

Résumé du Rapport

NEODEX® (dexaméthasone) 40 mg, comprimé sécable fait l'objet d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de type cohorte depuis le 19 avril 2010 dans l'indication :

"NEODEX® 40 mg est indiqué, chez l'adulte, en association, dans le traitement de certaines formes de myélome multiple, de lymphomes et de leucémie aiguë lymphoblastique"

Du 19 avril 2010 (date de la première demande d'accès au traitement) au 16 juin 2016, 20 163 patients ont fait l'objet d'une demande d'accès au traitement par NEODEX® 40 mg, dans le cadre de l'ATU de cohorte.

Parmi ces **20 163** patients :

- **19 915** patients correspondant aux critères d'inclusion ont été inclus. Les médecins et les pharmaciens concernés ont alors reçu un avis favorable d'inclusion avec un numéro d'inclusion.
- **248** patients ne correspondant pas aux critères d'inclusion n'ont pas été inclus. Dans la majorité des cas, la pathologie ne rentrait pas dans les indications de l'ATU de cohorte. Les pathologies étaient principalement : Purpura Thrombopénique Idiopathique, amyloses viscérales, tumeurs solides, leucémie myéloïde chronique. Pour les autres cas, les motifs de refus d'inclusion étaient : patient mineur ou posologie de NEODEX® de 10 mg/jour.
Les médecins et les pharmaciens concernés ont reçu un refus d'inclusion précisant le motif du refus et rappelant la procédure de demande d'ATU nominative.

➤ **Données avant la mise sous traitement**

La population des 19 915 patients inclus dans l'ATU de cohorte était constituée de 11 178 hommes (56,13%) et 8 737 femmes (43,87%). L'âge moyen était de $67,0 \pm 12,4$ ans et 73,91% avaient plus de 60 ans.

Les patients inclus présentaient les pathologies suivantes :

- Myélome multiple : 77,85%
- Lymphomes non Hodgkinien : 13,07%
- Leucémie Aiguë Lymphoblastique : 2,23%
- Lymphome Hodgkinien : 0,98%
- Autres pathologies : 5,87% parmi lesquelles 3,43% sont des pathologies lymphoprolifératives B assimilables au myélome et 2,40% sont majoritairement des autres leucémies lymphoïdes et des Maladies de Waldenström.

Selon les données rapportées par les médecins prescripteurs, 22,12% des patients étaient traités antérieurement par de la dexaméthasone à une posologie moyenne de $147,8 \pm 77,8$ mg/mois variant de 16 à 960 mg/mois selon les pathologies et selon le type de patients.

➤ **Modalités d'utilisation de NEODEX® 40 mg, comprimé sécable**

Lors de l'instauration du traitement par NEODEX® 40 mg, la posologie prescrite était en moyenne de $158,0 \pm 90,4$ mg/mois. Les schémas thérapeutiques les plus fréquents étant l'administration de 40 mg de NEODEX® une fois par semaine et 20 mg une fois par semaine pour respectivement 41,73% et 24,19% des patients.

Selon les données reportées sur les fiches de demande d'accès au traitement, 81,29% recevaient un ou plusieurs traitements concomitants (légalidomide, bortezomib, thalidomide...).

➤ **Données de suivi**

Entre le 19 avril 2010 et le 16 juin 2016, 1419 fiches de suivi ont été reçues.

Un seul patient a fait l'objet de 12 visites de suivi mais à une fréquence mensuelle et non quadrimestrielle.

86 arrêts temporaires de traitement ont été notifiés sur ces fiches de suivi dont 58 notifiés sur les fiches de suivi n°1, 20 sur les fiches de suivi n°2, 7 sur les fiches de suivi n°3 et 1 sur les fiches de suivi n°4.

NEODEX® (dexaméthasone) 40 mg, comprimé sécable

Lors de la première visite de suivi, 22 modifications de paramètres biologiques ont été rapportées pour 14 patients.

- Paramètres glycémiques (10) : avec augmentation de la glycémie pour 9 patients et de l'hémoglobine glyquée pour un patient (effet attendu).
- Paramètres hématologiques (6) : sachant que dans ces cas, NEODEX® 40 mg était associé à lenalidomide ou bortezomib ou melphalan qui sont connus pour entraîner des perturbations hématologiques.
- Augmentation des IgA lambda et des beta2 globulines (3) : concernaient un même patient, avec normalisation trois mois après.
- Modification de la kaliémie (1)
- Modification des transaminases (1)

Pour un patient, la nature de la modification biologique n'a pas été précisée par le médecin prescripteur.

A l'issue de cette première visite de suivi, seulement 148 patients (15,20%) ont fait l'objet d'une modification de la posologie de NEODEX® 40 mg consistant le plus souvent à une diminution de celle-ci (7,03% des cas) ou à un arrêt temporaire (6,00% des cas).

Trois cent trente-trois (333) patients ont stoppé le traitement depuis le début de l'ATU : 39,94% dans le cadre d'une fin du protocole thérapeutique et/ou rémission et 31,23% du fait du décès du patient.

La principale cause de décès renseignée étant la progression de la maladie (53,85%).

➤ Pharmacovigilance

Depuis le début de l'ATU :

- 101 notifications d'effets indésirables (74 avec critère de gravité), concernant 171 effets indésirables.
- 8 cas d'évolution fatale liés à la survenue d'un effet indésirable ont été rapportés parmi ces 101 notifications (5 cas d'infection, 2 hémorragies digestives et 1 embolie pulmonaire).
- 1 exposition pendant la grossesse

Sur les 101 notifications d'effets indésirables rapportées, 45 comportaient au moins 1 effet indésirable considéré comme inattendu (d'après le RCP du NEODEX® 40 mg), ce qui porte le nombre total d'effets indésirables inattendus à 67, parmi les 171 rapportés.

Depuis le début de l'ATU, 69 arrêts de traitement liés à la survenue d'un effet indésirable (grave ou non grave) ont eu lieu.

Effets indésirables inattendus (n=67) :

- Affections cardiaques (5) : tachycardie, péricardite constrictive, arythmie par fibrillation auriculaire, myopéricardite, décompensation cardiaque
- Affections gastro-intestinales (9) : 2 constipations aggravées, 2 constipations, iléus paralytique, entérite, nausées, 2 vomissements
- Affections hépatobiliaires (1) : atteinte hépatique
- Troubles généraux et anomalies du site d'administration (6) : 2 asthénie, fatigue aggravée, douleur, aplasie, oedème des mains
- Troubles du métabolisme et de la nutrition (4) : malnutrition, anorexie, déshydratation, hypoalbuminémie
- Affections musculo-squelettiques et systémiques (2) : rhabdomyolyse, ostéonécrose de la mâchoire
- Affections du système nerveux (13) : épilepsie, 2 troubles de la parole, somnolence, troubles mnésiques, tremblements, neuropathie périphérique aggravée, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, paresthésie de la main, neuropathie périphérique, neurotoxicité, encéphalopathie, coma
- Affections psychiatriques (2) : troubles de la concentration, anxiété
- Affections rénales et urinaires (4) : impériosité mictionnelle, incontinence urinaire, rétention urinaire, insuffisance rénale aigue
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (4) : 3 dyspnées, détresse respiratoire
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané (9) : 3 toxicodermies, 2 érythrodermies, prurit, urticaire, Syndrome de Stevens-Johnson, éruption bulleuse
- Affections vasculaires (3) : paraphlébite, syndrome coronarien aigu sans augmentation du segment ST, fuite capillaire
- Affections sanguines et lymphatiques (2) : aplasie de la moelle osseuse, anémie
- Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes) (2) : leucémie aigüe lymphoblastique, carcinome épidermoïde
- Affection gravidiques, puerpérales et périnatales (1) : grossesse extra-utérine

Effets graves (n=74) :

- Affections cardiaques (7) : péricardite constrictive associée à 1 effet indésirable d'arythmie par fibrillation auriculaire, 2 oedèmes des membres inférieurs (associés à une hypertension), myopéricardite, décompensation cardiaque, infarctus du myocarde
- Affections oculaires (1) : troubles visuels
- Affections gastro-intestinales (17) : ulcère duodénal avec hémorragie, péritonite, 2 hémorragies digestives, constipation majeure, 3 pancréatites aiguës, iléus paralytique, entérite, 2 constipations, perforation gastrique, nausées, 2 vomissements, hématomérose
- Affections hépatobiliaires (1) : atteinte hépatique
- Troubles généraux et anomalies du site d'administration (6) : 2 fièvres, douleur, oedème des membres inférieurs, aplasie, oedème des mains
- Infections et infestations (8) : choc septique, infection, infection pulmonaire (aspergillose pulmonaire invasive), pneumocystose, infection à pneumocoque, pleuro-pneumopathie, péritonite, mycose orale
- Troubles du métabolisme et de la nutrition (7) : hyperglycémie, diabète insulino-dépendant, 2 déséquilibres glycémiques, déshydratation, hypocalcémie, hypoalbuminémie
- Affections musculo-squelettiques et systémiques (5) : douleurs osseuses, faiblesse musculaire des membres inférieurs, crampes, rhabdomyolyse, ostéonécrose de la mâchoire
- Affections du système nerveux (14) : convulsions, troubles neurologiques, paresthésie, troubles de la parole, tremblements, troubles mnésiques, neuropathie périphérique aggravée, encéphalopathie postérieure cérébrale, accident ischémique cérébral, paresthésie de la main, neuropathie périphérique, neurotoxicité, encéphalopathie, coma
- Affections psychiatriques (9) : 2 insomnies, 2 états confusionnels, syndrome confusionnel, hallucination, crise d'angoisse, bouffées délirantes, confusion mentale
- Affections rénales et urinaires (3) : impériosité mictionnelle, rétention urinaire, insuffisance rénale aiguë
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (18) : 9 embolies pulmonaires, bronchopathie, 4 pneumopathies, détresse respiratoire, 2 dyspnées, pneumopathie interstitielle diffuse
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané (7) : 2 toxicodermies, exanthème (associé à une fièvre), érythrodermie, prurit, Syndrome de Stevens-Johnson, éruption bulleuse
- Affections vasculaires (12) : périphlébite, 3 thromboses veineuses profondes, thrombophlébite, hypertension systolique, hypertension artérielle, hypertension, thrombose coronarienne associée à 1 effet indésirable de syndrome coronarien aigu sans surélévation du segment ST, fluctuation de la pression artérielle, fuite capillaire
- Affections sanguines et lymphatiques (2) : aplasie de la moelle osseuse, anémie
- Lésions, intoxications, et complications d'interventions (2) : fracture de l'humérus, fracture du fémur
- Affection gravidiques, puerpérales et périnatales (1) : grossesse extra-utérine
- Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes) (2) : leucémie aiguë lymphoblastique, carcinome épidermoïde

Par ailleurs, 55 notifications d'effet thérapeutique non satisfaisant ont été recueillies depuis le début de l'ATU de NEODEX® 40mg, sans aucun effet indésirable associé.

Aucune notification d'utilisation de NEODEX® pendant la grossesse n'a été rapportée pendant la période couverte par ce rapport #13. Il a été notifié une utilisation de NEODEX® pendant la grossesse depuis le début de l'ATU, associée à un effet indésirable de grossesse extra-utérine.

Les Laboratoires CTRS, en charge de la veille bibliographique, ont identifié un cas grave d'hospitalisation (anomalie du comportement, entretien personnel altéré, manie, comportement psychotique) lié à la dexaméthasone 40 mg dans la littérature pendant la période considérée de ce rapport #13.

Les Laboratoires CTRS avaient conclu dans les précédents rapports d'ATU NEODEX® 40mg qu'il était nécessaire de mettre à jour le RCP en l'harmonisant avec ceux des traitements communément associés tels que REVLIMID® (lénalidomide), THALIDOMIDE (thalidomide) et VELCADE® (bortezomib). Un projet de révision du RCP a été mené et un RCP mis à jour a été soumis dans le cadre du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché en procédure centralisée, au mois de janvier 2013. Le RCP daté du 16 avril 2010 reste le document de référence dans le cadre de l'ATU NEODEX® 40mg.

Au total, le profil bénéfice/risque de NEODEX® 40 mg demeure inchangé.

Il s'agit de la dernière évaluation du profil bénéfice/risque de NEODEX® 40 mg dans le cadre de l'ATU car le produit a été approuvé le 16 Mars 2016 au niveau européen et il est commercialisé en France le 16 Juin 2016, date correspondant à la fin de l'ATU.