

Compte rendu de séance

CT012015083
25/09/2015
Direction de la Surveillance
Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance
Dr. Patrick Maison

Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012015083

Séance du mardi 22 septembre 2015 de 09h30 à 17h00 en salles 1 & 2

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Kamel MASMOUDI	Membre	X	
Pascale LAINE-CESSAC	Membre	X	
Siamak DAVANI	Membre		X
Françoise HARAMBURU	Membre	X	
Dominique KOWALSKI	Membre	X	
Antoine COQUEREL	Membre	X	
Alain ESCHALIER	Membre		X
Marie ZENUT	Suppléante	X	
Catherine SGRO	Membre/Suppléante du président	X	
Michel MALLARET	Membre		X
Céline VILLIER	Suppléante	X	
Régis BORDET	Membre		X
Sophie GAUTIER	Suppléante	X	
Marie-Laure LAROCHE	Membre	X	
Thierry VIAL	Membre/Président	X	
Joëlle MICALLEF	Membre		X
Anne DEFAULT	Suppléante	X	
Dominique HILLAIRES-BUYS	Membre	X	
Véronique PINZANI	CRPV invité	X	
Pierre GILLET	Membre		X
Nadine PETITPAIN	Suppléante	X	
Pascale JOLLIET	Membre		X
Gwenaëlle VEYRAC	Suppléante	X	
Milou-Daniel DRICI	Membre	X	
Fanny ROCHER	CRPV invité	X	
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre	X	
Thierry TRENQUE	Membre	X	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Eric BELLISSANT	Membre		X
Elisabeth POLARD	Suppléante	X	
Nathalie GUILLEMANT-MASSY	Membre	X	
Patrick MISMETTI	Membre		X
Marie-Noëlle BEYENS	Suppléante	X	
Martine TEBACHER-ALT	Membre	X	
Jean-Louis MONTASTRUC	Membre	X	
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	X	
Hervé LE LOUET	Membre		X
Laure THOMAS	Suppléante	X	
Agnès LILLO LE LOUET	Membre	X (matin)	
Virginie FULDA	CRPV invité	X	
Pirayeh EFTEKHARI	Membre	X (après-midi)	
Sixtine GINISTY	CRPV invité	X	
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Membre		X
Paola SANCHEZ-PENA	Suppléante	X	
Michel BIOUR	Membre		X
Joëlle MICHOT	Suppléante	X	
Françoise BAVOUX	Membre	X	
Louise GABORIAU	Interne CRPV de Lille	X	
Marion LECURU	Interne CRPV de Fernand Widal	X	
Aurélija NOREIKAITE	Interne CRPV de Limoges	X	
Caroline PLESSIS	Interne CRPV de Toulouse	X	
Florence THERON	Interne CRPV de Bordeaux	X	

Nom des participants		Statut	Présent	Absent /excusé
ANSM				
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE				
Patrick MAISON	Directeur		X	
Christiane ANGOT	Chargé de mission		X	
Isabelle ROBINE	Chargé de mission au PRAC		X	
Marie-Laure VEYRIES	Référent Information scientifique		X	
Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance				
Florence CARDONA-GIORDANO	Chef de Pôle		X	
Christelle DESITTER	Coordonnateur des réseaux de vigilance		X	
Dorothee DURAND	Evaluateur		X	
Bich-Hang PHAM	Evaluateur		X	
Béatrice POROKHOV	Evaluateur		X	
Emilie VITTAZ	Coordonnateur des réseaux de vigilance		X	
Pôle Plateforme de réception et d'orientation des signaux				
Irène BIDAULT	Evaluateur		X	
Sylvie LEREBOURS	Evaluateur		X	
Julia PORTEBOIS	Evaluateur		X	
Pôle Contrôle du marché				
Dominique DEBOURGES	Chef de Pôle		X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, NEPHROLOGIE				
Produits en Oncologie, Radiopharmaceutique				
Vincent GAZIN	Chef d'équipe Produits		X	
Emilie BRETON	Evaluateur		X	
Liora BRUNEL	Evaluateur		X	
Alexandre GUEZ	Evaluateur		X	
Sébastien GARRY	Evaluateur		X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE				
Produits Cardiovasculaire, Thrombose, Métabolisme				
Mouna ABANE	Evaluateur		X	
Françoise GOEBEL	Evaluateur		X	
Solène VILLANOVA	Evaluateur		X	
Produits en Endocrinologie, Gynécologie, Urologie				
Fatma BEN ARAB	Evaluateur		X	
Pauline DAYANI	Evaluateur		X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE,				

Nom des participants		Statut	Présent	Absent /excusé
ANSM				
PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS				
Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie				
Catherine DEGUINES	Chef d'équipe Produits		X	
Laura ANDREOLI	Evaluateur		X	
Carine CONDY	Evaluateur		X	
Claire FERARD	Evaluateur		X	
Mélanie LEPLAY	Evaluateur		X	
Marie PAREL	Evaluateur		X	
Produits Antalgie, Rhumatologie, Pneumologie, ORL, Stomatologie et Ophtalmologie				
Souad FAIDI	Evaluateur		X	
Benjamin BURRUS	Evaluateur		X	
Gabriel HEURTEBIZE	Evaluateur		X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES				
Produits en Maladies Infectieuses				
Ingrid CLAVERIE	Evaluateur		X	
Sophie CHOULIKA	Evaluateur		X	
Aurélie VITORES	Evaluateur		X	
Produits en Dermatologie, hépato-gastroentérologie et Maladies métaboliques rares				
Violaine VERMILLARD	Evaluateur		X	
DIRECTION DES THERAPIES INNOVANTES, DES PRODUITS ISSUS DU CORPS HUMAIN ET DES VACCINS				
Vaccins, Médicaments dérivés du sang				
Sara FRANCO	Evaluateur		X	
ANSM – Stagiaires -Internes				
Nathalie GONCALVES	Stagiaire Direction surveillance		X	
Matthieu GAUTHIER	Interne Direction surveillance		X	

Gestion des conflits d'intérêt

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été déclarée ni retenue au cours de la séance du Comité technique de pharmacovigilance du 22 septembre 2015.

Sujets abordés	Avis EU nécessaire avant publication
<p><u>1. Introduction</u></p> <p>Erreur ! Source du renvoi introuvable.5073</p>	Pour adoption
<p><u>2. Dossiers Produits – Substances (National)</u></p> <p>2.1 Suivi national de pharmacovigilance de ZYPADHERA® (olanzapine)</p> <p>2.2 Enquête de pharmacovigilance portant sur les effets indésirables neurologiques centraux de type encéphalopathie sous ifosfamide – HOLOXAN®, IFOSFAMIDE EG®</p>	Pour avis Pour avis
<p><u>3. Tour de Table</u></p> <p><u>Questions diverses :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Signalements d'un mésusage médicamenteux par les entreprises - Retour d'information sur le vaccin MENINGITEC® <p>Erreur ! Source du renvoi introuvable.</p>	Non Pour information Pour discussion

Déroulement de la séance

Nom du dossier	Suivi national de pharmacovigilance de ZYPADHERA® (olanzapine)
Dossiers Produits – Substances (National)	
Direction en charge du dossier	Direction NEURHO
CRPV en charge du dossier	CRPV de Montpellier
Références documentaires	
Rapport et présentation du CRPV de Montpellier	
Suivi national de pharmacovigilance de ZYPADHERA® (olanzapine)	

Nom Commercial	Zypadhera®
DCI	Pamoate monohydraté d'olanzapine
Forme pharmaceutique	Suspension injectable à libération prolongée : 210 mg, 300 mg et 405 mg
Classe Pharmacologique	Antipsychotiques
Procédure d'enregistrement	Centralisée (Rapporteur/Co-rapporteur : Finlande/France)
Conditions particulières de prescription	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée aux spécialistes en psychiatrie
Avis de la Transparence	ASMR V SMR modéré (Commission de la Transparence du 22 Juillet 2009)
Date d'AMM	19/11/2008
Date de commercialisation en France	26/01/2010
Titulaire AMM	Laboratoires LILLY France

1- Introduction

Zypadhera® (pamoate d'olanzapine) est indiqué dans le traitement de maintien chez les patients adultes schizophrènes suffisamment stabilisés par olanzapine orale lors de la phase initiale du traitement. Il est administré par voie intra-musculaire toutes les 2 ou 4 semaines. La posologie maximale correspondant à 20 mg par jour d'olanzapine orale est de 300 mg toutes les deux semaines.

Le Zypadhera® fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) européen. Le principal risque identifié est le syndrome post-injection (SPI), nécessitant que les patients soient surveillés, après chaque injection, dans un établissement de soin par un personnel qualifié pendant au moins 3 heures afin de détecter les signes et symptômes d'un surdosage en olanzapine. En août 2011, les laboratoires Lilly avait proposé de réduire la surveillance hospitalière post-injection de Zypadhera® à 2 h au lieu de 3 h et l'Union européenne avait refusé de suivre cet avis.

Les autres risques liés à l'administration de Zypadhera® et suivis dans le PGR européen sont ceux généralement observés chez les patients exposés à l'olanzapine, dont les troubles métaboliques (prise de poids, troubles de la glycorégulation, anomalies lipidiques) et le risque de décès d'origine cardiaque. Le risque d'erreur médicamenteuse par confusion avec la forme injectable du Zyprexa® (olanzapine) à action immédiate est également suivi. Le PGR européen prévoit des mesures de suivi spécifiques des risques de SPI et de troubles métaboliques (études de sécurité post-AMM).

Dans le prolongement du PGR européen, l'ANSM a mis en place une surveillance renforcée avec un suivi national de pharmacovigilance. Dans le cadre de ce suivi, un premier bilan a été présenté au

Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) du 28 juin 2011. Un second bilan ne mettant pas en évidence de nouveau risque a été réalisé en Juin 2012. Un troisième bilan a été présenté lors du CTPV de juillet 2013 afin de faire le point suite à la survenue de deux cas de décès signalés par la FDA le 18 juin 2013 et faisant état de concentrations sanguines élevées en olanzapine. Aucun nouveau signal ne ressortait des données présentées. Lors du CTPV de septembre 2015, le CRPV a présenté une synthèse des effets indésirables rapportés, notamment des cas de SPI, de troubles métaboliques et de décès.

2- Méthode

Le CRPV a analysé les observations d'effets indésirables enregistrées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), les données du laboratoire et les données de la littérature disponibles au 31 décembre 2014. Les données du laboratoire comprenaient les données des rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) jusqu'au 31 Mars 2014 et les observations transmises au CRPV entre le 26 janvier 2010 et le 31 décembre 2014.

La définition du syndrome post injection (SPI) proposée par les Laboratoires Lilly a été reprise par le CRPV. Elle requiert la présence de trois symptômes de la liste A (dont un d'intensité moyenne) et/ou un symptôme de la liste B (ci-dessous) survenus dans les 24h suivant l'injection, sans explication possible par les médicaments concomitants, une augmentation de la dose de Zypadhera® ou une nouvelle exposition au Zypadhera®, et sans autre explication médicale notamment l'abus de drogues.

Liste A	Liste B
- Sédation /somnolence	- patient non réveillable
- Délire /confusion /désorientation /désordre cognitif	- inconscience
- Dysarthrie /autre trouble du langage	- stupeur
- Ataxie /autre trouble moteur	- coma
- Symptôme extrapyramidal	
- Agitation /irritabilité /anxiété / ne reste pas en place	
- Malaise / faiblesse /malaise général	
- Convulsions	

En marge de cette définition, le CRPV a considéré un deuxième groupe de cas appelés «SPI-like » définis par deux éléments de la liste A et des troubles végétatifs associés (anomalie tensionnelle ou troubles du rythme cardiaque) et un troisième groupe appelé « surdosage » comprenant des signes de surdosage (principalement une sédation survenue dans les 24 heures suivants l'injection).

3- Résultats et discussion

Chiffres de vente et données d'exposition

En France, les chiffres de vente progressent lentement. Le nombre de cas déclarés augmente de façon proportionnelle aux chiffres de vente.

Données générales

En France, au 31 décembre 2014, 52 cas ont été enregistrés dans la BNPV et 291 cas ont été notifiés aux Laboratoires Lilly, soit un total de 297 observations après exclusion de 46 doublons.

Analyse des cas de « syndrome post-injection » (SPI)

Sur la période analysée, 52 cas de SPI, 6 cas de « SPI-like » et 16 cas de surdosage ont été notifiés. Dans les 24 cas pour lesquels cette information est disponible, le SPI est survenu au cours des 3 premières injections (12 patients), entre la 3^{ème} et la 10^{ème} injection (4 patients) ou après la 10^{ème} injection (8 patients). La survenue est rapide après l'injection : 43 patients (82,7%) ont présenté ce syndrome au cours de la première heure. La dose en équivalent olanzapine orale est élevée (≥ 20 mg) dans 48% des cas. Une mesure des concentrations plasmatiques d'olanzapine (N: 4,2 à 73,2 ng/ml) a été rapporté chez 5 patients : 200 ng/ml, 270 ng/ml, 350 ng/ml, 20 fois la normale et «élevée» dans le dernier cas. Les symptômes ont régressé pour tous les patients, généralement dans la journée ou le lendemain, avec ou sans traitement symptomatique.

Au niveau international, 363 cas de SPI ont été rapportés dans le cadre de la notification spontanée au 31 mars 2014 et 39 cas ont été rapportés dans les essais cliniques. La prévalence était de 0,07 % dans les essais cliniques. Ce chiffre est retrouvé lors des études post-marketing (0,05 à 0,08% des injections et 0,55 % des patients). Un rétablissement est noté chez 98% des patients au cours de la

surveillance hospitalière, avec ou sans traitement (2% ont une évolution inconnue). Cependant, on note dans les études cliniques, que 14% des patients présentant un SPI ont nécessité des soins de réanimation (instruments de contention physique, intubation, cathétérisme, administration d'oxygène...).

L'hypothèse d'une effraction sanguine dans la genèse du syndrome post-injection se confirme par la relative stabilité des formes cliniques (signes de surdosage en olanzapine) et la stabilité des fréquences de cet effet indésirable. Les résultats de l'étude observationnelle F1D-MC-B034 qui a pour but de mieux caractériser le syndrome post-injection sont prévus pour 2017.

Analyse des troubles métaboliques

Vingt et un cas (dont 8 graves) de prise de poids ont été notifiés. Dans 9 cas, la prise de poids était précisée et comprise entre 13 et 35 kg (médiane 20 kg). Une augmentation du taux de cholestérol ou des triglycérides était associée dans 8 cas. Des troubles glycémiques étaient par ailleurs rapportés dans 3 cas : 2 cas non graves d'augmentation de la glycémie et 1 cas de coma diabétique.

Au niveau international, les données à long terme montrent une augmentation du poids supérieure ou égale à 7 % chez 41,7 % des patients à 2 ans de traitement. Parmi les patients traités, 5,4% présentent un diabète émergent ou une hyperglycémie après de 2 ans de traitement. Le risque augmente avec la durée du traitement et peu avec la dose. Une anomalie du taux plasmatique du cholestérol total, des triglycérides ou du LDL cholestérol est retrouvée chez respectivement 5,2%, 19 % et 2,4% des patients après 72 semaines de traitement.

Analyse des décès

Au total, six décès ont été rapportés: 3 suicides, 1 embolie pulmonaire et 2 décès de cause inconnue.

Suite à l'alerte de la FDA émise en 2013 après le décès de deux patients dans les jours suivants l'injection, le laboratoire a réalisé une revue cumulative des cas de décès rapportés au 3 juin 2013 : 84 cas de décès sont rapportés (20 décès cardiovasculaires, 3 décès par cancer, 17 décès par suicide, 7 décès accidentels, 7 décès d'origine respiratoire, 7 décès d'étiologies autres). Une étude a également été demandée au laboratoire afin d'étudier le relargage d'olanzapine vers le compartiment central en post-mortem. Cette étude préclinique réalisée chez le chien a montré une augmentation de la concentration en olanzapine allant de 0,7 à 11 fois dans le compartiment central ne permettant pas de conclure de manière formelle sur l'étiologie des 2 décès à l'origine de cette alerte, malgré la confirmation du relargage post-mortem et en raison d'une trop grande variabilité inter-individuelle.

Actuellement il n'existe pas d'argument pour attribuer une augmentation de la mortalité chez les patients schizophrènes traités par Zypadhera® en comparaison aux patients schizophrènes traités par un autre antipsychotique atypique.

Exposition accidentelle, erreurs médicamenteuses et échecs thérapeutiques et difficultés de reconstitution et d'administration

Sur la période du suivi, ont été recensés 14 cas non graves d'exposition accidentelle du personnel paramédical et 23 cas d'erreurs médicamenteuses (5 erreurs de site d'injection, 18 cas de dose incorrecte). Aucun cas de confusion entre Zypadhera® et Zyprexa® injectable n'a été notifié. Quinze cas rapportent une difficulté d'administration (6 cas de perte de produit au moment de l'injection, et 9 cas d'aiguille bloquée, de seringue bouchée ou de précipitation du produit), 8 cas rapportent un surdosage en lien avec un mésusage et 21 cas une inefficacité médicamenteuse.

4- Conclusions et propositions du rapporteur :

Compte tenu de la stabilité du nombre de cas de SPI rapportés, de l'absence de signal issu de l'analyse des cas de troubles métaboliques et de décès, le CRPV propose de réaliser un suivi de pharmacovigilance simplifié du Zypadhera® en attendant les résultats finaux de l'étude observationnelle prévus pour 2017. La gravité potentielle des SPI justifie la poursuite d'une surveillance d'au moins 3 heures après l'injection dans un établissement de soins par un personnel qualifié. Compte tenu des difficultés de reconstitution du produit, une amélioration de la galénique pourrait être demandée au laboratoire.

5- Conclusion et discussion du Comité technique de pharmacovigilance

La discussion a principalement concerné la définition du SPI jugée incomplète par le CTPV, notamment en raison de l'absence des troubles du rythme cardiaque et des anomalies de la tension artérielle dans la définition proposée par le laboratoire.

Compte tenu du fait que 14% des patients présentant un SPI nécessitent des soins de réanimation, le CTPV a suggéré de renforcer le libellé concernant le SPI en rubrique 4.4 du RCP afin d'inclure une description des troubles cardiovasculaires observés et de recommander par exemple le calcul du score de Glasgow (indicateur international évaluant l'état de conscience) chez les patients présentant un coma. Le CTPV propose qu'un commentaire soit adressé par la France lors de l'évaluation du prochain rapport périodique de sécurité (PSUR) au niveau européen en 2016.

Le CTPV a conclu à la nécessité de maintenir le suivi national de pharmacovigilance avec une prochaine présentation en Comité Technique après l'obtention des résultats finaux des études observationnelles F1D-MC-B034 (attendue en 2017) et F1D-MC-B041 sur les troubles métaboliques et les SPI.

L'avis du comité technique de pharmacovigilance a été rendu à l'unanimité.

Nom du dossier	Enquête de pharmacovigilance portant sur les effets indésirables neurologiques centraux de type encéphalopathie sous ifosfamide – HOLOXAN®, IFOSFAMIDE EG®
Dossiers Produits – Substances (National)	
Direction en charge du dossier	Direction ONCOH
CRPV en charge du dossier	CRPV de Clermont-Ferrand, Montpellier

Références documentaires

Rapport et présentation du CRPV de Clermont-Ferrand, Montpellier

Enquête de pharmacovigilance portant sur les effets indésirables neurologiques centraux de type encéphalopathie sous ifosfamide – HOLOXAN®, IFOSFAMIDE EG®

	PRINCEPS	AUTRE SPECIALITE
Nom commercial	HOLOXAN 1000 mg HOLOXAN 2000 mg	IFOSFAMIDE EG 40 mg/ml
DCI	ifosfamide	
Excipient(s) à effet notoire	aucun	aucun Autres excipients : phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, acide chlorhydrique concentré, eau pour préparations injectables.
Forme pharmaceutique et dosage	poudre pour solution injectable 1000 et 2000 mg	Solution pour perfusion
Classe pharmacologique	Antinéoplasique et immunomodulateur : • Agent alkylant • Moutarde à l'azote	
Indication(s)	<ul style="list-style-type: none"> • Sarcomes des tissus mous et sarcomes ostéogéniques chez l'enfant et l'adulte • Lymphomes non hodgkiniens • Cancer de l'ovaire en rechute • Cancers bronchiques à petites cellules et non à petites cellules • Rechute de lymphome hodgkinien, de carcinome testiculaire, • Cancer du col utérin métastatique • Cancer du sein métastatique • Cancer de la sphère ORL en rechute ou métastatique • Rechute de leucémie aiguë lymphoblastique 	<ul style="list-style-type: none"> • Sarcomes des tissus mous et sarcomes ostéogéniques chez l'enfant et l'adulte. • Lymphomes non hodgkiniens. • Cancer de l'ovaire en rechute. • Cancers bronchiques à petites cellules et non à petites cellules. • Rechute de lymphome hodgkinien, de carcinome testiculaire. • Cancer du sein métastatique. • Cancer de la sphère ORL en rechute ou métastatique.
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste I. Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.	
Procédure d'enregistrement	Procédure nationale	
Titulaire d'AMM / Exploitant	BAXTER SAS depuis le 24/01/2002	Laboratoires EuroGénériques - EG Labo depuis le 29/09/2005
Date d'obtention de l'AMM	31/12/1997 pour le flacon à 1000 mg 25/05/1994 pour le flacon à 2000 mg	05/04/2005
Date de commercialisation en France	20/05/2003 pour le flacon à 1000 mg 19/11/1995 pour le flacon à 2000 mg	27/06/2012 en flacons de 25 et 50 ml
Pays commercialisant la (les) spécialité(s)	AMM dans plus de 80 pays	Allemagne

1-Introduction

Analogue structurel du cyclophosphamide, l'ifosfamide est un agent alkylant bifonctionnel de type oxazaphosphorine appartenant à la famille des moutardes azotées agissant après transformation dans l'organisme par interaction directe sur l'ADN en formant des liaisons covalentes avec les substrats

nucléophiles par l'intermédiaire de ses radicaux alcoyles. Son action est cycle dépendante et respecte les cellules en G₀.

Contrairement à la toxicité vésicale et rénale commune au cyclophosphamide et à l'ifosfamide, la toxicité neurologique est spécifique de l'ifosfamide.

L'ifosfamide est une pro-drogue, activée grâce au système d'oxydase à fonction mixte du réticulum endoplasmique lisse hépatique. L'agent alkylant actif, la moutarde isophosphoramide (IPM), est obtenu après hydroxylation. L'IPM peut être dégradé en chloroéthylamine (Chloroéthanamine, CEA). Le chloroacétaldéhyde (CAA), principal suspect dans la survenue des effets neurotoxiques par inhibition de la chaîne respiratoire mitochondriale (Neumann *et al.*, 1975), peut-être formé soit par métabolisation de la CEA via les amines oxydases soit directement par déchloroéthylation de l'ifosfamide. Le CAA est libéré de façon équimolaire à partir des métabolites déchloroéthylés 2DCEI et 3 DCEI). L'hydroxylation et la déchloroéthylation dépendent principalement de l'activité du CYP3A4/CYP2B6 (Kerbusch, *et al.*, 2001; Preiss *et al.*, 2002).

En France, deux formes d'ifosfamide sont commercialisées :

- une forme poudre (Holoxan[®], dosages 1000mg et 2000mg) qui nécessite une reconstitution dans l'eau pour préparations injectables
- une forme solution pour perfusion prête à l'emploi (Ifosfamide EG[®] 40 mg/ml, solution pour perfusion)

La notification de clusters de cas d'encéphalopathies par des services d'oncopédiatrie auprès des CRPV de Clermont-Ferrand et de Montpellier, survenus après le changement de marché de l'ifosfamide de la spécialité Holoxan[®] vers la spécialité Ifosfamide EG[®], puis secondairement par les CRPV de Nantes et de Rennes a conduit à l'ouverture d'une enquête officielle de pharmacovigilance le 17 mars 2015.

2- Enquête officielle ifosfamide et effets neurologiques centraux

a/ Méthode

Trois analyses ont été réalisées dans le cadre de cette enquête :

- Une première analyse sur tous les cas rapportant des effets indésirables (EI) appartenant aux Classes de Système d'Organes (SOC) MedDRA « Affections du système nerveux » et « Affections psychiatriques » ainsi qu'à la requête standardisée MedDRA (SMQ) « Encéphalopathie » notifiés aux CRPV et aux laboratoires entre le 01/06/2012 et le 01/09/2015. La sévérité des « encéphalopathies » a été gradée selon les critères de la National Cancer Institute's Toxicity criteria for neurocortical side effects
- Une analyse selon les mêmes critères mais portant sur l'ensemble des cas notifiés aux CRPV depuis la commercialisation d'ifosfamide et jusqu'au 01/09/2015 et les cas notifiés aux laboratoires du 01/06/2012 au 31/08/2015 afin d'obtenir une cinétique du taux de notification dans le temps.
- Une analyse portant sur les spécifications des différents lots de la spécialité Ifosfamide EG[®].

b/ Résultats

Au total, 186 cas ont été retenus pour la période allant du 01/06/2012 au 01/09/2015 (4 cas du laboratoire Baxter, 0 cas du laboratoire EG Labo et 182 cas notifiés aux CRPV).

Les caractéristiques démographiques et cliniques étaient les suivantes :

- 101 femmes (54,3%) / 82 hommes (44,1%) (sexe inconnu : 3 cas)
- Age (n=184) : moyenne de 34,5 ± 24,1 [min : 1 – max : 82] ; médiane de 27 IQ [12 – 59]
- Patients ≤ 18 ans : n=81 (43,5%)
- Spécialité (n=186):
 - HOLOXAN[®] : 50 (26,9%)
 - IFOSFAMIDE EG[®] : 125 (67,2%)
 - Non connue : 11 (5,9%)
- Indication (n=186):
 - Sarcome : 133 (71,5%)
 - Leucémie / Lymphome : 25 (13,4%)
 - Cancer / tumeur germinale : 23 (12,4%)

- Inconnue : 5 (2,7%)
- Gravité : 94,1% (n=175)
 - Hospitalisation/ prolongation : 129 (73,7%)
 - Mise en jeu du pronostic vital : 12 (6,9%)
 - Incapacité : 0 (0%)
 - Autre situation médicale grave : 26 (14,8%)
 - Décès : 8 (4,6%)
- Evolution (n=186):
 - Rétabli/résolu : 174 (93,5%, 3 cas avec séquelles)
 - Non encore rétabli : 3 (1,6%)
 - Décès : 8* (4,3%)
 - Effet ayant pu entraîner le décès : 5
 - Décès dû à l'effet : 1
 - Décès sans rapport avec l'effet : 1*
 - Décès sans autre information : 1
 - Inconnue : 2 (1,1%)
- Effets indésirables neurologiques (grade calculable dans 161/186)
 - Grade 1 et 2 : 19 (11,8%)
 - Grade 3 et 4 : 142 (88,2%)
- Bleu de méthylène :
 - Curatif (information disponible dans 138/186) :
 - Administration dans 112 cas (81,2%) avec une efficacité dans 95,6%
 - Préventif (information disponible dans 59/186 cas) :
 - Administration dans 46 cas (78,0%) avec une efficacité dans 84,8%

L'analyse des 186 cas notifiés du 01/06/2012 au 01/09/2015 montre :

- Davantage de déclarations de cas graves et de cas « pédiatriques » durant cette période avec Ifosfamide EG®.
- Compte tenu de cette particularité, une analyse comparative dans cette population a été réalisée. Néanmoins cette analyse a un intérêt limité compte tenu du faible effectif total (n=71) et en particulier pour Holoxan® (n=9).
 - Il n'a pas été retrouvé de différence significative pour le délai de survenue et le grade de l'encéphalopathie entre les deux spécialités,
 - On note toutefois un délai de survenue plus rapide avec les deux spécialités par rapport aux mentions du Résumé des Caractéristique du Produit (entre 25 et 50 heures après le début de la perfusion), le plus souvent pendant la perfusion ou dans un délai inférieur à 6h après la fin de la perfusion.
 - Concernant les co-prescriptions, le recueil des données n'étant pas systématique l'interprétation est difficile. Pour l'aprépitant, la suspicion d'une interaction avec l'ifosfamide favorisant le risque d'encéphalopathie a pu stimuler le codage de ce médicament. Quant à l'alizapride, il est plus souvent utilisé en pédiatrie même si une interaction pharmacodynamique favorisant la survenue de troubles neurologiques centraux ne peut être exclue.

L'analyse sur la période depuis la commercialisation d'ifosfamide montre :

- Une relative stabilité de la notification jusqu'en 2008 puis une notification 4 fois plus importante sur la période 2009-2013 pour Holoxan®.
- Une notification très importante dès la mise sur le marché d'Ifosfamide EG® qui dépasse d'emblée celle d'Holoxan®.
- Les spécifications montrent un taux d'impuretés supérieur pour la spécialité Ifosfamide EG® en particulier pour la choroéthylamine (impureté C). Les spécifications disponibles des lots d'Ifosfamide EG® montrent une grande variabilité des taux d'impuretés selon les lots et en fonction du temps, notamment à partir de 6 mois, et de la température.

c/ Données de la littérature

Les effets neurologiques observés avec l'ifosfamide sont 1) dose-dépendants, 2) liés, au moins en partie, avec le taux croissant de métabolites dits « neurotoxiques » (CAA et CEA). Les concentrations sanguines de ces deux métabolites, malgré les différences dans les méthodes de dosage, se retrouvent dans une « fourchette cohérente » pour le CAA et le CEA de l'ordre d'une dizaine à quelques centaines

de μM . Goren *et al.* (1986) et Kaijser *et al.* (1996) décrivent des taux plus élevés et une élimination plus lente de CAA chez des patients ayant présenté un épisode de neurotoxicité, les taux de CAA étant mesurés directement ou à partir des concentrations de 2-DCEI and 3-DCEI (libération équimolaire de CAA lors de la déchloroéthylation). Il est à noter que le CAA est métabolisé en acide chloroacétique puis en S-carboxyméthylcystéine puis en acide thiodiglycolique (Visarius *et al.*, 1998) et que ces 2 (derniers composants sont toxiques pour les neurones corticaux de souris (Chatton *et al.*, 2001). La CEA est oxydée dans la mitochondrie via une monoamine oxydase générant du CAA. Les encéphalopathies induites par l'ifosfamide sont rapprochées d'une acidurie glutarique de type II, ce qui a conduit à utiliser le bleu de méthylène, accepteur d'électron, comme agent prophylactique de l'encéphalopathie à l'ifosfamide, d'autant plus de son action inhibitrice sur les amines oxydases (Kupfer *et al.*, 1994), diminue potentiellement la formation de CAA à partir de la CEA.

3- Conclusion et propositions des CRPV rapporteurs

L'analyse des cas fait suspecter un signal de pharmacovigilance pour la spécialité Ifosfamide EG[®]. Celui-ci mériterait d'être validé par une étude plus exhaustive. L'hypothèse de travail est que la perfusion par voie intraveineuse d'une quantité plus importante d'impuretés dont la chloroéthylamine, suspectée par certains auteurs comme possiblement impliquée dans les troubles neurologiques centraux, peut engendrer une augmentation de l'incidence et ou de la gravité d'encéphalopathies en particulier chez l'enfant.

Les CRPVs rapporteurs proposent de réaliser une étude de cohorte multicentrique rétrospective ayant pour objectif principal de comparer la prévalence des encéphalopathies chez les enfants exposés à l'Ifosfamide EG[®] ou à l'Holoxan[®]. Les objectifs secondaires sont d'identifier les facteurs de risque, d'étudier l'influence des délais de fabrication/reconstitution jusqu'à l'administration et enfin d'évaluer le rôle potentiel des traitements concomitants.

Les laboratoires doivent démontrer que l'augmentation des taux de chloroéthylamine (CEA) n'entraîne pas un sur-risque d'encéphalopathie, en particulier chez l'enfant. Il est nécessaire de vérifier toutes les étapes de reconstitution du produit industriel (poudre ou solution) jusqu'au produit fini (poche à administrer au patient) ainsi que le respect de la chaîne du froid. Les conséquences de cette problématique, en particulier chez l'enfant, doivent être toutes évaluées (risque de séquelles neurologiques, consommation excessive de produit de détoxification comme le bleu de méthylène).

Par ailleurs, une demande de modification de l'information doit être proposée concernant le passage des métabolites au travers de la barrière hémato-encéphalique (BHE) et les délais de survenue de l'encéphalopathie concernant les deux spécialités.

4 – Discussions et conclusions du CTPV

Au cours de la discussion, le comité technique de pharmacovigilance s'est interrogé sur toutes les données pertinentes manquantes permettant d'analyser plus finement ce signal. Il a été ainsi demandé à l'ensemble des CRPV de communiquer aux CRPV rapporteurs les chiffres d'utilisation d'ifosfamide en oncopédiatrie au sein de leurs établissements ; une récente utilisation accrue d'ifosfamide chez l'enfant pouvant rendre compte d'une certaine augmentation des cas d'encéphalopathie rapportés en pédiatrie.

D'autres hypothèses ont été évoquées par le comité et par l'ANSM pour expliquer l'augmentation des cas d'encéphalopathies en particulier dans la population pédiatrique :

- Un métabolisme différent chez l'enfant et adulte.
- Une sensibilité plus importante à l'inhibition de la chaîne respiratoire mitochondriale chez l'enfant atteint de cancers.
- Une BHE plus perméable chez l'enfant. Il a été souligné que l'idéal serait d'effectuer des dosages dans le liquide céphalo-rachidien des enfants ayant développé une encéphalopathie pour objectiver la présence des métabolites précédemment évoqués ainsi que des imageries cérébrales pour éliminer des causes alternatives. Ceci semble cependant difficilement réalisable en pratique clinique courante.
- L'implication d'autres impuretés non identifiées à ce jour. L'ANSM a informé le comité que le laboratoire EG LABO s'est engagé à identifier les impuretés dont le taux est supérieur au taux d'identification décrit dans ICH Q3B pour le premier trimestre 2016.

L'ANSM a informé le comité que le laboratoire EG LABO a déjà apporté des éléments démontrant le

respect des températures de conservation du produit fini durant les étapes de transport. Par ailleurs, à la demande de l'ANSM, le laboratoire propose de modifier la rubrique 5.2 du RCP : « Propriétés pharmacocinétiques » afin de mentionner la possibilité pour ifosfamide ainsi que certains métabolites comme le chloroacétaldéhyde de passer la BHE.

En parallèle de l'étude de cohorte menée par les CRPV, l'ANSM a avisé le comité que les études suivantes seront demandées au laboratoire EG LABO :

- Une étude de Toxicologie chez l'animal juvénile spécifique de la chloroéthylamine (CEA) en vue de ré-évaluer la spécification dans le produit fini ainsi que la durée de péremption acceptable au regard du risque,
- Une nouvelle étude de compatibilité du produit fini en condition d'utilisation avec une méthode analytique adéquate.

Le comité technique de pharmacovigilance a proposé d'attendre les chiffres d'utilisation d'ifosfamide en pédiatrie avant d'approuver les conclusions et propositions des CRPV rapporteurs et de l'ANSM.

Chatton J-Y, Idle JR, Broberg Vågbo C, Magistretti PJ. Insights into the mechanisms of ifosfamide encephalopathy: drug metabolites have agonistic effects on α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA)/kainite receptors and induce cellular acidification in mouse cortical neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 299: 1161-8.

Goren MP, Wright RK, Pratt CB et al. Dechloroethylation of Ifosfamide and neurotoxicity. *Lancet* 1986; II: 1219-20.

Kaijser GP, Keizer HJ, Beijnen JH, Bult A, Underberg WJM. Pharmacokinetics of ifosfamide, 2- and 3-dechloroethylifosfamide, in plasma and urine of cancerpatients treated with a 10-day continuous infusion of ifosfamide. *Anticancer Res* 1996; 16: 3247-58.

Kerbusch T, Jansen RLH, Mathot RAA, Huitema ADR, Jansen M, van Rijswijk REN, Beijnen JH: Modulation of the cytochrome P450-mediated metabolism of ifosfamide by ketoconazole and rifampin. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70:132-141.

Küpfer A, Aeschlimann C, Wermuth B, Cerny T. Prophylaxis and reversal of ifosfamide encephalopathy with methylene blue. *Lancet* 1994; 343: 763-4.

Neumann R, Hevey R, and Abele R H. The action of plasma amine oxidase on beta-haloamines. Evidence for proton abstraction in the oxidative reaction. *J. Biol. Chem.* 1975 250: 6362-6367

Preiss R, Schmidt R, Bauman F, Hausmann H, Hauss J, Geissler F, Pahlig H, Ratzewiss B: Measurement of 4-hydroxylation of ifosfamide in human liver microsomes using the estimation of free and protein bound acrolein and determination of keto- and cyclofosfamide. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002;128:385-392.

Visarius TM, Bähler H, Küpfer A, Cerny T, Lauterburg BH. Thiodiglycolic acid is excreted by humans receiving ifosfamide and inhibits mitochondrial function in rats. *Drug Metab Rev.* 2005; 37(4):611-703.

Questions diverses	Signalements d'un mésusage médicamenteux par les entreprises
Direction en charge du dossier	Direction de la surveillance
Signalements d'un mésusage médicamenteux par les entreprises	
<p>1. <u>Contexte réglementaire</u></p> <p>L'article L. 5121-14-3 du code de la santé publique stipule que : « L'entreprise qui exploite une spécialité contribue au bon usage de cette dernière en veillant notamment à ce qu'elle soit prescrite dans le respect de son autorisation de mise sur le marché (AMM), des recommandations temporaires d'utilisation (RTU), de son autorisation temporaire d'utilisation (ATU), de son enregistrement ou de son autorisation d'importation parallèle (AIP). Elle prend toutes les mesures d'information qu'elle juge appropriées à l'attention des professionnels de santé lorsqu'elle constate des prescriptions non conformes au bon usage de cette spécialité tel que défini au premier alinéa et en avise sans délai l'ANSM. »</p> <p>Par ailleurs, l'article R. 5121-164 du code de la santé publique mentionne au 7° que l'entreprise qui exploite une spécialité « Fourni[t] au directeur général de l'ANSM toute autre information présentant un intérêt pour l'évaluation des risques et des bénéfices liés à un médicament ou à un produit, notamment les résultats tant positifs que négatifs des recherches biomédicales et des études de sécurité et d'efficacité pour toutes les indications et populations, qu'elles soient mentionnées ou non dans l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que les données concernant toute utilisation du médicament non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché et toute information relative au volume des ventes et à la prescription pour le médicament ou le produit concerné. »</p> <p>Ainsi, les entreprises qui exploitent une spécialité pharmaceutique signalent à l'ANSM toute prescription non conforme dont elles ont connaissance dès que les conclusions de l'analyse de risque et, le cas échéant, les projets de mesures correctives envisagées, sont disponibles. Ces signalements se font via l'adresse usage-non-conforme@ansm.sante.fr.</p> <p>Ce signalement intervient sans préjudice des autres dispositions, notamment communautaires, prévoyant la transmission d'informations sur l'usage réel des médicaments, par exemple dans le cadre d'un plan de gestion des risques (PGR) ou d'un rapport périodique de sécurité (PSUR), ou encore par le signalement des effets indésirables intervenant dans le cadre d'un usage non conforme. Un guide d'aide au signalement à l'attention des exploitants est en ligne sur le site Internet de l'ANSM (rubrique Publications / Formulaire et démarches) depuis le 11 septembre 2015. Il précise les usages non conformes concernés, les informations attendues et les modalités de signalement.</p> <p>2. <u>Usages non conformes concernés</u></p> <p>Cette procédure de signalement concerne tout usage non conforme dont a connaissance l'entreprise :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sur le territoire national - Intentionnel et dans un but médical <p>Un signalement est particulièrement requis lorsque l'usage non conforme est répandu, expose à un risque important, concerne une population fragile et/ou concerne une maladie rare.</p> <p>Un signalement est transmis pour chaque pratique d'usage non conforme identifiée. Par conséquent, pour une même spécialité pharmaceutique, autant de signalements que de pratiques d'usages non conformes constatées avec cette spécialité sont adressés à l'ANSM. Il n'est pas requis de signalement pour chaque cas individuel d'usage non conforme signalé au laboratoire.</p> <p>3. <u>Informations attendues</u></p> <p>Les informations attendues concernent :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les caractéristiques de l'usage non conforme : notamment contexte clinique, profil(s) des patients et des prescripteurs, modalités d'utilisation, contexte de la remontée d'information et fondement éventuel ; - l'analyse de risque : en particulier une estimation du nombre de patients concernés, une analyse 	

des données existantes sur les bénéfices et les risques liés à cet usage et des conséquences possibles en termes de santé publique ;

- **les mesures prises, en cours ou envisagées** : soit pour limiter l'usage non conforme (communication, modification de l'autorisation, etc...), soit pour le rendre conforme (modification de l'autorisation ou nouvelle autorisation), et les mesures de suivi.

4. Conclusions

Les laboratoires qui ont déjà adressé des signalements ont été sollicités pour compléter leurs signalements sur la base du guide.

Les exploitants de spécialités faisant l'objet d'un usage non conforme entrant dans le champ des situations concernées et dont l'ANSM a eu connaissance par d'autres sources seront également sollicités sur la base du guide.

Note Post- CT :

Lorsqu'un CRPV a connaissance d'une prescription ou d'une utilisation non conforme, sans effet indésirable (en dehors des cas d'erreurs médicamenteuses), il en informe l'ANSM qui le transmet par courrier au laboratoire concerné en lui rappelant si nécessaire ses obligations (cf. contexte réglementaire) et la procédure de signalement via le guide d'aide au signalement accessible sur le site internet de l'ANSM.

Questions diverses	Retour d'information sur le vaccin MENINGITEC®
Direction en charge du dossier	Direction de la surveillance
Retour d'information sur MENINGITEC®	
<p>Durant l'été 2015, le retrait de lots des vaccins MENINGITEC qui a eu lieu en septembre 2014, a été très fortement médiatisé ayant pour conséquence une sollicitation inhabituelle des CRPV par les professionnels de santé et les parents inquiets.</p> <p>L'ANSM a rappelé que ce retrait de lots a été fait suite à l'information du Laboratoire Nuron aux autorités européennes concernant la présence de particules dans un nombre limité de seringues de certains lots de MENINGITEC.</p> <p>En raison de ce défaut de qualité, le laboratoire CSP, exploitant de cette spécialité en France, a entrepris, en lien avec le laboratoire Nuron, un rappel de tous les lots actuellement commercialisés en France et ce à titre de précaution. Un rappel similaire a été organisé dans d'autres Etats européens. Un point d'information sur le site internet de l'ANSM a été fait lors de ce rappel de lots en septembre 2014 :</p> <p>http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Meningitec-suspension-injectable-en-seringue-preremplie-retrait-de-lots-a-titre-de-precaution-Point-d-information%20</p>	

Nom du dossier	Tour de Table
Direction en charge du dossier	Direction de la Surveillance
Synthèse des avis émis par le comité technique de pharmacovigilance	
<p>Lors du tour de table de la séance du 22 septembre, les principaux avis rendus par le CTPV à l'issue de la présentation des cas marquants sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cas de choc anaphylactique sous GINKOR FORT® (ginkgo biloba, heptaminol, troxérutine) : Le CTPV propose l'ouverture d'une enquête de Pharmacovigilance sur le profil de sécurité du GINKOR FORT. Le CRPV de Bordeaux sera en charge de cette enquête. Il propose également que la publicité suggérant l'utilisation chez la femme enceinte soit revue par la Direction produit concernée. - Cas de réaction type brûlure suite à l'application de DECONTRACTYL BAUME (méphénésine, nicotinate de méthyle) : Le CTPV propose l'inclusion du DECONTRACTYL BAUME® dans le programme de révision du B/R. 	