

CT012016103  
 07/12/2016  
 Direction de la Surveillance  
 Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance  
 Dr. Patrick Maison

## Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT01201610

Séance du mardi 06 Décembre 2016 de 09h30 à 17h30 en salles 1, 2 & 3

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Kamel MASMOUDI	Membre		x
Valérie Gras Champel	Suppléante	x	
Pascale LAINE-CESSAC	Membre	x	
Siamak DAVANI	Membre	x	
M-Blanche VALNET -RABIER	Suppléante		
Antoine PARIENTE	Membre	X /TC	
Dominique KOWALSKI	Membre	X	
Antoine COQUEREL	Membre	X	
Marie ZENUT	Membre	X	
Anne DAUTRICHE	Membre		X
Aurélié GRANDVUILLEMIN	Membre/Suppléante de la présidente	X	
Michel MALLARET	Membre	X	
Marion LEPELLEY	Invitée	x	
Régis BORDET	Membre		x
Sophie GAUTIER	Suppléante	x	
Marie-Laure LAROCHE	Membre	x	
Thierry VIAL	Membre	x	
Joëlle MICALLEF	Membre	x	
Frank ROUBY	Suppléante	X	
Dominique HILLAIRES-BUYS	Membre		X
Véronique PINZANI	Suppléante	X	
Pierre GILLET	Membre		X
Nadine PETITPAIN	Suppléante	X	
Pascale JOLLIET	Membre		X
Anne-Lise RUELLAN	Suppléante	X	
Milou-Daniel DRICI	Membre		X
Anne SPREUX	Suppléante	X	
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre/Présidente du CTPV	X	
Thierry TRENQUE	Membre		X
Brahim AZZOUZ	Suppléant	X	
Éric BELLISSANT	Membre		X
Elisabeth POLARD	Suppléante	X	
Nathalie GUILLEMANT-MASSY	Membre	X	
Marie Noëlle BEYENS	Membre		X

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Florelle BELLET	Suppléante	X	
Martine TEBACHER-ALT	Membre	X	
Jean-Louis MONTASTRUC	Membre		X
François MONTASTRUC	Suppléant	X	
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	X	
Hervé LE LOUET	Membre		X
Samy BABAI	Suppléant	X	
Agnès LILLO LE LOUET	Membre		X
Christine LE BELLER	Suppléante	X	
Pirayeh DUFOUR-LAMARTINIE	Membre	x	
Sylvine PINEL	Suppléante	X	
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Membre	X	
Michel BIOUR	Membre	X	
Joëlle MICHOT	Suppléante	X	
Jean –Marc TRELUYER	Membre		X
Laurent CHOUCHANA	Suppléant	X	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
<b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>			
Patrick MAISON	Directeur	X	
Marie-Laure VEYRIES	Référent Information scientifique	X	
<b>Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance</b>			
Christelle DESITTER	Coordonnateur des réseaux de vigilance	X	
Blandine MIKITA	Evaluateur	X	
Dorothée DURAND	Evaluateur	X	
Béatrice POROKHOV	Evaluateur	X	
Laure DAVAL	Interne	X	
<b>Pôle Plateforme de réception et d'orientation des signaux</b>			
Irène BIDAULT	Evaluateur	X	
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, TRANSPLANTATION, NEPHROLOGIE, Des PRODUITS DE THERAPIE CELLULAIRE, TISSUS ET PRODUITS SANGUINS LABILES</b>			
Alexandre MOREAU	Directeur	X	
Lotfi BOUDALI	Directeur adjoint	X	
<b>Produits en Hématologie, Transplantation, Néphrologie, MDS</b>			
Marie GADEYNE	Evaluateur	X (Cas marquants)	
<b>Produits en Oncologie Solide</b>			
Vincent GAZIN	Chef d'équipe Produits	X	
Liora BRUNEL	Evaluateur	X	
Emilie BRETON	Evaluateur	X	
<b>Produits en Hémovigilance, PSL, Thérapie Cellulaire, Radiopharmaceutiques</b>			
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE</b>			
Jean-Michel RACE	Directeur	X	
<b>Produits Cardiovasculaire, Thrombose, Métabolisme, Rhumatologie, Stomatologie</b>			
Gwennaëlle EVEN	Evaluateur	X	
Mouna ABANE	Evaluateur		
<b>Produits en Endocrinologie, Gynécologie, Urologie, CRL, Pneumologie, Allergologie</b>			
Pauline DAYANI	Evaluateur	X	
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS</b>			
Nathalie RICHARD	Directeur adjoint	X	
<b>Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie</b>			
Carine CONDY	Evaluateur	X	
Mélanie LEPLAY	Evaluateur	X	
Sylvain PERRIOT	Evaluateur	X	
Eliane MOUGANG-NGONGANG	Stagiaire	X	
<b>Produits Antalgie, Anti –Inflammatoire non stéroïdiens, Ophtalmologie et médicaments de l'addiction au tabac</b>			
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES</b>			
Caroline SEMAILLE	Directeur	X	
<b>Produits en Virologie et Thérapie</b>			

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
<b>Produits en Dermatologie, hépato-gastroentérologie et Maladies métaboliques rares</b>			
Nathalie DUMARCET	Chef d'équipe Produits	X	
<b>Produits Vaccins, Antifongiques et Antiparasitaire</b>			
Alexis JACQUET	Evaluateur	X	
David TRIVIE	Directeur de la Direction des affaires administratives et financières	X	
Eric DELAS	Directeur général adjoint en charge des ressources	X	
Mathieu CREOUZET	Représentant de la Direction Générale de la Santé	X	
Catherine MESSINA - GOURLOT	Représentant de la Direction Générale de la Santé	X	

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été déclarée, ni retenue au cours de la séance du Comité technique de pharmacovigilance du 06 décembre 2016.

Sujets abordés	Avis EU nécessaire avant publication
<b><u>1. Introduction</u></b>	
<b>Erreur ! Source du renvoi introuvable.</b> du 08 novembre 2016	Pour adoption
Programmation CTPV 2017 <b>Erreur ! Source du renvoi introuvable.</b>	Pour information
<b><u>2. Dossiers Produits – Substances (National)</u></b>	
2.1 PEDEA® (ibuprofène)	Pour avis
2.2 OPDIVO® (nivolumab)/ KEYTRUDA® (pembrolizumab)	Pour avis
2.3 ABILIFY® (aripiprazole)	Pour avis
<b><u>3. Tour de Table &amp; questions diverses</u></b>	Non

<b>Nom du dossier</b>	<b>PEDEA® (Ibuprofène)</b>
Dossier Produit – Substance (Centralisée)	
Direction en charge du dossier	Direction CARDIO
CRPV en charge du dossier	CRPV Paris Cochin
<b>Référence documentaire</b>	
Rapport du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Paris Cochin	
<b>Suivi national de pharmacovigilance de PEDEA® (Ibuprofène)</b>	

Nom commercial	PEDEA®
DCI	Ibuprofène
Forme pharmaceutique	Boîte de 4 ampoules de 2ml (solution injectable en IV)
Classe pharmacologique	Autre médicament en cardiologie
Procédure d'enregistrement	Centralisée (Irlande pays Rapporteur)
Date de la première AMM	2004
Date de commercialisation	04.10.2004
Titulaires de l'AMM	Orphan
SMR	Important

## **1. Introduction**

PEDEA® a obtenu une autorisation de mise sur le marché en juillet 2004 selon une procédure centralisée avec l'Irlande comme pays rapporteur. Il est indiqué dans le traitement de la persistance du canal artériel (PCA) hémodynamiquement significatif chez le prématuré de terme inférieur à 34 semaines d'aménorrhée (SA), en cure de trois jours à la posologie respective de 10, 5 et 5mg/kg les 1<sup>er</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> jour (par voie intraveineuse). Une deuxième cure de 3 doses (selon les mêmes modalités d'administration que la première) peut être indiquée 48h après la dernière dose en cas de réouverture ou d'absence de fermeture du canal artériel. PEDEA® est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale significative.

En avril 2005, suite à la décision du Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV), un suivi national de PEDEA® a été mis en place.

Lors de la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 26 septembre 2006, le CRPV de Saint-Vincent de Paul a présenté les données du suivi national de PEDEA® sur la période du 04/10/2004 au 30/04/2006. Trente-sept effets indésirables graves ont été rapportés chez 31 nouveau-nés traités par PEDEA®, dont 23 avaient un terme de moins de 28 SA (18 prématurés <1000g et 14 <26 SA). Les effets indésirables identifiés ont été : 17 effets digestifs (dont 9 perforations digestives, 4 entérocolites nécrosantes et 3 hémorragies digestives), 18 effets rénaux (4 insuffisances rénales, 5 oliguries, 4 augmentations de la créatininémie et 2 rétentions hydrosodées) et une atteinte cardio-pulmonaire (hypertension artérielle pulmonaire dont l'imputabilité est plausible). L'évolution immédiate a été favorable pour 12 enfants, et défavorable évoluant vers le décès pour 9 autres.

Lors du CTPV du 11 janvier 2011, le CRPV de Saint-Vincent de Paul a présenté les données de la suite du suivi national de PEDEA® couvrant la période du 01/04/2006 au 31/07/2008 pour le laboratoire, et du 01/04/2006 au 31/12/2010 pour les CRPV. Vingt-quatre effets indésirables graves ont été rapportés chez 22 enfants traités par PEDEA®, dont 16 avaient un terme de moins de 28 SA (18 prématurés <1000g et 14 <26 SA). Les effets indésirables identifiés ont été : 11 effets digestifs (9 perforations digestives avec pour 2 d'entre elles une association à des corticoïdes, 1 entérocolite nécrosante et 1 hémorragie digestive), 8 effets rénaux (6 insuffisances rénales aiguës et anuries, et 2 augmentations de la créatininémie), 4 atteintes cardio-pulmonaires (dont 3 cas d'hypertension artérielle pulmonaire dans les 24 premières heures). L'imputabilité n'a été jugée plausible que pour 14 observations sur les 22 au total.

L'évolution immédiate a été favorable pour 17 enfants, et défavorable, évoluant vers le décès pour 4 (avec 2 décès non liés à l'effet indésirable).

Concernant les données issues des études :

- L'étude Cochrane 1 (méta-analyse ayant pour objet d'étude l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'ibuprofène en comparaison avec l'indométacine, avec un placebo, et en l'absence d'intervention pour la fermeture du canal artériel chez le prématuré présentant un petit poids de naissance) concluait à une efficacité de l'ibuprofène comparable à celle de l'indométacine dans la fermeture du canal artériel, mais avec des risques d'entérococolite ulcéro-nécrosante (ECUN) et d'insuffisance rénale qui apparaissaient plus faibles avec l'ibuprofène.
- L'étude de Jones 2 (une méta-analyse d'études randomisées comparant l'efficacité de l'ibuprofène à un placebo et/ou à l'indométacine) met en évidence que l'ibuprofène IV pourrait aggraver le risque de pathologie respiratoire chronique (le devenir neurologique n'est quant à lui pas documenté).

A l'issue de ce CTPV, les membres se sont prononcés favorablement à la poursuite du suivi national et à la poursuite de la surveillance des effets cardio-pulmonaires (notamment de l'hypertension artérielle pulmonaire), digestifs et neurologiques.

Ce 3<sup>ème</sup> rapport a pour objectif de présenter les données de pharmacovigilance concernant PEDEA® dans le cadre de son suivi national, pour la période de janvier 2011 à juillet 2016 (données issues des CRPV) et de janvier 2011 à juillet 2014 (données du laboratoire, issues du rapport périodique de sécurité (PSUR) n°8).

## **2. Méthode**

Les données analysées dans ce rapport sont :

- les données fournies par le laboratoire dans le cadre du PSUR n°8 (période du 01/01/2011 au 12/07/2014) ainsi que les fiches CIOMS pour cette même période
- les cas de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) notifiés entre le 01/01/2011 et 12/07/2016. La requête a été effectuée par interrogation des cas graves et non graves, avec la substance « ibuprofène » codée en « suspect » ou « interaction » (imputabilité OMS) pour des patients d'âge inférieur à 2 ans ou d'âge non renseigné
- les cas issus de la base de données de l'OMS Vigilize® (base requêtée au 27/09/2016)
- la littérature scientifique (Base Pubmed interrogée avec les termes « ibuprofen », « ibuprofen IV », « premature newborn », « patent ductus arteriosus »)

## **3. Résultats et discussion**

Les données obtenues par requêtes (BNPV, Vigilize®, Pubmed) et par le laboratoire (PSUR n°8) ont abouti à l'identification de :

- Trente cas notifiés aux CRPV avec PEDEA®
- Un cas laboratoire avec PEDEA® (24 cas ont été identifiés, un cas a été exclu et 22 faisaient doublon avec les cas issus de la BNPV)
- Le CRPV a aussi réalisé un focus sur l'ibuprofène IV et NEOPROFEN® (cette spécialité commercialisée aux Etats-Unis a été utilisée comme alternative à une rupture de stock de PEDEA® survenue de juin 2013 à février 2015). Huit cas impliquant Ibuprofène IV et 6 cas impliquant NEOPROFEN® ont ainsi été identifiés durant les mêmes périodes de requête (cas laboratoire et CRPV).

Les caractéristiques des prématurés concernés par les cas identifiés sont les suivantes :

- PEDEA® :
  - Prépondérance de garçons par rapport aux filles (rapport deux tiers / un tiers)

<sup>1</sup> Ohlsson A, Walia R, Shah SS. [Ibuprofen for the treatment of patient ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants](#). Cochrane Database Syst Rev. 2010 ; 14:(4):

<sup>2</sup> Jones LJ, Craven PD, Attia J, Thakkinstian A, Wright I. Network meta-analysis of indomethacin versus ibuprofen versus placebo for PDA in preterm infants. [Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed](#). 2010 ; 27.



- Age gestationnel majoritairement inférieur à 28 SA pour 22 prématurés (63% des prématurés) et identification d'âge gestationnel bas (24 SA pour l'âge minimum observé)
- Poids de naissance : 15 prématurés (48%) pèsent moins de 1000g
- Ibuprofène IV et NEOPROFEN® :
  - Prépondérance de garçons par rapport aux filles (71% de garçons)
  - Age gestationnel majoritairement inférieur à 28 SA pour 10 prématurés (71%) et identification d'âge gestationnel bas (24 SA pour l'âge minimum observé)
  - Poids de naissance : 7 prématurés (50%) des prématurés pèsent moins de 1000g.

Les caractéristiques des effets indésirables identifiés sont les suivants :

- PEDEA® : 36 effets indésirables graves ont été identifiés, répartis ainsi :
  - Quinze effets digestifs (41.7% de l'ensemble des effets indésirables identifiés) : 8 perforations (22.2%), 3 entérocolites ulcéro-nécrosantes ECUN (8.3%), 2 ballonnements intestinaux (5.6%), une rectorragie (2.8%) et une hémorragie digestive (2.8%) (les ballonnements intestinaux et les rectorragies peuvent, entre autres, être des signes précoces des ECNU)
  - Quatorze effets rénaux (38.9%) : 13 insuffisances rénales aiguës (36.1%) et une augmentation de la créatinine (2.8%)
  - Deux effets cardio-pulmonaires (5.6%) à type d'hypertension artérielle pulmonaire
  - Un effet hématologique (2.8%) à type de thrombopénie.
- Ibuprofène IV et NEOPROFEN® : 16 effets indésirables graves ont été identifiés (9 avec ibuprofène IV et 7 avec NEOPROFEN®), répartis ainsi :
  - Huit effets digestifs (50%) : 4 ECUN (25%), 3 perforations (18.8%) et 2 rectorragies (12.5%)
  - Quatre effets rénaux (25%) à type d'insuffisance rénale aiguë
  - Deux effets cardio-pulmonaires (12.5%) à type d'hypertension artérielle pulmonaire
  - Effets hématologiques (6.3%) à type d'anémie
  - Un effet neurologique (6.3%) à type d'hémorragie intraventriculaire.

En cumulatif depuis la mise en place du suivi de pharmacovigilance de PEDEA®, 84 cas de patients (76 cas issus de la BNPV et 8 cas laboratoire) ont été identifiés. Les effets indésirables rapportés sont majoritairement des effets digestifs (43%) et rénaux (38%).

Les cas graves et non graves issus de la littérature ont été présentés groupés aux cas de notifications spontanées transmis aux autorités compétentes (tel que présenté dans le PSUR n°8). Trois cents soixante effets indésirables, dont 319 graves, ont été identifiés, répartis ainsi :

- Cent cinq effets digestifs (29.1%), majoritairement des perforations (10.6%) (les perforations intestinales surviennent précocement chez ces prématurés traités, mais les perforations sont aussi des symptômes liés à la pathologie), des ECUN (9.2%) et des hémorragies gastro-intestinales (4.4%)
- Cinquante sept effets rénaux (15.8%), dont 22 insuffisances rénales aiguës (4.4%)
- Vingt neuf effets neurologiques (8.1%), dont 10 hémorragies intraventriculaires (6.1%)
- Effets cardio-pulmonaires (7.5%), notamment des hypertensions pulmonaires et hypertensions artérielles pulmonaires (2.8%).

La requête dans VigiLyze® aboutit à la même répartition des effets indésirables avec PEDEA®. Cent quatre-vingts dix effets indésirables ont été identifiés chez 156 nouveau-nés :

- Effets digestifs (42.3%), majoritairement des ECUN, des perforations intestinales et des hémorragies gastro-intestinales
- Effets rénaux (18.6%), majoritairement des insuffisances et atteintes rénales
- Effets pulmonaires (15.5%), notamment des hypertensions pulmonaires et hypertensions artérielles pulmonaires
- Effets neurologiques (13.9%), majoritairement des hémorragies intraventriculaires.

Les données actualisées de la méta-analyse de l'étude Cochrane mise à jour en mai 2014 ont été présentées. Cette méta-analyse concerne 33 études pour une population de 2190 nouveau-nés. Vingt et une études (1102 patients) ont permis de comparer l'échec de la fermeture du canal artériel après la prise d'ibuprofène oral ou IV ou d'indométacine oral ou IV. Aucune différence significative n'a été identifiée

entre les deux groupes. Toutefois, le risque de survenue d'une ECUN était significativement réduit pour l'ibuprofène, et la durée de l'assistance ventilatoire était plus courte pour l'ibuprofène oral ou IV que pour l'indométacine oral ou IV.

Huit études (272 patients) ont comparé dans un sous-groupe les échecs de traitement par l'ibuprofène oral à l'indométacine oral ou IV. Aucune différence significative entre les 2 groupes n'a été mise en évidence. Toutefois, le risque d'ECUN a été identifié comme réduit avec l'ibuprofène oral contre l'indométacine oral ou IV.

Concernant l'utilisation de PEDEA®, les données suivantes sont encore manquantes et pourraient nécessiter la mise en place de nouvelles études :

- Administration précoce contre administration plus tardive
- Hautes doses (20mg/kg puis 10 – 10 mg/kg) contre doses standard
- Administration avec suivi échographique
- Perfusion continue contre bolus intermittent
- Devenir des patients à distance (suivi du statut fermé ou non du canal artériel).

#### **4-Discussion et conclusion du Comité technique de pharmacovigilance**

Depuis la date d'obtention de l'AMM (2004), 97 effets indésirables pour 84 patients ont été recueillis en France par les notifications spontanées. La grande majorité (73%) des dossiers concernent des patients de moins de 28 SA.

Les effets indésirables digestifs (entérocolites et perforations), les atteintes rénales et les effets cardio-pulmonaires sont les plus représentés. Cette répartition est confirmée par les données émanant du dernier PSUR de PEDEA® ainsi que par les données issues de l'interrogation de Vigilyze®.

Les informations récentes suggèrent qu'un traitement pharmacologique curatif de la persistance du canal artériel a des bénéfices dans l'immédiat.

L'utilisation de paracétamol dans l'indication de la fermeture du canal artériel a augmenté récemment, mais peu de données sont actuellement disponibles sur ce thème.

Les avis continuent d'être divergents concernant la prise en charge de la persistance du canal artériel.

Les données d'évaluation des risques à long terme sont insuffisantes et il apparaît nécessaire de suivre la veille bibliographique des essais cliniques et des données relatives à la prise en charge de la fermeture du canal artériel.

Sur la base des données présentées et à l'issue du vote, le CTPV a conclu à la nécessité de :

- Arrêter le suivi national (mais poursuivre une veille bibliographique) : L'avis du comité technique de pharmacovigilance a été rendu à l'unanimité.
- Contacter la Société Française de Néonatalogie afin de réaliser un état des lieux des pratiques actuelles pour la prise en charge des cas de fermeture du canal artériel en France (pratiques cliniques au sens large et place de PEDEA® dans cette prise en charge) L'avis du comité technique de pharmacovigilance a été rendu à l'unanimité.
- Mettre en place, et faire circuler auprès des services de néonatalogie, un questionnaire à visée des praticiens hospitaliers dans le but de définir les modalités de la prise en charge du traitement du canal artériel persistant chez le nouveau-né. Les CRPV auront pour rôle de se rapprocher des services de néonatalogie afin de conduire cet état des lieux des pratiques d'utilisation. Cette dernière proposition a été adoptée avec 18 voix pour, 1 voix contre et 5 abstentions.

<b>Nom du dossier</b>	<b>Suivi national de pharmacovigilance sur le profil de sécurité des anti-PD1 : OPDIVO® (nivolumab) et KEYTRUDA® (pembrolizumab)</b>	
Dossier Produit – Substance (Centralisée)		
Direction en charge du dossier	Direction ONCOH	
CRPV en charge du dossier	CRPV de Marseille et Caen (CRPV relecteur Bordeaux et Rennes)	
<b>Référence documentaire</b>		
Rapports du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Marseille et de Caen		
<b>Suivi national de pharmacovigilance sur le profil de sécurité des anti-PD1 : OPDIVO® (nivolumab) et KEYTRUDA® (pembrolizumab)</b>		

<b>Nom commercial</b>	<b>KEYTRUDA®</b>	<b>OPDIVO®</b>
<b>DCI</b>	Pembrolizumab	Nivolumab
<b>Forme pharmaceutique</b>	Flacon de 4 ml : 25 mg/ml, solution à diluer, pour perfusion Flacon 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion	Solution à diluer pour perfusion 10 mg/ml : Flacon de 40 mg/ 4 ml et flacon de 100 mg/ 10 ml
<b>Classe pharmacologique</b>	Anticorps monoclonal anti-PD1	Anticorps monoclonal anti-PD1
<b>Date d'autorisation de mise sur le marché</b>	17/07/2015	19/06/2015
<b>Date de commercialisation</b>	14/09/2015	01/09/2015
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Procédure centralisée Pays rapporteur : Pays-Bas	Procédure centralisée Pays rapporteur : Allemagne
<b>Titulaire de l'AMM</b>	Laboratoire MSD France	Laboratoire Bristol-Myers Squibb
<b>HAS</b>	SMR important ASMR IV	SMR important ASMR III

## **1. Introduction**

KEYTRUDA® est indiqué en monothérapie chez l'adulte dans le traitement des mélanomes avancés et dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 après une chimiothérapie antérieure.

OPDIVO® est indiqué, chez l'adulte, en monothérapie ou en association à l'ipilimumab dans le mélanome avancé, en monothérapie dans le cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure et en monothérapie dans le traitement d'un carcinome à cellules rénales avancée après un traitement antérieur.

## **2. Méthode**

L'analyse des données a porté sur :

- les cas graves et non graves enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) et ceux adressés par les laboratoires sur la période du 14 septembre 2015 au 31 juillet 2016 ;
- les résultats de la détection automatisée du signal (DAS) appliquée sur les données de la BNPV ;
- les données des rapports périodiques de sécurité (PSUR) ;
- les données de vente et l'estimation de l'exposition sur le territoire français sur la période ;
- la revue de la littérature nationale et internationale issue d'une recherche sur la base de données Medline via Pubmed et complétée par les articles fournis par le laboratoire.

### **3. Résultats et discussion**

#### **3.1 Données d'exposition**

Pour ces deux substances, on constate une augmentation du nombre de patients exposés depuis le début de la commercialisation, probablement dû à l'élargissement de leurs indications.

#### **3.2 Résultats**

- **Résultats globaux**

- Pour KEYTRUDA®, 78 cas ont été répertoriés dans la BNPV correspondant à 149 effets indésirables (EI) dont 62 cas graves (118 EI) et 16 cas non graves (18 EI). Le laboratoire a enregistré 35 cas dont 17 cas graves (17 EI) et 18 non graves (18 EI).  
- Pour OPDIVO®, 260 cas ont été répertoriés dans la BNPV dont 214 cas graves correspondant à 371 EI et 46 cas non graves (73 EI). Le laboratoire a enregistré 400 cas dont 221 cas graves (462 EI) et 179 cas non graves (252 EI).

- **Signaux communs à OPDIVO® et KEYTRUDA® :**

- *Cardiomyopathies :*

Deux cas de cardiomyopathie (dont 1 cas issu de la BNPV et 1 cas issu de la littérature<sup>3</sup>) ont été rapportés avec KEYTRUDA®.

Six cas issus de la BNPV impliquent OPDIVO® dont 2 décès ainsi que plusieurs cas rapportés dans la littérature<sup>4</sup> dont une série de 8 cas. Ces cas sont à rapprocher des 13 cas de myosites, dont un cas de rhabdomyolyse, car ils pourraient être des signes avant-coureurs des cardiomyopathies.

- *Affections cutanées de type pemphigoïde bulleuse :*

KEYTRUDA® est impliqué dans 13 cas d'affection cutanée de type pemphigoïde bulleuse (dont 1 cas issu de la BNPV, 1 du laboratoire, 9 cas issus des PSUR, et 2 de la littérature<sup>5</sup>) et il est rapporté un cas dans la BNPV mettant en cause OPDIVO®. Deux articles de la littérature<sup>6</sup> font mention de la survenue de cas d'affections de ce type sous nivolumab.

- *Pneumopathies organisées cryptogéniques :*

Cinq cas sont rapportés avec KEYTRUDA® dans l'apparition de ces affections (dont 2 cas issus de la BNPV, 1 de la littérature<sup>7</sup>, et 3 des PSUR), 4 cas avec OPDIVO®. Deux articles de la littérature<sup>8</sup> font mention de cas de survenue d'affections de ce type sous nivolumab.

- *Rejet de greffe :*

Il y a 2 cas issus de la littérature<sup>9</sup> rapportant des rejets de greffe avec KEYTRUDA® et 5 cas avec OPDIVO® (dont un cas issu de la BNPV et 4 cas rapportés dans la littérature internationale).

- **Signaux spécifiques à KEYTRUDA® :**

Les résultats de la DAS mettent en évidence surtout des effets attendus comme colite, vitiligo, pneumopathie interstitielle diffuse et hépatite.

On note deux cas de survenue d'un syndrome de Lyell (un cas issu de la BNPV et 1 issu des PSUR) dont un cas fatal.

- **Signaux spécifiques à OPDIVO® :**

Quarante-sept décès ont été rapportés sous OPDIVO® dont 11 cas de cause indéterminée.

Concernant les troubles du métabolisme et de la nutrition, on retrouve 14 cas de diabète (dont 12 découverts dans des contextes de décompensation acidocétosique et 1 cas de coma hyperosmolaire ayant entraîné le décès).

<sup>3</sup> Läubli H, et al. Acute heart failure due to autoimmune myocarditis under pembrolizumab treatment for metastatic melanoma. J Immunother Cancer. 2015 Apr 21;3:11

<sup>4</sup> Läubli H, et al. Acute heart failure due to autoimmune myocarditis under pembrolizumab treatment for metastatic melanoma. J Immunother Cancer. 2015 Apr 21;3:11

<sup>5</sup> Hwang SJ, et al. Bullous pemphigoid, an autoantibody-mediated disease, is a novel immune-related adverse event in patients treated with anti-PD1 antibodies. Melanoma Res 26(4):413-416, Aug 01, 2016

<sup>6</sup> Jour G et al. Autoimmune dermatologic toxicities from immune checkpoint blockade with anti-PD-1 antibody therapy: a report on bullous skin eruptions. J Cutan Pathol. 2016 Aug; 43(8):688-96.

Naidoo J et al. Autoimmune Bullous Skin Disorders with Immune Checkpoint Inhibitors Targeting PD-1 and PD-L1. Cancer Immunol Res. 2016 May; 4(5):383-9.

<sup>7</sup> Fragkou P, et al. A case of organizing pneumonia (OP) associated with pembrolizumab. Drug Target Insights 10:9-12, May 22, 2016

<sup>8</sup> Nishino M et al. Anti-PD-1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Non-Small Cell Lung Cancer. Cancer Immunol Res. 2016 Apr; 4(4):289-93.

Gounant V et al. Nivolumab-induced organizing pneumonitis in a patient with lung sarcomatoid carcinoma. Lung Cancer. 2016 Sep; 99:162-5

<sup>9</sup> Lipson E. Tumor regression and allograft Rejection after administration of anti - PD - 1. The New England Journal of Medicine. 2016;374(9):896 – 98

Alhamad T, et al. Checkpoint Inhibitors in kidney transplant recipients and the potential risk of rejection. American Journal of Transplantation. 2016;16(4):1332 – 1333

On note également la survenue de 3 cas d'affections cutanées lichénoïdes et de 4 cas de kératites ophtalmiques. Un article de la littérature<sup>10</sup> rapporte la survenue de 2 cas de sécheresse oculaire sévère après respectivement 3 cycles et 6 cycles de traitement ayant entraîné une perforation cornéenne dans un des cas

L'analyse des résultats de la DAS met en évidence surtout les pneumopathies interstitielles diffuses. Les infections sous nivolumab sont à prendre en considération (notamment les abcès sous-cutanés).

- Analyse des résultats

- Concernant la spécialité KEYTRUDA®

Parmi les effets indésirables notifiés, on retrouve principalement les effets indésirables d'origine immunologique avec notamment des cas d'affections pulmonaires (pneumopathies interstitielles), gastro-intestinales (colites), endocrinologiques (diabète, dysthyroïdie, insuffisance surrénalienne, hypophysite), hépatiques (hépatite), rénales (insuffisance rénale, néphrite interstitielle) et oculaires (uvéïte). A noter parmi les effets indésirables d'intérêt, des cas de réactions cutanées graves à type de syndrome de Lyell et de pemphigoïdes bulleuses, des cas de pneumopathies organisées cryptogéniques, et un cas de myopéricardite. Un autre signal important concerne le risque de rejet de greffe sous immunothérapies anti-PD1.

La plupart des effets indésirables d'origine immunologique apparus au cours du traitement par pembrolizumab ont été réversibles et pris en charge par une interruption de pembrolizumab, l'administration de corticostéroïdes et/ou des soins de support. Des effets indésirables d'origine immunologique ont été rapportés après la dernière administration de pembrolizumab.

- Concernant la spécialité OPDIVO®

Les effets indésirables recueillis et évalués sur la période sont essentiellement d'origine immunologique avec une prédominance des atteintes respiratoires représentant 28% des cas rapportés sur la période et plus particulièrement des pneumopathies interstitielles, à noter cependant 5 cas de pneumopathies organisées. Les effets indésirables qui retiennent l'attention sont par ailleurs cardiaque avec des cardiomyopathies sévères pouvant être associées à des myopathies, les atteintes cutanées avec des psoriasis induits ou aggravés par le traitement, des dermatoses bulleuses incluant des syndromes de Lyell, mais également des pemphigoïdes bulleuses et des toxidermies lichénoïdes. Les atteintes rhumatismales sont caractérisées par leur polymorphisme tant sur le plan clinique que sur leur profil immunologique. En parallèle, en plus des atteintes endocriniennes déjà répertoriées (thyroïdiennes, hypophysaire ou surrénaliennes), il faut noter la survenue de diabètes avec des tableaux sévères se révélant par des acidocétoses. Des infections opportunistes pulmonaires mais également cutanées sont également rapportées. Deux points méritent une attention particulière : d'une part un cas de rejet de greffe cornéenne, d'autre part des cas de poussées de maladies auto-immunes préexistant au traitement.

#### 4-Conclusions et propositions des rapporteurs

- Concernant la spécialité KEYTRUDA®

Concernant les affections cutanées, il est noté dans le RCP du pembrolizumab, un risque fréquent de « réaction cutanée sévère » ; il pourrait être pertinent d'indiquer plus précisément le risque de syndrome de Lyell et de pemphigoïde bulleuse.

Concernant les multiples manifestations d'affections cardiaques d'origine immunitaire qui peuvent être observées sous immunothérapies anti-PD1, un suivi des affections cardiaques sous pembrolizumab est à prévoir.

Concernant les affections respiratoires, il peut être envisagé d'ajouter le risque de pneumopathie organisée cryptogénique au RCP car cette présentation clinique n'y est pas clairement identifiée. Une mention plus précise de cet effet dans le RCP pourrait permettre une prise en charge plus précoce, d'autant plus intéressante que l'effet est très sensible à la corticothérapie systémique.

Pour finir, une information aux professionnelles de santé concernant le risque potentiel de rejet de greffe sous immunothérapie anti-PD1 est à envisager du fait de leur mécanisme d'action et des cas rapportés.

<sup>10</sup> Nguyen AT et al. Cyclosporine for Dry Eye Associated with Nivolumab: A Case Progressing to Corneal Perforation J.Cornea. 2016 Mar; 35(3):399-401.

Au vu de l'ensemble des données présentées dans ce rapport, une poursuite du suivi national paraît justifiée afin de documenter et caractériser au mieux ces effets indésirables d'origine immunologique. Il paraît également primordial de bien décrire la prise en charge de ces effets indésirables et leur évolution.

- Concernant la spécialité OPDIVO®

Les effets indésirables retrouvés sur la période sont principalement de type immunologique. Les problèmes posés concernent leur prévention du fait du polymorphisme des tableaux cliniques, leur survenue sur un mode aigu avec une évolution rapide. Un diagnostic précoce permet, sous corticothérapie, d'obtenir une évolution favorable dans la plupart des cas.

Certains de ces effets immunologiques justifient du fait de leur particularité et/ou de leur sévérité d'être mis en avant :

- les cardiomyopathies, qui justifient un suivi spécifique
- les pneumopathies (pneumopathies interstitielles, pneumopathie à éosinophiles et pneumopathies organisées).

Les cas de diabète se révélant par un tableau d'acidocétose sont nombreux, en ce sens et bien que le RCP du Nivolumab précise l'existence d'acidocétoses diabétiques, l'attention des cliniciens doit être attirée sur ce mode de présentation des diabètes.

Les lupus, avec un cas d'arthrite, un cas d'ischémie aiguë en rapport avec un anticoagulant lupique circulant et l'existence de lupus retrouvé dans les modèles animaux PD1-, doivent être rajoutés au RCP.

Sur le plan dermatologique, l'évaluation des toxidermies lichénoïdes non répertoriées dans le RCP et des toxidermies bulleuses de type pemphigoïde semble également nécessaire en parallèle des autres toxidermies bulleuses déjà répertoriées (SJS et Lyell).

Au niveau ophtalmologique, la nécessaire surveillance des cas de sécheresse oculaire doit être ajoutée dans la Rubrique précaution d'emploi et les kératites dans la Rubrique effet indésirables du RCP.

Au vu du mécanisme d'action du nivolumab et des cas présentés, il apparaît utile de mettre en garde les praticiens concernant la prescription de nivolumab chez les patients greffés. Il serait intéressant de mieux caractériser les facteurs de risque associés (radiothérapie, arrêt de traitement immunosuppresseur en cours de traitement par nivolumab).

L'évaluation des patients présentant une pathologie auto-immune préalable au traitement par nivolumab et une mise en garde dans un deuxième temps est également nécessaire.

- Synthèse des propositions des rapporteurs

Les propositions des rapporteurs sont les suivantes :

- Concernant les affections cutanées, ajouter :
  - *Pemphigoïdes bulleuses dans les RCP de Pembrolizumab et Nivolumab*
  - *Syndrome de Lyell dans le RCP de Pembrolizumab*
  - *Affections lichénoïdes dans le RCP de Nivolumab*
  - *Pneumopathies organisées cryptogénique dans les RCP de Pembrolizumab et Nivolumab*
  - *Kératite dans le RCP Nivolumab et dans la Rubrique « précaution d'emploi » de sécheresse oculaire pouvant entraîner des kératites*
- Pour les patients présentant une pathologie auto-immune préexistante : demander aux laboratoires une évaluation des cas de patients présentant une pathologie auto-immune préexistante mis sous traitement
- Demander aux laboratoires une meilleure documentation des cas de décès concernant le nivolumab
- Concernant les cardiomyopathies : surveiller de façon rapprochée les atteintes cardiaques

- Poursuivre le suivi national de pharmacovigilance de ces 2 spécialités
- Concernant le risque de rejet de greffe, une revue cumulée des cas a été demandée aux laboratoires

#### **5-Discussions et conclusion du Comité technique de pharmacovigilance**

Les taux de notifications des effets indésirables seront précisés dans les prochains rapports de ces spécialités.

Les membres du CTPV ont jugés que les affections cutanées ne sont pour l'instant pas assez documentées et restent peu précises (notamment en ce qui concerne les pemphigoides bulleuses et les atteintes lichénoïdes) pour demander un ajout dans la rubrique 4.8 du RCP de chacune de ces spécialités.

Concernant le risque de myocardite avec ces spécialités, les membres du CTPV souhaitent en informer les cliniciens, une prise en charge précoce améliorant le pronostic.

Cent cinquante cas ont été récemment déclarés au CRPV de Paris Henri-Mondor par l'institut Gustave Roussy, déclarations recueillies dans le cadre du registre REISAMIC (Registre des Effets Indésirables Sévères des Anticorps Monoclonaux Immunomodulateurs en Cancérologie) quelques jours avant la tenue du CTPV et n'ont pu être intégrés dans le cadre de cette présentation. Les CRPV rapporteurs analyseront ces 150 cas et mettront à jour leurs résultats qui feront l'objet d'une nouvelle présentation au CTPV de février ou mars 2017.

Les propositions suivantes ne seront donc approuvées par le CTPV qu'après la présentation de ces suivis en CTPV qui intégrera les cas déclarés au CRPV de Paris Henri Mondor par l'IGR:

- ajouter dans les RCP d'OPDIVO® et KEYTRUDA® la mention de pneumopathie interstitielle (et éventuellement pneumopathie organisée).
- ajouter dans le RCP d'OPDIVO® la mention de kératite à la rubrique 4.8 et de sécheresse oculaire pouvant entraîner des kératites et des perforations oculaires à la rubrique 4.4.
- surveiller de façon rapprochée les atteintes cardiaques pour les 2 spécialités
- mieux documenter des cas de décès (11 décès sans cause identifiée pour OPDIVO®).
- communiquer auprès des professionnels de santé sur le risque de rejet de greffe si le signal en cours d'évaluation par le PRAC se confirme
- demander aux laboratoires l'évaluation des cas de patients présentant une pathologie auto-immune préexistante mis sous traitement pour les 2 spécialités
- poursuivre le suivi national.

<b>Nom du dossier</b>	<b>Enquête de Pharmacovigilance sur l'association aripiprazole avec d'autres antipsychotiques</b>
Direction en charge du dossier	Direction NEURHO
CRPV en charge du dossier	CRPV de Marseille

**Enquête de Pharmacovigilance sur l'association aripiprazole avec d'autres antipsychotiques**

**1. Introduction**

Nom commercial	Abilify®	Abilify® Maintena	Aripiprazole Focus® Aripiprazole Sandoz® Aripiprazole Teva®
DCI	Aripiprazole		
Forme pharmaceutique	comprimé, comprimé orodispersible, solution injectable	Suspension injectable à libération prolongée	Comprimé
Classe pharmacologique	Autres antipsychotiques, code ATC: N05AX12		
Procédure d'enregistrement	Centralisée (Pays rapporteur : Portugal - Co-rapporteur : Grèce)		
Titulaire de l'AMM	Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.		

Les indications de Abilify® sont les suivantes :

- traitement de la schizophrénie chez les adultes et les adolescents âgés de 15 ans ou plus,
- traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I et dans la prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez l'adulte ayant présenté des épisodes à prédominance maniaque et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par l'aripiprazole,
- traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus pour une durée allant jusqu'à 12 semaines.

Abilify Maintena® (forme à libération prolongée) est indiqué dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés sous aripiprazole oral.

Seul le générique Sandoz a les mêmes indications qu'Abilify®, les génériques Focus et Teva possèdent uniquement l'indication « schizophrénie chez l'adulte et l'adolescent de 15 ans ou plus ».

L'aripiprazole (ARI), commercialisé en France depuis 2004, est un antipsychotique (AP) atypique caractérisé par une forte affinité pour les récepteurs dopaminergiques D2 et D3 et pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT1a. Il se différencie des autres AP commercialisés en France du fait de son activité agoniste partielle sur les récepteurs D2 et une activité antagoniste pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT2a : il est le premier et le seul agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques D2 de la classe des antipsychotiques (tous antagonistes D2). Sa demi-vie est longue allant de 75h à 146h. L'ensemble de ces caractéristiques souligne le profil pharmacologique unique de l'ARI, qui peut avoir des conséquences cliniques en cas de switch ou d'association concomitante durable avec d'autres AP, tous antagonistes D2.

Suite à un cas marquant présenté par le CRPV de Bordeaux en avril 2014 (survenue d'une psychose productive avec délire et hallucination suite à l'ajout de l'ARI à un AP, nette amélioration de la symptomatologie à l'arrêt progressif de l'ARI), un point sur l'aripiprazole (agoniste dopaminergique partiel) en association avec un antipsychotique antagoniste dopaminergique a été effectué par le CRPV de Marseille en octobre 2015. Conformément à l'avis rendu lors de cette séance, l'ANSM a ouvert une enquête de pharmacovigilance portant spécifiquement sur l'association des spécialités à base d'aripiprazole avec d'autres neuroleptiques en novembre 2015.

Parallèlement, suite au suicide d'un adolescent atteint d'autisme et traité hors AMM par l'aripiprazole, un suivi national de pharmacovigilance a été mis en place afin de faire le point sur le profil de sécurité des spécialités à base d'aripiprazole. Les données évaluées dans le cadre de ce suivi national ont été présentées par le CRPV de Montpellier lors du Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) de septembre 2016. Le CTPV a convenu que son avis sur les propositions du CRPV serait rendu après présentation des données de l'enquête sur l'interaction pharmacodynamique potentielle entre l'aripiprazole et les autres antipsychotiques.



## **2. Méthode**

Le CRPV de Marseille a réalisé une évaluation globale impliquant la pharmacologie fondamentale, expérimentale et clinique, la pharmacovigilance et pharmaco-épidémiologie.

Une synthèse i) des effets indésirables collectés et analysés par le réseau national des CRPV de janvier 2004 au 31/12/2015 ii) des effets indésirables collectés par le laboratoire entre janvier 2004 et le 31/12/2015 iii) des données de la littérature, iv) des recommandations sur les pratiques de prescription des AP v) des données pharmacoépidémiologiques de l'association d'antipsychotiques, a été réalisée.

## **3. Résultats et discussion**

Pour rappel sur les données de pharmacologie fondamentale et expérimentale, un agoniste partiel se caractérise par i) un effet plafond (courbe en plateau) : la molécule se comporte comme un agoniste avec un effet limité malgré l'augmentation de dose ii) une forte affinité pour le récepteur (fixation préférentielle) d'où une « difficulté » à dissocier l'agoniste partiel du récepteur (persistance de l'effet agoniste), possibilité de déplacer le médiateur (ou un autre agoniste) déjà présent (« comportement » comme un antagoniste), peut empêcher la fixation de l'antagoniste du récepteur, l'antagoniste « bloque » mal l'agoniste partiel.

Dans l'hypothèse physiopathologique très simplifiée de la psychose dans laquelle est associée une hypodopaminergie mésocorticale (traduite par des signes négatifs, déficitaires), et une hyperdopaminergie mésolimbique (signes productifs, hallucinations...), un agoniste partiel D2 se comportera comme un agoniste dans un environnement d'hypodopaminergie : il stimule les récepteurs (voie mésocorticale), diminue les signes déficitaires (voie mésocorticale), ne devrait pas induire d'effet extrapyramidal, peut induire un risque d'état maniaque, de jeu pathologique....

Dans un environnement d'hyperdopaminergie mésolimbique, l'agoniste dopaminergique partiel D2 se comporte comme un antagoniste en « chassant » la dopamine du récepteur, entraînant une régression des signes positifs de psychose, contribuant à l'effet thérapeutique.

### Cas issus des CRPV

Au total, 345 cas (57% cas graves, âge moyen de 40 ans, 51% de femmes) ont été recueillis et évalués correspondant à 583 effets indésirables (EI) majoritairement des affections du système nerveux (92 cas dont syndrome malin des neuroleptiques = 22 cas ; syndrome extrapyramidaux = 17 cas) et des affections psychiatriques (43 cas dont état confusionnel = 11 cas, délire = 9 cas).

Parmi ces 43 cas d'affections psychiatriques :

- 9 cas survenant dans un contexte d'ajout d'ARI à un traitement par AP préexistant, délai médian de 21j (1 cas de recrudescence délirante, 1 cas d'hallucinations, 1 cas de panique, 1 cas d'addiction aux jeux, 1 cas de confusion mentale, 1 cas d'état confusionnel, 1 cas d'incohérence, 1 cas de délire, 1 cas d'augmentation de la libido)
- 10 cas survenant dans un contexte d'ajout d'un AP à un traitement par ARI préexistant, délai médian de 6j (3 tentatives de suicide, 3 cas de confusion mentale, 1 cas de réactivation d'un syndrome paranoïde, 1 cas de décompensation psychiatrique, 1 cas de recrudescence anxieuse, 1 cas de trouble anxieux)
- 9 cas survenant dans un contexte de switch d'un AP vers ARI, délai médian de 8j (2 cas de suicide, 1 cas de recrudescence anxieuse majeure, 1 cas d'aggravation de troubles compulsifs, 1 cas d'anxiété, 2 cas de confusion mentale, 1 cas de jeux d'argent pathologique, 1 cas de psychose maniaque)
- 2 cas survenant dans un contexte de switch d'ARI vers un autre AP (1 cas de suicide et 1 cas de confusion mentale)
- 13 cas survenant dans un contexte d'association permanente entre ARI et un ou plusieurs AP, délai médian de 36j (1 cas de délire de persécution, 1 cas d'agressivité, 2 cas d'état confusionnel, 1 cas de bouffées délirantes, 1 cas de tentative de suicide, 1 cas d'agressivité, 1 cas de jeux pathologique, 1 cas d'excitation maniaque, 1 cas de délire, 1 cas d'hypersexualité, 1 cas de syndrome hyperkinétique, 1 cas d'état confusionnel)

### Cas issus du laboratoire

Le laboratoire a transmis pour le territoire français, un total de 23 cas d'inefficacité médicamenteuse dont 8 cas graves. 334 autres cas concernant 164 femmes et 167 hommes d'âge moyen 40 ans. Parmi ces cas figurent notamment 65 cas d'insomnie, 59 cas d'anxiété, 36 cas de délires, 36 cas de tentatives de suicides (dont 19 aboutis), 27 cas d'agitation et 11 cas de troubles bipolaires.

Au niveau international, 8251 cas correspondant à 18 830 EI (34% d'affections psychiatriques dont insomnie = 464 cas ; troubles psychotiques = 356 cas ; 33% d'affections du système nerveux dont akathisie = 406 cas, tremblements = 258 cas) ont été transmis.

### Décès

Un total de 53 cas de décès issus de la BNPV et du laboratoire ont été analysés. Certains cas de décès sont rapportés sans cause apparente. Cependant, il existe une prédominance des affections psychiatriques à types de suicide (17 cas) dont 50% surviennent dans les suites d'une introduction d'ARI (dans un délai moyen < 1 mois) sur un traitement par un AP préexistant.

### Littérature

Une revue de la littérature a identifié 22 patients présentant une aggravation de leur symptomatologie psychotique (hallucinations, délire, désorganisation, agitation, agression,...) suite à l'introduction d'ARI (Takeuchi, 2013) dont les tableaux cliniques et le délai de survenue sont similaires à ceux rapportés par le Réseau français des CRPV.

Une étude rétrospective menée lors du switch vers l'ARI sur 264 patients (70 ayant des antécédents de *Psychose d'hypersensibilité dopaminergique* (DSP) et 194 patients sans DSP) a montré que des exacerbations de symptômes psychotiques survenaient chez 23% (groupe DSP+) et chez 8% (groupe sans DSP), dont le mécanisme possible d'interaction est la diminution de l'effet antipsychotique du médicament associé à l'ARI (Takase, 2015). En outre dans cette étude, 57% des patients du groupe DSP+ arrêtaient l'ARI, 40% dans le groupe sans DSP (le motif principal d'arrêt étant pour les 2 groupes l'inefficacité antipsychotique), traduisant l'effet agoniste de l'ARI, opposé à l'effet recherché par le clinicien.

### Recommandations actuelles nationales et internationales

Ces recommandations privilégient la monothérapie antipsychotique restreignant les associations à des situations restreintes et exceptionnelles.

### Les données de Pharmacoépidémiologie

Les études pharmaco-épidémiologiques issues de la pratique en situation réelle et notamment des publications récentes soulignent la fréquente association d'antipsychotiques (*antipsychotic polypharmacy*) et son augmentation ces dernières années (Kadra, 2015; Katona, 2014 ; Corell 2012).

D'après les données de l'Assurance maladie (Améli), l'ARI fait partie des 30 substances actives les plus vendues en ville en 2013 et le deuxième antipsychotique le plus vendu en ville après la rispéridone.

Une analyse a été menée sur les Bases de l'Assurance Maladie Paca Corse de 2013 (qui dispose de 4 millions de bénéficiaires) spécifiquement chez les patients exposés à l'ARI. Parmi eux, 50.83% ont eu une délivrance d'un autre AP sur l'année. Pour 81.2%, il s'agissait d'un chevauchement. L'analyse de la distribution de ce chevauchement montre que cette exposition concomitante est de 110 jours (pour 50% des patients), 185 jours (pour 25% des patients), 29 jours (pour 25 autres % des patients) (Braunstein, 2016). Des auteurs ont récemment constaté que le switch d'un antipsychotique à un autre est une pratique de plus en plus fréquente et, notamment avec l'ARI, aucune étude spécifique méthodologiquement solide, et sur des patients bien phénotypés, n'existe, alors qu'un mode opératoire serait utile (Fagiolini et al, 2015).

## **4. Conclusion et propositions du rapporteur**

L'ensemble des informations et des données recueillies dans le cadre de cette évaluation souligne les conséquences délétères de l'association pharmacologique entre agoniste partiel et antagoniste D2, au travers des effets indésirables notifiés et évalués, sous forme d'observations cliniques, par les CRPV, des cas du laboratoire et des publications. La survenue de cas d'aggravation d'une psychose notifiée lors d'une association récente ARI à un antagoniste D2 ainsi que des notifications d'inefficacité partielle ou totale de cette association, opposé à l'effet recherché par le clinicien sont des signaux importants, qui ont de surcroît une plausibilité pharmacologique.

En outre, le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des spécialités à base d'ARI ne contient pas d'information sur les conséquences cliniques de l'effet agoniste dopaminergique partiel de l'ARI et sur son risque en cas d'association avec un AP antagoniste D2, contrairement aux RCP d'autres AP. Cette absence d'information est regrettable, à fortiori dans un contexte de fréquente association d'AP en France et également dans les autres pays. L'absence d'information des cliniciens sur les risques pour le patient et son entourage, les risques induits par la diminution éventuelle d'efficacité d'un antipsychotique, antagoniste D2 (associé à ARI) est particulièrement dommageable.

Les propositions du rapporteur sont les suivantes :

i) Proposition d'une information médicale et pharmacologique sur ce produit à l'attention des professionnels de santé et des risques d'interactions pharmacodynamiques.

En effet la méconnaissance des risques de cette association a pu favoriser cette association. Cette information est indispensable pour sensibiliser les professionnels de santé sur les conséquences cliniques et potentiellement iatrogènes de l'agonisme dopaminergique partiel de l'ARI en diminuant l'effet de l'antagoniste concourant à une diminution de l'efficacité.

ii) Proposition de modifications des RCP : ajout dans la rubrique 4.5 « *l'aripiprazole, agoniste dopaminergique partiel D2 peut antagoniser les effets des antipsychotiques antagonistes dopaminergiques* », ajout dans la rubrique 4.2 des modalités de relais d'un antipsychotique vers l'aripiprazole.

iii) Proposition d'une étude pharmaco-épidémiologique analysant l'association des antipsychotiques en France à partir de l'EGB (Echantillon généraliste des Bénéficiaires). Une telle proposition s'inscrit dans la continuité de celle effectuée sur les bases de données de l'Assurance Maladie Paca Corse par le CRPV de Marseille.

iv) Proposition de poursuite de cette enquête officielle afin d'évaluer les éventuels effets des mesures proposées.

## **5. Discussion et conclusion du Comité Technique de Pharmacovigilance**

Le CRPV de Montpellier a rappelé les propositions faites suite à l'évaluation des données effectuée dans le cadre du suivi national de pharmacovigilance. Comme convenu, le CTPV s'est prononcé sur les propositions du CRPV de Montpellier de septembre 2016 et sur les propositions du CRPV de Marseille.

Concernant le suivi national de pharmacovigilance, le CTPV s'est prononcé en faveur :

- du maintien du suivi national de pharmacovigilance avec un suivi renforcé du risque de suicide, des effets indésirables liés aux propriétés pharmacologiques de l'aripiprazole notamment les conduites addictives, du mésusage, des risques cardiovasculaires (allongement de l'intervalle QT, effets thromboemboliques, morts subites) et des affections psychiatriques (vote à l'unanimité moins une abstention)

- d'un suivi renforcé de l'utilisation de l'aripiprazole dans la population pédiatrique et au cours de la grossesse (vote à l'unanimité).

Concernant l'enquête officielle de pharmacovigilance, le CTPV s'est prononcé, à l'unanimité moins une abstention, en faveur :

- de la modification du RCP afin d'ajouter « *l'aripiprazole, agoniste dopaminergique partiel D2 peut antagoniser les effets des antipsychotiques antagonistes dopaminergiques* » en rubrique 4.5 et les modalités de relais d'un antipsychotique vers l'aripiprazole en rubrique 4.2,

- de la réalisation d'une étude pharmaco-épidémiologique analysant l'association des antipsychotiques en France à partir de l'EGB,

- de la poursuite de cette enquête afin d'évaluer les éventuels effets des mesures proposées.

Enfin, le CTPV souhaite qu'une information médicale et pharmacologique sur l'aripiprazole à destination des professionnels de santé soit effectuée (vote à l'unanimité moins une abstention).

Compte tenu de la procédure d'AMM européenne centralisée d'Abilify®, la direction produit a indiqué que la demande de modification du RCP serait portée au niveau européen dans le cadre de l'évaluation du PSUSA aripiprazole.

Nom du dossier	Tour de table des cas marquants et de la littérature
Direction en charge du dossier	Direction de la surveillance
<b>Synthèse des avis émis par le comité technique de pharmacovigilance</b>	
A l'issue du tour de table, les principaux avis rendus par le CTPV sont les suivantes :	
<p>- <b><u>Survenue d'une aggravation de lupus érythémateux chez une patiente sous GONAL®</u></b> (hormone folliculostimulante recombinante alpha). Le CRPV de Toulouse effectuera un travail de synthèse à partir des données de la BNPV, d'Eudravigilance et de la littérature sur l'ensemble des gonadotrophines et le risque de survenue d'un lupus érythémateux.</p>	
<p>- <b><u>Survenue d'idées suicidaires, de désinhibition et de tentatives de suicide chez un patient sous LYRICA®</u></b> (prégabaline). Le CRPV de Strasbourg effectuera un travail de synthèse sur le risque de survenue d'idées suicidaires, de désinhibition et de tentative de suicide sous LYRICA® à partir des données de la BNPV et d'Eudravigilance.</p>	
<p>- <b><u>Survenue d'une insuffisante rénale associée à une anurie et une nécrose corticale rénale bilatérale chez une patiente ayant reçu 5g d'Exacyl®</u></b> (acide tranéxamique) suite à une hémorragie du post partum. Le CTPV souhaite qu'une modification de l'information produit et qu'une communication aux professionnels de santé soient réalisées pour mettre en garde sur le risque d'atteinte rénale en lien avec l'utilisation de fortes doses d'acide tranéxamique. Il a été souligné que cette demande rejoignait les conclusions du CTPV du 10/12/2013.</p>	

