

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

Comité scientifique permanent de surveillance et pharmacovigilance – Formation restreinte expertise Séance du 17 novembre 2020

Ordre du jour

Points	Sujets abordés	Action
1.	Introduction	
1.1	Ordre du jour	Pour adoption
1.2	Point sur les déclarations d'intérêts (DPI) et les situations de conflits d'intérêts	Pour information
2.	Dossiers Produits – Substances	
2.1	Suivi national de PV de la spécialité IMBRUVICA® (ibrutinib)	Pour discussion
2.2	Enquête nationale de PV relative à l'oxaliplatine et aux maladies veino-occlusives	Pour discussion
2.3	Enquête nationale de PV de la spécialité IBRANCE® (palbociclib)	Pour discussion
3.	Points divers	

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Statut	
		Présent	Excusé
Membres			
DRICI Milou-Daniel	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GENIAUX Hélène	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GERSON Michel	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JONVILLE-BERA Annie-Pierre	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAGARCE Laurence	Membre titulaire et expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAMBERT Didier	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEBRUN-VIGNES Bénédicte	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MASMOUDI Kamel	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MIREMONT Ghada	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
PERAULT-POCHAT Marie-Christine	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIERSON Marie-Michèle	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Experts			
ALLOUCHERY Marion	Experte ponctuelle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GOURAUD Aurore	Experte ponctuelle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NILI ASGARI Roya	Experte auditionnée	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM			
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
MOUNIER Céline	Directrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VIAL Thierry	Conseiller médical	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle sécurisation			
FERARD Claire	Cheffe de pôle / Modérateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TONNAY Véronique	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GAUCHER Louis	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle pilotage			
JACQUOT Baptiste	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAGUIDE Christine	Chargée de supervision	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle gestion du signal			
PIERRON Evelyne	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BIENVENU Jean-Baptiste	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MOHAMED SOULE Souraya	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, TRANSPLANTATION, NEPHROLOGIE, DES PRODUITS DE THERAPIE CELLULAIRE, TISSUS ET PRODUITS SANGUINS LABILES			
Pôle hématologie, néphrologie			
ANDREOLI Laura	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHOCARNE Peggy	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VERMILLARD Violaine	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle oncologie solide			
VIDIL Faustine	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Introduction

1.1. Adoption de l'ordre du jour

L'ordre du jour a été adopté.

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, a précisé qu'aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalé au regard des dossiers à l'ordre du jour.

Lien(s) identifié(s)					
Dossier	Nom Prénom	Type de lien	Niveau de lien	Période	Si lien niveau 2
2.2	GERSON Michel	Réalisation d'une vidéo financée par Mylan	1	2017	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
2.2	DRICI Milou-Daniel	Participation à des travaux scientifiques financés par Sanofi	1	01/07/2015 - 30/09/2019	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
2.2	MASMOUDI Kamel	Invitation à des congrès de neurologie organisés par Teva	1	01/01/2013 à aujourd'hui	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

Dossiers

Nom du dossier : Suivi national de PV de la spécialité IMBRUVICA® (ibrutinib)

Laboratoires	Janssen Cilag
Direction produit concernée	Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles
Experts	CRPV de Poitiers

Présentation du dossier

Introduction

L'ibrutinib, premier inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton, a été mis à disposition dès décembre 2013 dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC) en rechute et le lymphome du manteau en rechute. Il a ensuite reçu une autorisation de mise sur le marché européenne en octobre 2014 dans la LLC en rechute ou en première ligne en cas de délétion 17p ou de mutation TP53 et dans le lymphome du manteau en rechute ou réfractaire. L'extension secondaire de ses indications à la maladie de Waldenström en novembre 2016 puis à la LLC en première ligne chez des patients adultes non précédemment traités et inéligibles à un traitement à base de fludarabine en février 2017 a élargi le champ de prescription de l'ibrutinib et le nombre de patients traités. Dans ce cadre, l'ibrutinib fait l'objet d'un suivi national depuis le 31/10/2016, complétant un plan

de gestion des risques (PGR) européen. A l'issue du comité scientifique permanent du 19/11/2019, la poursuite du suivi national a été décidée en limitant l'analyse aux cas graves. Ce quatrième rapport fait donc le bilan des effets indésirables graves (EIG) notifiés en France entre le 01/09/2019 et le 31/08/2020.

Méthode

Pour ce 4^{ème} rapport, l'ensemble des cas graves notifiés au laboratoire et aux centres régionaux de pharmacovigilance entre le 01/09/2019 et le 31/08/2020, les données issues du rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR) 8 et du dernier PGR ont été analysés. Une revue de la littérature a été réalisée en parallèle.

Résultats et discussion du rapporteur

Au total, 177 cas graves ont été analysés, soit 300 EIG. Le taux de notification des cas graves est en nette diminution (4,6 cas graves pour 100 patients-année *versus* 7,6 cas graves pour 100 PA sur la période précédente). Dix-neuf décès (10,7%) ont été rapportés sur la période. L'âge médian des patients était de 75 ans [35-95]. Plus de la moitié était traitée pour une LLC (58,8%).

Souligné à plusieurs reprises dans les précédents rapports, le risque d'insuffisance cardiaque (IC) sans troubles du rythme associés a été confirmé par l'analyse cumulative des cas fournie dans le PSUR 8 et a été ajouté au RCP. D'autres effets indésirables (EI) cardiaques inattendus identifiés tout au long de ce suivi national, à savoir les péricardites (n=15 cas depuis le début du suivi), les troubles de conduction (n=5 cas depuis le début du suivi) et les atteintes cardiaques d'issue fatale, sont toujours en cours d'investigation au niveau européen. Décrites à plusieurs reprises dans la littérature, les ruptures spléniques à l'arrêt de l'ibrutinib ont fait l'objet d'un ajout à la section 4.4 du RCP.

Sur la période, d'autres conséquences d'un arrêt transitoire de l'ibrutinib ont été mises en évidence, notamment un effet rebond ou encore un tableau mimant un syndrome de Richter. Douze cas de cancer secondaire ont été rapportés sur la période. Pour rappel, devant un cas de mélanome métastatique chez une patiente traitée par l'ibrutinib pour une LLC et naïve de tout traitement rapporté sur la période précédente, un commentaire a été adressé au rapporteur européen. Une revue cumulative des cas de cancer secondaire en particulier chez les patients naïfs de traitement est prévue dans le prochain PSUR. Rapporté à la fois dans la littérature et dans la notification spontanée et d'évolution parfois fatale, le risque de syndrome d'activation macrophagique (SAM) mis en évidence dans le précédent rapport a été ajouté au RCP. Concernant les EIG cutanés inattendus, les pseudolymphomes, les atteintes unguéales et les toxidermies sévères feront l'objet d'une revue cumulative dans le PSUR 9. A l'issue de l'analyse des cas dans le cadre d'un signal européen, le risque de dermatose neutrophilique a été ajouté au RCP. L'analyse de la littérature sur la période retrouve par ailleurs de multiples cas décrits de vascularite cutanée, qui viennent conforter les 3 cas rapportés au cours de ce suivi national. Aussi, 4 cas de syndrome mains-pieds ont été rapportés depuis l'ouverture du suivi national. Enfin, ce suivi est marqué par un nouveau cas d'uvéite intermédiaire d'évolution favorable sous corticothérapie intraveineuse malgré la poursuite de l'ibrutinib.

A l'issue de la revue fournie dans le PSUR 8, le rapporteur européen a demandé l'ajout du risque d'uvéite en tant que risque important potentiel du PSUR et une nouvelle analyse cumulative des cas dans le prochain PSUR.

Conclusions du rapporteur

Sur la période du 01/09/2019 au 31/08/2020, certains signaux identifiés précédemment ont été ajoutés au RCP européen : insuffisance cardiaque sans troubles du rythme associés, SAM, ruptures spléniques, dermatoses neutrophiliques. Rapporté à plusieurs reprises dans la littérature, le risque d'effet rebond ou encore de pseudo syndrome de Richter dans les suites de l'arrêt de l'ibrutinib mérite d'être mentionné au RCP selon le rapporteur. A l'issue de ce 4^{ème} rapport, compte-tenu de la franche diminution du taux de notification des cas graves et de la prise en compte des signaux identifiés, le CRPV propose la clôture du suivi national et qu'une revue cumulative des cas de syndrome mains-pieds (compte-tenu du handicap fonctionnel associé) et de vascularite soit réalisée par le laboratoire dans le prochain PSUR.

Discussion en CSP

Les discussions ont principalement porté sur :

- Les cas de pseudo-syndrome de Richter et d'effet rebond dans les suites de l'arrêt transitoire de l'ibrutinib le plus souvent dans le contexte d'une chirurgie et d'évolution favorable à la réintroduction de l'ibrutinib. Le mécanisme d'action évoqué est proche de celui des ruptures spléniques à l'arrêt de l'ibrutinib. En effet, l'arrêt de ce dernier aboutirait à une prolifération massive des clones de la LLC.
- La toxicité cardiaque de l'ibrutinib, en particulier les troubles de la conduction. Le RCP n'apparaît pas assez précis quant à la surveillance cardiologique (ECG) à mettre en place. Les troubles de la conduction sont suivis dans les PSURs sans qu'il n'ait été possible à ce stade de conclure formellement quant au rôle de l'ibrutinib. La surveillance des troubles de la conduction est maintenue au niveau européen.
- Les pseudo-lymphomes. Une revue cumulée est attendue dans le prochain PSUR, elle permettra de mieux caractériser ce risque.

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP sont favorables aux propositions du rapporteur et proposent de clore le suivi national de PV.

Références documentaires

Rapports du CRPV de Poitiers

Nom du dossier : Enquête nationale de PV relative à l'oxaliplatine et aux maladies veino-occlusives

Laboratoires	Accord, Arrow, Chemical Pharma, Hospira, Kabi, Medac, Mylan, Sanofi, Sun, Teva et Winthrop
Direction produit concernée	Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles
Experts	CRPV de Lyon

Présentation du dossier

Introduction

La présente enquête a été décidée en raison de la constatation par le groupe LYSA (The Lymphoma Study Association), au début de l'année 2018, d'une augmentation de la notification de MVO au décours d'une autogreffe de CSH pour le traitement de lymphome malin non Hodgkinien (LMNH) chez des patients préalablement traités par R-DHAOx. La survenue d'une MVO associée à l'oxaliplatine est décrite dans le RCP du médicament et est bien évaluée notamment chez les patients pris en charge pour un cancer colorectal avec métastases hépatiques.

Méthode

Le CRPV de Lyon a examiné l'ensemble des sources d'information à disposition (cas enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance, registre DefiFrance et travail de mémoire sur le sujet).

Résultats et discussion du rapporteur

Sur la période d'analyse, seules 10 observations sont retrouvées dans la BNPV dont au moins 6 notifiées à posteriori dans le contexte d'alerte. Aucune conclusion ne peut être tirée de cette analyse concernant d'éventuels facteurs de risque de survenue ou le rôle de l'oxaliplatine par rapport aux autres éléments (contexte de greffe, éventuels autres facteurs de risque associés) dans la survenue de la MVO. La répartition géographique et temporelle des observations laisse supposer une sous-notification importante. L'exploration des autres sources de données nationales hors BNPV est compliquée par l'absence de données communes suffisantes permettant d'identifier avec certitude les observations uniques. Dans l'hypothèse la plus défavorable, en faisant l'addition des cas des 3 sources de données, hors doublons identifiés, on aboutit à un total de 26 cas survenus en France sur la période 2013-2018.

Conclusions du rapporteur

L'enquête ne permet pas d'identifier des facteurs de risque de survenue et aucun nouveau cas n'a été rapporté depuis 2 ans. L'examen du PSUSA oxaliplatine par le PRAC en octobre 2018 a conclu à l'absence d'argument pour ouvrir un signal sur ce risque. Le rapporteur propose donc la clôture de cette enquête.

Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

- La sous notification possible pour ce type de maladie rare et dont le diagnostic est complexe. Les MVO ne sont pas seulement liées à des médicaments. L'oxaliplatine n'est pas toujours identifiée comme pouvant être à l'origine des MVO et l'imputabilité de l'oxaliplatine n'est pas toujours certaine ;
- Les liens entre l'ANSM et le LYSA (Lymphoma Study Association). L'envoi du rapport d'enquête sera envoyé au LYSA après le CSP.

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP sont favorables à la majorité aux propositions du rapporteur de clôturer cette enquête nationale de pharmacovigilance. Un membre s'est abstenu du fait que le rapport n'ait pas été envoyé en amont à l'association LYSA.

Références documentaires

Rapports du CRPV de Lyon

Nom du dossier : Enquête nationale de PV de la spécialité IBRANCE (palbociclib)

Laboratoires	Pfizer
Direction produit concernée	Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles
Experts	CRPV d'Angers

Présentation du dossier

Introduction

Le palbociclib est une pyridopyrimidine inhibitrice des kinases 4 et 6 dépendantes des cyclines (cyclindependent kinases 4 and 6, CDK4/6) sélective et réversible. Il est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif aux récepteurs hormonaux (RH) et négatif au récepteur du facteur de croissance épidermique humain- 2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]) en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou le fulvestrant. Ce médicament a été disponible en ATU de cohorte du 13/01/2016 au 15/01/2017. Les risques importants potentiels du palbociclib lors du suivi de l'ATU étaient : allongement du QT, pneumopathie interstitielle, hyperglycémie, troubles de la reproduction et du développement et évènements thromboemboliques veineux. Lors de ce suivi, un point avait été fait sur les atteintes rénales et un autre sur les atteintes hépatiques aboutissant à l'ajout des élévations de transaminases dans le résumé des caractéristiques du Produit (RCP).

Dans le plan de gestion des risques (PGR) les risques importants identifiés sont la myélosuppression et les pneumopathies interstitielles ; les risques importants potentiels sont : allongement de l'intervalle QT, hyperglycémie, toxicité sur la reproduction. Les données manquantes importantes sont le traitement chez les patients de sexe masculin, les effets hépatiques et rénaux ainsi que l'utilisation à long terme. Depuis le dernier rapport, un signal sur les lupus a été ouvert et est actuellement en cours d'investigation au niveau européen. Un signal sur les atteintes hépatiques a également été ouvert et une étude d'évaluation de la toxicité hépatique sera conduite par le laboratoire. Une revue cumulative des cas de PRES (syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible) a été demandée au laboratoire et est attendue dans le prochain PSUR. Un signal sur les réactions cutanées sévères a été ouvert puis clos par la Food & Drug Administration.

Méthode

Dans cette enquête les données de la Base nationale de Pharmacovigilance (BNPV) et du laboratoire sur la période du 01/05/2019 au 30/06/2020 ont été analysées.

Une analyse de la littérature a également été effectuée. VigiBase a été consultée pour les effets indésirables d'intérêt.

Résultats et discussions du rapporteur

Après exclusion des doublons, des cas sans effet indésirables et des cas émanant des études cliniques 319 cas ont été analysés (155 cas de la BNPV et 164 cas du laboratoire) dont 133 cas graves.

Deux décès ont été rapportés. La population était très majoritairement féminine (309/313 patients pour lesquels le sexe était connu) et l'âge moyen de 69 ans ce qui est en accord avec l'indication du palbociclib.

Lors de l'analyse, plusieurs effets indésirables non présents dans le RCP ont attiré l'attention du rapporteur qui juge utile le renforcement de l'information produit en particulier sur le potentiel radiosensibilisant du palbociclib, sur les atteintes hépatiques et rénales mais également sur les atteintes unguéales, les syndromes main-pied, les atteintes de la muqueuse digestive. Les effets immunologiques et hématologiques de type leucémie et syndrome myélodysplasique constituent un signal potentiel à investiguer. D'autres effets doivent également continuer à être surveillés plus particulièrement : effets neurologiques (PRES et neuropathie), atteintes cutanées sévères et ostéonécroses de la mâchoire. Certains signaux sont actuellement en cours d'évaluation: lupus, atteintes hépatiques et PRES.

En raison de la publication de cas graves avec une statine et le vérapamil et une plausibilité pharmacologique, il est souhaitable que ces interactions potentielles soient transmises au CSP sécurisation de l'utilisation des médicaments formation interactions médicamenteuses pour analyse.

Conclusions du rapporteur

Au vu des deux rapports de suivi, il apparaît important de renforcer l'information produit sur les effets indésirables du palbociclib et de poursuivre la surveillance des effets graves.

Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur les points suivants :

- Le signal sur le lupus a été réfuté par le laboratoire qui ne retient pas le lien de causalité entre les cas de lupus et le palbociclib en fonction des données disponibles ; mais le signal est toujours en cours d'évaluation au niveau de l'EMA.
- Les cas d'hémopathies malignes ont été revus par un expert en immunologie/hématologie : le cas de LAL (issue de la littérature et survenu au cours d'un traitement par palbociclib pendant la période de suivi) a été revu par cet expert en immunologie mais n'est pas en faveur du rôle du médicament. Compte tenu du mécanisme d'action du palbociclib (inhibiteur CDK4 et 6 empêchant la surexpression des CDK4 et pouvant être à l'origine des hémopathies malignes (atteintes au niveau lymphocytaire), la survenue d'hémopathie de ce type est peu probable par ce mécanisme. Les LAM et Syndrome myélodysplasiques sont en général observés avec d'autres chimiothérapies cytotoxiques sachant que les inhibiteurs CDK 4 et 6 seraient plutôt cytostatiques.
- Un effet immunomodulateur est possible (notamment sur le nombre de cellules T régulatrices), mais ce serait plutôt un mécanisme indirect sur le système immunitaire (à la différence des antiPD1/PDL1). Il est néanmoins nécessaire d'un suivi à long terme sur les effets leucémiques ou tumoraux.
- La remontée d'évènements indésirables par les infirmiers libéraux dans le cadre d'un programme d'accompagnement des patients traités par chimiothérapie orale comme AKO@dom ou l'application my eReport (programmes bénéficiant de financement par des laboratoires pharmaceutiques).
- Le potentiel photosensibilisant de ce produit peut être lié à un mésusage. Certains oncologues semblent utiliser le palbociclib pour rendre la radiothérapie plus efficace. Il peut y avoir un intérêt thérapeutique dans ce contexte.
- Le signal sur la toxicité digestive, qui semble non négligeable avec le souhait d'apporter des précisions dans l'information produit du palbociclib sur cette toxicité.
- Les cas graves d'interaction avec une statine ou le vérapamil avec plausibilité pharmacologique : ces interactions potentielles seront transmises au CSP sécurisation de l'utilisation des médicaments formation restreinte « interactions médicamenteuses » (CSP IAM) pour analyse. Le vérapamil inhiberait la P-glycoprotéine qui augmenterait la toxicité du palbociclib. Un retour d'information a été demandé à la suite du passage en CSP IAM.

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP sont favorables aux propositions du rapporteur de poursuivre cette enquête nationale de pharmacovigilance en ciblant sur les cas graves.

Références documentaires

Rapports du CRPV d'Angers

Le compte-rendu a été adopté à la majorité.