

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

Comité scientifique permanent de surveillance et pharmacovigilance – Formation restreinte expertise Séance du 09 mars 2021

Ordre du jour

Programme de séance

	Sujets abordés	Action
1.	Introduction	
1.1	Ordre du jour	Pour adoption
1.2	Gestion des liens d'intérêts	Pour information
2.	Dossiers Produits – Substances	
2.1	Enquête nationale de PV des spécialités à base de rituximab	Pour discussion
3.	Point divers	

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Excusé
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Membres			
BAUDRU Patrick	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DRICI Milou-Daniel	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GERSON Michel	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JONVILLE BERA Annie-Pierre	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LAGARCE Laurence	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAMBERT Didier	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LE BELLER Christine	Membre suppléant	<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-SALAME Ghada	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PELÉ Gérard	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PERAULT-POCHAT Marie-Christine	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
PIERSON Marie-Michèle	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TRENQUE Thierry	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
YELEHE-OKOUMA Melissa	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Experts			
BOURNEAU-MARTIN Delphine	Expert ponctuel	<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	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle pilotage			
JACQUOT Baptiste	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QUERO Nolwenn	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENT 1			
POLE 2 : oncohématologie, hématologie, néphrologie			
ANDREOLI Laura	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GADEYNE Marie	Cheffe de pôle	<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.

Dossiers

Nom du dossier : Enquête nationale de pharmacovigilance des spécialités à base de rituximab

Laboratoires	Roche, Celltrion et Sandoz
Direction produit concernée	Direction médicale médicament 1
Experts	CRPV d'Angers

Présentation du dossier

Introduction

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique glycosylé qui cible sélectivement les lymphocytes B exprimant le CD20, entraînant une déplétion sélective en lymphocytes B exprimant le CD20.

Il est autorisé en France avec 2 formulations différentes, pour le Mabthera® (princeps) : intraveineuse (IV) et sous-cutanée (SC). La formulation IV est indiquée pour le traitement du lymphome non hodgkinien (LNH), de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), de la polyarthrite rhumatoïde (PR), de la granulomatose avec polyangéite (GPA), de la polyangéite microscopique (PAM) et du pemphigus vulgaris. La formulation SC est indiquée pour le traitement des patients atteints de LNH et de LLC au cours du deuxième cycle ou des cycles suivants. Les biosimilaires Truxima® et Rixathon® sont disponibles uniquement sous forme IV. Le rituximab est indiqué chez l'enfant dans les LNH, la GPA et la PAM.

Compte tenu du nombre important de cas marquants rapportés avec le rituximab lors des dernières réunions de la formation restreinte signal du Comité Scientifique Permanent (CSP) PV et surveillance du médicament, ses membres se sont prononcés le 25 février 2020 en faveur de l'ouverture d'une enquête de Pharmacovigilance pour les effets indésirables suivants : (1) Risque thromboembolique veineux, (2) Abscès dentaire/chute de dents, (3) Panniculite, (4) Méningoencéphalite virale, (5) Manifestations psoriasiques remontées en hors autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la SEP, (6) Syndrome de Guillain Barré et ses variants, auxquels s'est ajouté l'item suivant au cours de l'enquête : (7) Décès en lien avec une réaction liée à la perfusion.

L'objectif de cette enquête est de mettre en évidence et de caractériser ces risques majoritairement non décrits dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) actuel, en amont des prochains rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSURs).

Méthode

Dans cette enquête, les cas rapportés et enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) depuis la date de commercialisation jusqu'au 30/11/2020 ont été recherchés à l'aide d'une sélection de termes établie lors d'une réunion méthodologique entre le CRPV rapporteur et l'ANSM, et analysés par le CRPV rapporteur. Une analyse de la littérature et des 3 derniers PSURs annuels a été effectuée. La base de données mondiale VigiBase® a été également consultée.

Résultats et Discussion du rapporteur

Pour le risque de thromboembolie veineuse, l'analyse des 48 cas retenus a mis en évidence 2 cas d'intérêt en raison de leur rechallenge positif, ajouté à l'absence d'autres facteurs de risque dans 1 de ces 2 cas. 18% de décès ou de mise en jeu du pronostic vital sont rapportés dans la BNPV et 15% de décès dans VigiBase® ainsi qu'une utilisation hors AMM/RTU (recommandation temporaire d'utilisation)

dans près de 1/3 des cas. Un autre cas de thrombose veineuse sans facteur de risque identifié est identifié dans la littérature. Le rituximab était administré par voie intraveineuse dans 46 cas et par voie sous cutanée dans 1 cas (donnée inconnue dans 1 cas). L'analyse des données a aussi montré que dans 80% des cas, un facteur de risque prothrombotique était présent. L'hypothèse d'une augmentation du risque pro thrombotique par le rituximab chez les patients ayant déjà des facteurs de risque prothrombotiques, est discutée.

Pour le risque de méningoencéphalite virale, les 9 cas analysés surviennent majoritairement avec entérovirus (6 cas/9 dans la BNPV) dans un contexte d'hypogammaglobulinémie et/ou d'effondrement lymphocytaire. Le rituximab était administré par voie intraveineuse dans 8 cas et par voie sous cutanée dans 1 cas. Les données de la littérature sont également nombreuses avec ce virus (27 cas chez l'adulte et 1 chez l'enfant) et le dernier PSUR a mis en évidence 2 cas fatals.

L'analyse des 16 cas de manifestations psoriasiques a montré que cet effet indésirable survenait avec le rituximab, qu'il soit prescrit dans la SEP (n=6) ou dans une autre indication (n=10). Il s'agissait de la seule molécule suspectée dans 81% des cas de la BNPV et la chronologie était évocatrice. Le rituximab était exclusivement administré par voie intraveineuse. Les données de la littérature sont nombreuses (18 cas de psoriasis ou d'arthrite psoriasique, 3 cas d'aggravation de psoriasis chez l'adulte et 2 cas de psoriasis chez l'enfant).

Pour le risque de Syndrome de Guillain Barré et ses variants, l'analyse des 23 cas a mis en évidence des cas de rechallenge positif, des cas où le bilan étiologique est complet et négatif, 17% de cas fatals (n=4) dont 2 avec une utilisation hors AMM/RTU dans la BNPV. Le rituximab était exclusivement administré par voie intraveineuse. Neuf cas ont été également rapportés dans la littérature.

Sur ces arguments, un lien entre ces 4 risques non décrits dans le RCP et le rituximab semble se confirmer.

Le risque de décès en lien avec une réaction liée à la perfusion est déjà mentionné dans le RCP pour toutes les indications et a fait l'objet d'une analyse dans le PSUR de 2018 qui n'a pas remis en cause le rapport bénéfice / risque global du rituximab même si ce risque a été jugé important.

L'analyse des 14 réactions à la perfusion fatales françaises ne semble pas faire évoluer cette précédente analyse européenne. La réalisation d'une étude pharmacoépidémiologique en France a déjà été proposée à la suite de précédents cas marquants, pour évaluer plus précisément le risque de réactions liées à la perfusion avec le princeps du rituximab et ses biosimilaires.

Pour le risque d'abcès dentaire/chute de dents, les 11 cas inclus décrivent 7 cas d'infections et 4 autres cas décrits en dehors d'un contexte infectieux. Le risque infectieux étant bien décrit dans le RCP, l'absence de données ne permettant pas d'éliminer d'autres étiologies, la présence de chimiothérapies co-suspectées, le faible nombre de cas et l'absence de données dans la littérature font que ce signal est difficile à confirmer à ce jour.

Pour le risque de panniculite, l'analyse de 3 cas de panniculite (voie IV) a montré que l'identification des cas était difficile à appréhender en raison de la classification complexe des panniculites. Seuls 2 cas peuvent faire évoquer un lien entre rituximab et panniculite mais le contexte de leucémie lymphoïde chronique peut en être une étiologie possible. Ce signal est donc aussi difficile à confirmer à ce jour.

Conclusions du rapporteur

Au vu de l'analyse présentée dans ce rapport, un signal est confirmé entre le rituximab et certains risques non identifiés dans le RCP comme :

- le risque thromboembolique veineux ;
- les méningo-encéphalites à entérovirus ;
- les manifestations psoriasiques quelle que soit l'indication du rituximab ;
- le syndrome de Guillain-Barré et ses variants.

Ceux-ci pourraient être portés à la connaissance de l'EMA.

Les réactions fatales liées à la perfusion sont déjà décrites dans le RCP pour toutes les indications et le risque ne semble pas évoluer depuis la précédente analyse européenne. Une étude

pharmacoépidémiologique est programmée par le groupement d'intérêt scientifique EPIPHARE pour évaluer plus précisément le risque de réactions à la perfusion, notamment avec une comparaison entre le princeps et les biosimilaires du rituximab.

Au vu de la faiblesse de certains signaux comme les abcès dentaires / la chute de dents et les panniculites, ceux-ci sont à garder en mémoire.

La poursuite de cette enquête ne semble pas justifiée pour ces risques.

Discussion en CSP

En introduction au débat sur ce médicament, un membre du CSP représentant les usagers réitère son souhait que les rapports présentés devant la formation restreinte « Expertise » intègrent un rappel du contexte des pathologies et des traitements avant de dérouler la partie purement scientifique liée à la pharmacovigilance.

Les discussions ont porté sur :

- Les 4 signaux confirmés par le CRPV rapporteur. Ces signaux seront remontés par l'ANSM à l'EMA lors du prochain rapport européen d'évaluation des rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUSA).
 - o Le risque thromboembolique : seule une étude pharmacoépidémiologique permettrait de mettre en évidence un risque prothrombotique du rituximab, mais à la vue des cas analysés, il semblerait que le rituximab augmenterait le risque prothrombotique chez les patients ayant déjà des facteurs de risque prothrombotiques.
 - o Le risque de méningoencéphalites à entérovirus : il était très difficile de réaliser ce diagnostic chez des patients traités pour des pathologies tumorales. Il a été précisé que spécifier les entérovirus parmi toutes les sources d'infections pourrait aider à établir un diagnostic plus rapide en cas de méningoencéphalite suspectée virale et donc une prise en charge adaptée.
 - o Les manifestations psoriasiques : Le signal devrait être un peu modéré par le fait que c'est une pathologie très fréquente.
 - o Le syndrome de Guillain-Barré et ses variants.
- Les 2 signaux à garder en mémoire.
 - o Le risque de chute de dents/abcès dentaire qui ne peut être exclu et pour lequel les CRPV sont régulièrement interrogés de façon générale avec les immunosuppresseurs, mais qui ne peut être confirmé à ce stade et pour lequel il manque des informations, notamment sur l'hygiène bucco-dentaire dans les cas rapportés.
 - o Le risque de panniculite, difficile à mettre en évidence et dont les cas sont difficiles à identifier.
- Le signal concernant les réactions à la perfusion, qui constitue déjà un risque important identifié du rituximab suivi dans les PSURs avec plusieurs mesures de réduction du risque décrites dans les RCP, et pour lequel une étude pharmacoépidémiologique devrait être prochainement initiée en France (étude planifiée mais pour le moment retardée en raison d'études prioritaires initiées dans le contexte de la pandémie de covid-19).

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP sont d'accord avec les propositions du rapporteur. Ils proposent de clore l'enquête nationale de pharmacovigilance.

Références documentaires

Rapports du CRPV d'Angers

Ce compte-rendu a été adopté à la majorité.