

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

Comité scientifique permanent de surveillance et pharmacovigilance – Formation restreinte expertise Séance du 19 avril 2022

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	Suivi national de PV de la spécialité XELJANZ (Tofacitinib)	Pour discussion
2.2	Suivi national de PV de la spécialité OLUMIANT (Baricitinib)	Pour discussion
2.3	Suivi national de PV de la spécialité KEYTRUDA (Pembrolizumab)	Pour discussion
3.	Point divers	

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Excusé
Membres			
BAUDRU Patrick	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DRICI Milou-Daniel	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LAGARCE Laurence	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LE BELLER Christine	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEBRUN-VIGNES Bénédicte	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MASMOUDI Kamel	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PERAULT-POCHAT Marie-Christine	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
PELÉ Gérard	Membre suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
PIERSON Marie-Michèle	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PINEL Sylvine	Membre suppléant	<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			
SASSIER Marion	Experte ponctuelle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VALNET-RABIER Marie-Blanche	Experte ponctuelle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEPELLEY Marion	Experte ponctuelle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM			
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
MOUNIER Céline	Directrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle sécurisation			
FERARD Claire	Cheffe de pôle / Modérateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PERRIOT Sylvain	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TONNAY Véronique	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle pilotage			
FERDAVOUS Shifa	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JACQUOT Baptiste	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle gestion du signal			
EMERY MOREL Frédérique	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIERRON Evelyne	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENT 1			
Pôle 1 : Oncologie solide			
MATTON Alexandre	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENT 2			
Pôle 2 : antalgie, anesthésie, médicaments des addictions, rhumatologie			
ABOU-TAAM Malak		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GIROD Laurence		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle 3 : Dermatologie, déficits enzymatiques, médecine interne, hépatologie, gastro-entérologie			

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Excusé
CAMHAJI Nicolas	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HUEBERT Stéphanie	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SARGI Lama	Evaluatrice	<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 signalée au regard des dossiers à l'ordre du jour.

Dossiers

Nom du dossier : Suivi national de PV de la spécialité XELJANZ (Tofacitinib)

Laboratoire	PFIZER
Direction médicale médicament concernée	DMM2
Expert	CRPV de Besançon

Présentation du dossier

Introduction

Tofacitinib (XELJANZ®) et baricitinib (OLUMIANT®) sont les 2 spécialités les plus connues d'une nouvelle classe pharmacologique en pleine expansion. Ce sont des inhibiteurs de Janus kinases (JAK), initialement indiqués dans la prise en charge de polyarthrite rhumatoïde (PR). Disponibles en France depuis octobre 2017, un suivi national de Pharmacovigilance a été ouvert afin de suivre le profil de sécurité de ces 2 molécules. Une première présentation pour baricitinib a eu lieu en septembre 2019, et la poursuite du suivi avait été retenue. Pour tofacitinib, à l'époque en analyse de signal à l'Europe sur les événements thromboemboliques veineux, il n'avait pas fait l'objet d'une présentation en CSP. Ainsi, il s'agit du premier rapport complet pour le tofacitinib sur son profil de sécurité à partir des données françaises.

Méthode

Dans cette enquête, le rapporteur a analysé les données de notifications françaises issues de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) et de la firme du 01/10/2017 au 30/06/2021 complétées par l'analyse du dernier periodic safety update report (PSUR) transmis par le laboratoire. Une revue de la littérature fournie par le laboratoire et complétée par le rapporteur a été effectuée ainsi qu'une consultation de Vigilyze. Deux périodes sont décrites. La première correspond à la période du premier rapport du baricitinib (13/02/2017 – 30/06/2019) et la seconde à la période commune pour la présentation en CSP du deuxième rapport baricitinib (01/07/19 – 30/06/21).

Résultats et Discussion du rapporteur

Un total de 733 cas a été analysé. Globalement, le profil de sécurité est identique à ce qui est décrit dans le résumé caractéristique produit (RCP) et suivi par le plan de gestion des risques dans les indications historiques. Le système organe classe (SOC) infections et infestations est le plus représenté et ce constat est en cohérence avec le mécanisme d'action de la classe pharmacologique. Les décès recensés font suite à une infection grave. Les risques identifiés au niveau européen sont bien identifiés en France, à savoir les événements thromboemboliques veineux, les cancers du poumon et cutanés. Les événements cardiaques majeurs et les troubles psychiatriques ne ressortent pas dans notre analyse. Le SOC affections cutanées, bien que sans toxidermie grave, contient plusieurs cas de dermatite acnéiforme, également recensés dans les PSUR et qui ne sont pas cités dans le RCP. Les affections du SOC affections gastro-intestinales sont difficilement interprétables car il existe des facteurs confondants avec la maladie sous-jacente. Enfin, il existe quelques cas d'évènements thromboemboliques de localisation oculaire et d'autres atteintes de type kératite, qui font l'objet d'un signal en cours à l'Europe et qui ne sont pas listés dans le RCP.

Conclusions du rapporteur

Les différents points de surveillance identifiés dans le premier rapport ont bénéficié d'une analyse de risque dont les conclusions sont les suivantes.

Le CRPV rapporteur a passé en revue les risques identifiés du plan de gestion des risques (PGR) et les signaux en cours ou clos.

Les EI sont globalement attendus et conformes au RCP en vigueur. Cependant, certains points méritent un suivi, surtout dans les indications d'autorisation de mise sur le marché (AMM) à venir et l'utilisation hors AMM :

- les affections cutanées de type acné qui doivent être revues surtout sous l'angle du risque infectieux liés à cette classe pharmacologique ;
- les atteintes cardiaques dans les indications nouvelles ;
- les affections gastro-intestinales dans les nouvelles indications ;
- les affections oculaires, non référencées dans le RCP ;
- le risque fatal associé aux infections.

Il y a peu de patients exposés en France dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde (PR) et les cas sur les nouvelles indications sont encore peu nombreux. Un focus sur ces nouvelles indications doit être assuré et les indications hors AMM doivent être surveillées afin d'affiner le profil de sécurité dans ces situations.

Le risque infectieux doit être bien connu des patients.

Discussion en CSP

La discussion des suivis nationaux de pharmacovigilance sur le baricitinib et le tofacitinib s'est déroulée à l'issue de la présentation du suivi national de PV relatif au baricitinib. Voir la discussion dans la partie baricitinib

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP sont favorables à la poursuite de l'enquête.

Références documentaires

Rapport du CRPV de Besançon

Nom du dossier : Suivi national de PV de la spécialité OLUMIANT (Baricitinib)

Laboratoire	Lilly
Direction médicale médicament concernée	DMM 2
Expert	CRPV de Grenoble

Présentation du dossier

Introduction

Le baricitinib est un inhibiteur des Janus kinases (JAK) 1 et 2, indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) et de la dermatite atopique, en 2^{ème} ou 3^{ème} intention, en association ou en monothérapie. La dose usuelle recommandée est 4 mg/j mais une posologie réduite (2 mg/j) peut être proposée dans certains cas. Ce médicament a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne dans la PR le 13/02/17, et est commercialisé en France depuis le 14/09/17. Un suivi national a été mis en place dès sa commercialisation. L'objectif principal de ce suivi national est de surveiller le profil de sécurité d'emploi du baricitinib, étant donné qu'il s'agit d'une classe pharmacologique récente, avec peu de recul. L'objectif secondaire est de suivre certains effets indésirables (EI) d'intérêt en lien avec le plan de gestion des risques (PGR) : infectieux, thromboemboliques, cardiovasculaires et dyslipidémie, cancers et exposition au cours de la grossesse.

Méthode

Dans cette enquête, le rapporteur a analysé les données de notifications françaises issues de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) et de la firme du 01/07/2019 au 31/06/2021. Les doublons ont été identifiés et non pris en compte dans l'analyse des cas. Les chiffres de vente ont été fournis par le laboratoire pour estimer le nombre de patients années (PA) exposés en France, et le taux de notification. En outre, l'ANSM a fourni les données de la détection automatisée de signal à partir de la BNPV. Une revue de la littérature ciblée sur les effets indésirables du baricitinib a été réalisée par le CRPV rapporteur.

Résultats et Discussion du rapporteur

Dans ce 2^{ème} rapport, 215 cas d'EI ont été analysés, dont 47% étaient graves. Les données ont montré une baisse du taux de notification. Les EI les plus rapportés concernaient les infections (n=57), ce qui est conforme à ce qui est décrit dans la littérature ; dont 44% étaient graves. Ensuite, les EI les plus fréquents concernaient les investigations (n=41) et les troubles généraux (n=37). Concernant les EI d'intérêt, 31 cas d'évènements thromboemboliques veineux (EDEV) ont été rapportés, ainsi que 15 cas d'évènements cardiovasculaires, 13 cas de cancers et aucune malformation congénitale.

Conclusions du rapporteur

Les données de ce 2^{ème} rapport ont montré une proportion plus importante de cas graves notifiés. Les infections et les EDEV sont les principaux effets indésirables rapportés, qui figurent dans les rubriques 4.4 et 4.8 du résumé des caractéristiques du produit (RCP). Aucun signal inquiétant concernant les évènements cardiovasculaires n'a été mis en évidence dans ce 2^{ème} rapport. Il est proposé la poursuite du suivi national du baricitinib, portant sur les cas graves des nouvelles indications (dermatite atopique), et sur les cas graves et non graves de certains effets d'intérêts (cf. infra).

Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

- les atteintes cutanées : une question serait d'étudier la survenue d'atteintes cutanées afin de voir si elles surviennent spécifiquement avec les inhibiteurs de la tyrosine kinase 2 (TYK2). Il n'est pas observé d'effet cutané avec le filgotinib qui a peu d'effet sur les TYK2 ;
- l'arbitrage européen selon l'article 20 sur les inhibiteurs de Janus Kinase (JAK).

Le PRAC a initié une réévaluation des données disponibles sur cette classe de médicaments suite à la publication des résultats d'un essai clinique (étude A3921133) sur l'inhibiteur de JAK Xeljanz (tofacitinib) qui ont montré que les patients traités par Xeljanz pour une polyarthrite rhumatoïde et qui sont à risque de maladie cardiovasculaire, étaient plus à risque de développer un évènement cardiovasculaire majeur (tel qu'un infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou décès de cause cardio-vasculaire), et plus à risque de développer un cancer que les patients traités par des produits de la classe des inhibiteurs du TNF alpha.

Le traitement par Xeljanz, comparativement aux inhibiteurs du TNF alpha, était aussi associé à un risque supérieur de mortalité, toutes causes confondues, d'infections sévères, et d'évènements thromboemboliques veineux (thromboses veineuses et embolie pulmonaire).

De plus, les résultats préliminaires d'une étude observationnelle impliquant un autre inhibiteur de JAK, Olumiant (baricitinib), suggèrent également un risque augmenté d'évènements cardiovasculaires majeurs et thromboemboliques veineux chez les patients avec polyarthrite rhumatoïde traités par Olumiant comparativement à ceux traités par inhibiteurs du TNF alpha.

Dans le traitement des maladies inflammatoires, Olumiant et les autres inhibiteurs de JAK ont un mécanisme d'action similaire à Xeljanz. En conséquence, le PRAC effectue une réévaluation de l'ensemble des médicaments de cette classe pour le traitement des maladies inflammatoires chroniques afin de déterminer si ces risques les concernent tous :

- Olumiant (baricitinib)
 - Xeljanz (tofacitinib)
 - Rinvoq (upadacitinib)
 - Jyseleca (filgotinib)
 - Cibinco (abrocitinib), non commercialisé en France.
- Le rapport d'évaluation de l'arbitrage qui sera transmis le 19 mai 2022 au PRAC et au CHMP ;
 - les évènements cardiaques graves, une augmentation des cancers (poumons, sein, lymphome, ...) et de thromboses profondes observées avec le tofacitinib ;
 - le risque infectieux du tofacitinib qui semble majoré par rapport aux autres inhibiteurs de JAK. Des membres s'interrogent sur l'existence de caractéristiques de patients particulières qui pourrait l'expliquer, et également sur le rôle des AINS associés aux anti-JAK dans la survenue de ces effets ;
 - le risque identifié européen du tofacitinib sur les affections psychiatriques ;
 - La poursuite des suivis de PV. Ceux-ci seront poursuivis en faisant un focus sur les EI des deux produits dans leurs nouvelles indications et sur les EI d'intérêt ;
 - Les risques de thromboses veineuses de la rétine qui sont évalués dans le cadre du PSUSA de tofacitinib ;
 - Les outils d'information des patients. La carte patient est dense : il est difficile d'identifier les informations importantes. Il est nécessaire de trouver un moyen plus performant et pédagogique pour communiquer que les documents proposés par les laboratoires. Il faudrait insister sur le risque infectieux et cibler les risques les plus importants comme les atteintes pulmonaires.

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP sont favorables à la poursuite de l'enquête. La méthodologie de l'enquête sera mise à jour sur la base des commentaires et propositions des membres du CSP avalisés par l'ANSM.

Références documentaires

Rapport du CRPV de Grenoble

Nom du dossier : Suivi national de PV de la spécialité KEYTRUDA (Pembrolizumab)

Laboratoire	MSD
Direction médicale médicament concernée	DMM1
Expert	CRPV de Caen

Présentation du dossier

Introduction

Suite à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en septembre 2015, l'ANSM a ouvert un suivi national de pharmacovigilance sur le profil global de sécurité du pembrolizumab dans la continuité de la surveillance établie dans le cadre de l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) dont le CRPV de Caen était rapporteur.

Du fait du nombre important de notifications et de l'extension des indications, il a été décidé de réaliser un suivi annuel des notifications d'effets indésirables (EI) issues de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) et du laboratoire.

Ce 6^{ème} rapport d'expertise rapporte des données collectées par les CRPV, le titulaire d'AMM, et issues de la bibliographie sur le pembrolizumab. L'objectif est de décrire les caractéristiques des effets indésirables notifiés et d'identifier le cas échéant de nouveaux signaux de pharmacovigilance.

Méthode

Tous les cas déclarés aux CRPV et saisis dans la BNPV sur la période du 1^{er} janvier 2020 au 30 septembre 2021 pour lesquels le pembrolizumab était imputé comme suspect (ou interaction) ont été analysés. En complément, une détection automatisée du signal (DAS) a été effectuée à partir des données de la BNPV. Le laboratoire a fourni un récapitulatif des cas survenus en France sous forme de line-listing sur la même période ainsi qu'une copie des fiches CIOMS, le PSUR (rapport périodique de sécurité), le plan de gestion des risques et les données de vente en France. Une revue de la littérature a également été réalisée sur la période de l'étude pour les effets indésirables d'intérêt.

Résultats et Discussion du rapporteur

L'exposition est en constante augmentation en lien avec l'extension des indications. Au total 877 cas correspondant à 1493 effets indésirables (dont 1253 graves) impliquant le pembrolizumab ont été rapportés sur la période.

Parmi les effets indésirables notifiés, on retrouve principalement les effets indésirables attendus d'origine immunologique qui touchent tous les organes avec notamment des cas d'affections pulmonaires (pneumopathies interstitielles et organisées), gastro-intestinales (colites), endocrinologiques (diabète, dysthyroïdie, insuffisance surrénalienne, hypophysite), hépatiques

(hépatite), rénales (insuffisance rénale, néphrite interstitielle) cutanées (pemphigoïdes bulleuses, syndrome de Lyell) et oculaires (uvéïte).

Les signaux confirmés sur la période notamment les risques de cholangite sclérosante, de gastrite, de vascularite, de cystite immuno-médiée et de syndrome de Sjögren ont été ajoutés dans la nouvelle version du résumé des caractéristiques du produit (RCP).

Certains signaux sont à investiguer en particulier le risque de fasciite à éosinophiles, de sclérodermie, de lupus, de tuberculose et de réactivation de tuberculose, d'insuffisance cardiaque et d'évènements thromboemboliques veineux et artériels, de maladie de Grover.

Conclusions du rapporteur

Au vu de l'ensemble des données présentées dans ce rapport d'expertise, une poursuite du suivi national paraît justifiée afin de documenter et caractériser au mieux ces effets indésirables d'origine immunologiques en se focalisant sur les effets indésirables d'intérêt issus en particulier des cas marquants.

Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

- les cas de poussées de lupus qui feront l'objet d'un suivi renforcé dans le prochain rapport périodique de sécurité européen de pharmacovigilance (PSUR) ;
- le risque d'exacerbation de pathologies auto-immunes préexistantes sous inhibiteurs de points de contrôle immunitaire ;
- la durée de traitement chez les patients et le fait que les EI peuvent apparaître de façon précoce (comme la toxicité cardiaque) ou à plus long terme ;
- le profil des patients et notamment la population pédiatrique, compte tenu de l'indication récente dans le lymphome de Hodgkin chez les enfants de plus de 3 ans. Il serait intéressant de stratifier les patients par âge et voir si les EI sont différents ; en particulier, il serait intéressant d'envisager un focus sur le profil des EI chez les patientes atteintes de cancer du sein triple négatif (en général, patientes jeunes de moins de 40 ans) dans la prochaine méthodologie de l'enquête (si informations disponibles dans les cas) ;
- la classification des troubles cognitifs/démence pour une bonne interprétation des données. Des cas d'encéphalites sont également rapportés ;
- la réintroduction du traitement suite à des EI. Avec le recul d'expérience, cette possibilité est discutée dans les réunions de concertation pluridisciplinaires (B/R individuel). En cas de réintroduction, il serait intéressant de récupérer les informations de suivi auprès des CRPV ;
- la méthodologie de l'enquête nationale de PV. Les cas non graves et attendus sont nombreux, et ne semblent plus apporter de nouveaux éléments. Le prochain suivi pourrait se concentrer sur les cas graves, les signaux de PV et les cas marquants remontés par le réseau des CRPV. Il pourra être également envisagé de regarder le profil de sécurité en fonction de l'âge des patients, l'impact sur le profil de sécurité de l'association à des cytotoxiques (ex : association au carboplatine dans le cancer bronchique non à petites cellules métastatique épidermoïde). De plus, les antécédents des patients ayant présenté des pathologies auto-immunes pourraient être intéressants à explorer ;
- les conduites à tenir à développer pour réduire les risques d'EI (ex : dosage de la troponine réalisé en pratique clinique).

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP sont favorables à la poursuite du suivi national de PV. La méthodologie de l'enquête sera mise à jour sur la base des commentaires et propositions des membres du CSP avalisés par l'ANSM.

Références documentaires

Rapport du CRPV de Caen