signal concernant les effets psychiatriques inattendus de type troubles bipolaires (manie, hypomanie, virage maniaque chez les patients bipolaire), troubles du comportement et troubles anxieux. Au vu de ces éléments, une information des professionnels de santé sur ce risque faible, semble nécessaire.

Actuellement, le risque de mésusage pour perte de poids n'est pas confirmé. Cependant ce risque potentiel devrait être ajouté dans le plan de gestion des risques (PGR). La poursuite de cette enquête doit être discutée.

Suite à cette enquête, il a été demandé au laboratoire, dans le cadre de la procédure PSUSA, une revue cumulative de tous les cas d'effets indésirables psychiatriques non attendus. Cette analyse est attendue dans le PSUSA de juillet 2020.

## Conclusions du CSP

---

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

### Votes

Nombre de votants	11
Nombre d'avis favorables	2
Nombre d'avis défavorables	3
Nombre d'abstention	6

**Question posée** Suivre le mésusage avec le produit concerné

### Votes

Nombre de votants	11
Nombre d'avis favorables	2
Nombre d'avis défavorables	4
Nombre d'abstention	5

### Conclusions

Il a été décidé d'arrêter l'enquête nationale de pharmacovigilance ainsi que le suivi du mésusage pour la perte de poids.

### Références documentaires

Rapport du CRPV

Ce compte-rendu a été adopté par neuf des onze membres. Les deux membres qui se sont abstenus souhaitent des comptes rendus qui reflètent d'avantage les échanges antérieurs aux discussions relatives aux votes.