



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

**Direction de l'Évaluation
des Médicaments et des Produits Biologiques
Département de Pharmacovigilance**

Saint-Denis, le 29 mars 2011

COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

Compte rendu de la réunion du mardi 25 janvier 2011

Etaient présents :

Membres de la Commission nationale de pharmacovigilance :

M. CARON (président)
M. VIAL (vice-président)
Mme KREFT-JAIS (représentante de la Direction Générale de l'Afssaps)
Mme DELOFFRE (représentant de la Direction Générale de la Santé)
M. MALLARET (Président de la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes)
M. ANDREJAK (suppléant de M. ESCHALIER)
Mme BARBAUD
M. BERNARD
M. CARLIER
M. CHENIQUE
Mme DE LARRE DE LA DORIE-LEROY
M. GALEZOWSKI
M. GIROUD
Mme GUY
M. JACQUES
M. JAVAUDIN
Mme JEAN-PASTOR
Mme JONVILLE-BERA
Mme LAINE-CESSAC
Mme LAROCHE
Mme LEMER
M. LIEVRE
M. MERLE
Mme MIREMONT-SALAME (suppléante de M. MONTASTRUC)
Mme PAULMIER-BIGOT
Mme PERAULT-POCHAT
M. SAILLER
M. SAINT-PIERRE (suppléant de M. HAZEBROUCQ)
M. SAVIUC

Membres suppléants présents :

M. CHOISY
M. WESTPHAL

CRPV :

M. GILLET
Mme PETITPAIN

DOSSIERS TRAITES PAR LABORATOIRES

BMS : Données sur l'hypersensibilité dans le cadre du passage en ville d'Orencia® (abatcept)

LILLY : Mise à jour des données de l'enquête officielle de pharmacovigilance relative aux valvulopathies cardiaques sous Celance® (pergolide)

BIOGEN IDEC France : Suivi national de Tysabri® (natalizumab)

GESTION DES CONFLITS D'INTERETS

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée au cours de la séance de la Commission Nationale de pharmacovigilance du 25 janvier 2011.

TABLE DES MATIERES

I - INTRODUCTION ET ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA CNPV DU 23/11/10	5
II - ORENCIA® (ABATACEPT) : DONNEES SUR L'HYPERSENSIBILITE DANS LE CADRE DU PASSAGE EN VILLE.....	6
III - MISE A JOUR DES DONNEES DE L'ENQUETE OFFICIELLE DE PHARMACOVIGILANCE RELATIVE AUX VALVULOPATHIES CARDIAQUES SOUS PERGOLIDE (CELANCE®)	9
IV - SUIVI NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE DE TYSABRI® (NATALIZUMAB).....	12

I - INTRODUCTION ET ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA CNPV DU 23/11/10

Le compte rendu de la CNPV du 23 Novembre 2010 a été adopté avec la modification suivante :

- **Page 14, Ligne 44 : Ajouter** «*Concernant la saisie à nouveau du groupe GTOH et les modifications du RCP*»...

Note Post-CN :

Point sur les mesures à mettre en œuvre concernant les spécialités Uvestérol® :

A la suite de la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 23 novembre 2010, un groupe d'experts *Ad-hoc* constitué de néonatalogistes et de pédiatres a été consulté sur l'intérêt de l'Uvestérol vitaminé ADEC en néonatalogie et en pédiatrie. Cette consultation s'est déroulée par conférence téléphonique le 4 janvier 2011.

Selon les experts, il apparaît important de compléter en vitamines (notamment A et D) le nouveau-né prématuré afin de pallier les carences vitaminiques et de limiter le risque éventuel de complications ultérieures. Il est également important de pouvoir disposer dans cette tranche d'âge de produits de supplémentation vitaminique pouvant être administrés par voie entérale. Par ailleurs, les experts consultés estiment que les malaises toutes causes confondues sont relativement fréquents chez ces nouveau-né, et que ceux pouvant survenir lors de l'administration de l'Uvestérol D ou de l'Uvestérol ADEC chez les nouveau-nés, en particulier les prématurés, sont réels et probablement sous notifiés. Ils soulignent aussi qu'un strict respect des conditions d'administration est un élément de prévention important. Les experts ont estimé qu'il était dès lors prioritaire de communiquer de nouveau sur les recommandations à respecter pour l'administration des spécialités Uvestérol D et Uvestérol ADEC.

Les laboratoires Crinex ont de leur côté contesté la proposition de la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 23 novembre 2010 de contre-indiquer la spécialité Uvestérol D au cours du premier mois de vie, compte tenu du faible nombre de cas rapportés en 2010 (n=2) au regard du nombre annuel d'administrations effectuées avec cette spécialité. En contre-proposition, les Laboratoire Crinex propose de recommander la dilution des produits (Uvestérol D et Uvestérol ADEC) dans un peu d'eau ou de lait pendant le premier mois de vie, avec un administration à la tétine, ce qui pourrait constituer une mesure transitoire permettant de réduire l'osmolalité de la solution buvable en évitant l'utilisation de la seringue dans l'attente des nouvelles formulations galéniques prévues en 2012.

Dans ces conditions, la CNPV s'est prononcée à l'unanimité en faveur d'un sursis à statuer sur la mise en œuvre effective de la contre-indication de la spécialité Uvestérol D au cours du premier mois de vie, dans l'attente de l'examen de la nouvelle proposition du laboratoire concernant les modalités d'administration des spécialités Uvestérol D et ADEC, lors de la prochaine réunion de la CNPV en mars 2011.

II - ORENCIA® (ABATACEPT) : DONNEES SUR L'HYPERSENSIBILITE DANS LE CADRE DU PASSAGE EN VILLE

CRPV rapporteur : Nancy

Nom commercial	ORENCIA®
DCI	Abatacept
Forme pharmaceutique	Poudre pour solution à diluer pour perfusion
Classe Pharmacologique	agent immunosuppresseur sélectif
Procédure d'enregistrement	Centralisée (R=FI, Co-R=HU)
Titulaire de l'AMM	laboratoire Bristol-Myers-Squibb (BMS)

1. Introduction :

Orencia® a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en mai 2007 selon une procédure centralisée (Rapporteur = Finlande, Co-rapporteur = Hongrie). Orencia® est actuellement indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire. L'administration se fait par perfusion intraveineuse de 30 minutes, au rythme d'une perfusion toutes les 4 semaines. Ce médicament est commercialisé en France depuis juillet 2007 par le laboratoire BMS et donne lieu à un plan de gestion de risque comprenant un suivi national avec notamment surveillance des risques de survenue de réactions à la perfusion et d'infection.

Ce médicament fait actuellement l'objet d'une réserve hospitalière. Il est généralement administré lors d'une hospitalisation de jour. En 2008, le laboratoire a souhaité qu'Orencia® puisse être administré en ville après la 3^{ème} perfusion, en s'appuyant sur les données de sécurité du 3^{ème} rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR). Ces données montraient en effet que 76% des cas graves de réaction aigüe d'hypersensibilité étaient survenues lors des 3 premières administrations (et 90% lors des 4 premières administrations). Le groupe de travail de l'Afssaps sur les conditions de prescription et de délivrance (CPD) avait alors été favorable à une levée de la réserve hospitalière sous réserve que le médicament soit administré à l'hôpital lors des 4 premières perfusions et que le laboratoire prévoit un dispositif de formation des infirmières de ville amenées à administrer le médicament.

En 2009, la Haute Autorité de Santé a considéré que « la mise en œuvre effective des nouvelles CPD d'Orencia® était subordonnée à la validation par l'Afssaps du programme de formation et d'information des professionnels de santé (infirmiers) ». Par la suite, la Commission de la transparence a rendu pour Orencia® un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'AMM, signifiant donc un maintien de la réserve hospitalière, en précisant que cet avis pourrait être réévalué en cas de soumission de nouvelles données.

En 2010, la HAS a requis l'analyse de l'Afssaps concernant les données de pharmacovigilance de ce médicament dans le cadre de la demande de passage en ville du laboratoire.

Lors du comité technique du 12 Octobre 2010 un état des lieux des données de pharmacovigilance disponibles sur les réactions à la perfusion a été réalisé par le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Nancy. Lors du comité technique du 9 novembre 2010, il a été procédé à un point supplémentaire concernant la définition des modalités d'organisation de l'administration en ville, dans l'hypothèse d'une sortie de la réserve hospitalière d'Orencia®.

2. Méthodes

Le CRPV de Nancy a présenté les données relatives aux observations d'hypersensibilité rapportées chez les patients traités par Orencia® comprenant :

- Une comparaison des données du PSUR 5 couvrant la période du 23 juin 2009 au 22 décembre 2009, avec celles du PSUR 3 couvrant la période du 23 décembre 2007 au 22 juin 2008, par la même requête à l'aide des Standardized Medical Queries (SMQ) « réactions anaphylactiques » et « angioedèmes »,
- La description des réactions après la 4^{ème} perfusion,
- La description des réactions graves survenues au Canada et en Australie

3- Résultats

• Analyse comparée des données des PSURs 3 et 5 : Requête effectuée par le laboratoire à l'aide de la combinaison des 2 SMQs « réactions anaphylactiques » et « angioedèmes »

L'analyse des données met en évidence les points suivants :

- Le taux de notification des réactions d'hypersensibilité est stable pour les deux périodes de PSUR.
- Les données du PSUR 5 montrent que le risque au cours des 4 premières perfusions est similaire à celui évalué à partir des données du PSUR 3 : 0.18 versus 0.14 cas/100 patient-années (PA)
- Concernant les réactions survenant au-delà de la 4^{ème} perfusion, les taux de notification sont également stables pour ces deux périodes de PSURs (0.03 vs 0.03 /100 PA).
- Plus de 80% des réactions d'hypersensibilité surviennent entre la 1^{ère} et la 4^{ème} perfusion. Aucun décès n'a été constaté. En ne conservant que les réactions ayant un critère de gravité autre que « médicalement significatif », la proportion survenant entre la 1^{ère} et la 4^{ème} perfusion est de 91%.
- 60% des réactions surviennent pendant la perfusion, 10% dans les minutes qui suivent la fin de la perfusion, et 30% dans un délai de 1h à 10 jours (dont 65% dans les 24h)
- La présence d'antécédent d'allergie médicamenteuse ne semble pas être un facteur déterminant dans le délai ou le moment de survenue d'une réaction d'hypersensibilité lors d'un traitement par Orenzia®.

• Analyse des réactions survenant après la 4ème perfusion :

Vingt réactions ayant un critère de gravité ont été observées après la 4^{ème} perfusion (7 lors des 5^{ème} ou 6^{ème} perfusions, 2 à la 8^{ème} et la 9^{ème} perfusion, 11 à partir de la 10^{ème} perfusion).

- Le moment de survenue par rapport à l'injection est inchangé par rapport aux réactions survenant lors des 4 premières perfusions (60% durant la perfusion, 10% dans les minutes suivant la fin de la perfusion).
- Quatre cas ont comme critère de gravité une hospitalisation (ou une prolongation d'hospitalisation) et un cas est considéré comme ayant mis en jeu le pronostic vital. Les symptômes développés ont été oppression/douleur thoracique, douleurs des membres, flush, dyspnée, difficultés respiratoires, nausées. L'évolution est favorable dans tous les cas.

• Analyse des données canadiennes et australiennes

Au Canada, en Australie et aux Pays Bas, Orenzia® est administré en ville par les infirmières dès la 1^{ère} perfusion. Dans ces pays, les infirmières sont autorisées à administrer de l'adrénaline aux patients en cas de réaction anaphylactique et ont bénéficié d'un programme de formation *ad-hoc*.

Dix cas graves de réaction d'hypersensibilité ont été notifiés au Canada et 1 en Australie. Deux ont nécessité une hospitalisation du patient (sensation de malaise, tuméfaction du bras au site de la perfusion dans un cas, hypotension sévère dans l'autre) et une réaction est considérée comme ayant mis en jeu le pronostic vital (cas déjà présenté dans les réactions après la 4^{ème} perfusion).

4- Conclusion et propositions du rapporteur

Les données du PSUR 5 ont permis d'obtenir 18 mois de données supplémentaires d'utilisation d'Orenzia®. Les données concernant les réactions d'hypersensibilité observées sous Orenzia® et provenant des PSURs 5 et 3 sont superposables. Les propositions du rapporteur, à l'issue du comité technique de pharmacovigilance du 9 novembre 2010 et d'une réunion de concertation du 13 janvier 2011 avec le laboratoire au niveau de l'Afssaps, se résument en :

Propositions fermes :

- L'administration en ville (levée de la réserve hospitalière) ne peut être proposée au patient qu'après 4 perfusions bien tolérées en milieu hospitalier.
- Cette proposition ne sera faite qu'aux adultes.
- Le patient recevra un carnet de suivi de son traitement par Orenzia®. Ce carnet sera signé par les professionnels de santé impliqués dans ce suivi.
- L'administration en ville par un(e) infirmier(e) implique que ce dernier reste aux côtés du patient pendant toute la durée de la perfusion.

Propositions à discuter :

- Le patient devra idéalement consulter son médecin traitant dans les jours précédant la perfusion pour autoriser la réalisation de celle-ci.
- L'infirmier(e) doit obligatoirement remplir une check-list avant d'administrer la perfusion
- Les professionnels de santé impliqués (rhumatologue de ville, médecin généraliste, infirmiers) doivent au préalable recevoir une information claire et concise sur Orenzia®.

5- Discussion

Il a été souligné par les membres de la commission nationale que les réactions observées étaient d'ordre anaphylactoïde et que ces réactions, le plus souvent observées lors de la première administration, n'étaient pas en faveur d'une origine allergique. Les membres de la Commission ont regretté l'absence de recherche chez les patients, particulièrement lors essais cliniques, d'antécédent d'allergie notamment alimentaire, compte tenu des données disponibles avec d'autres biothérapies, ainsi que l'absence de recherches d'anticorps dirigés contre l'abatacept.

A l'heure actuelle, les patients traités avec Orenicia® se rendent mensuellement en hôpital de jour pour recevoir leur perfusion. Les membres de la Commission regrettent que des données détaillées sur cette prise en charge ne soient pas disponibles (temps de présence du patient à l'hôpital, durée de perfusion, temps de surveillance infirmier après perfusion...).

Concernant les conditions de conservation du produit, le laboratoire n'a pas fourni de données précises sur les risques liés à l'utilisation d'un produit non conservé au réfrigérateur entre 2°C et 8°C.

Les membres de la Commission soulignent la difficulté de comparaison dans la prise en charge à domicile des patients entre la France et le Canada, l'Australie ou les Pays-Bas de par la différence d'une part dans la formation des infirmier(e)s et d'autre part de la possibilité qu'ont les infirmières de ces pays d'administrer de l'adrénaline aux patients en cas de réaction anaphylactique. De plus, est soulevée la question de l'engagement de la responsabilité de l'infirmière quant à la validité des réponses apportées à la check-list de questions et à la décision de réaliser, ou non, la perfusion.

6- Conclusion de la Commission nationale de pharmacovigilance

A l'issue des discussions, la Commission Nationale de Pharmacovigilance a voté contre la sortie d'Orenicia® de la réserve hospitalière : 22 voix contre, 2 pour et 6 abstentions.

En cas de réexamen de cette question, la Commission souhaite alors disposer des données suivantes :

- les antécédents allergiques, notamment alimentaires, des patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité, et la recherche d'anticorps.
- un état des lieux des modalités d'administration d'Orenicia® en hôpital de jour : durée de la perfusion, temps de surveillance infirmier après la perfusion, temps total de présence du patient à l'hôpital ;
- la stabilité du produit et les conséquences en termes d'efficacité et de tolérance d'une conservation en dehors de la zone de température mentionnée dans le RCP d'Orenicia® (entre 2 et 8°C) ;

De plus, l'Afssaps sollicitera l'avis de l'Ordre des infirmiers quant à la responsabilité engagée sur la décision de l'administration du produit après validation d'une check-list de questions, ainsi que son expérience concernant l'administration des autres biothérapies.

III - MISE A JOUR DES DONNEES DE L'ENQUETE OFFICIELLE DE PHARMACOVIGILANCE RELATIVE AUX VALVULOPATHIES CARDIAQUES SOUS PERGOLIDE (CELANCE®)

Nom commercial	CELANCE®
DCI	Pergolide
Formes pharmaceutiques	0,05 mg, comprimé sécable 0,25 mg, comprimé sécable 1 mg, comprimé sécable
Classe pharmacologique	Agoniste dopaminergique
Procédure d'enregistrement	Procédure nationale
Titulaire de l'AMM	Laboratoires Lilly

Pour des raisons personnelles le Pr Jean-Louis Montastruc du Centre Régional de Pharmacovigilance de Toulouse, rapporteur de ce dossier, ne pouvait être présent que par téléphone. Dans ces conditions, la mise à jour des données de cette enquête, réalisée par le CRPV de Toulouse, a été présentée par le Dr Carmen Kreft-Jaïs.

Historique :

Pergolide (CELANCE®) est un agoniste dopaminergique dérivé de l'ergot de seigle utilisé dans le traitement de la maladie de Parkinson et commercialisé en France depuis 2000.

Le pergolide agit sur les deux principales sous-classes de récepteurs dopaminergiques : les récepteurs D1 et D2, et également sur les récepteurs dopaminergiques de type D3. De plus, en tant que dérivé de l'ergot de seigle, il possède des activités agonistes sur les récepteurs sérotoninergiques, avec une affinité particulière pour les récepteurs sérotoninergiques 5HT2B. Comme tout ergoté, le pergolide a également une affinité pour les récepteurs alpha-1 et alpha-2 adrénergiques.

En 2004, le CRPV de Toulouse a été chargé de l'enquête officielle sur les valvulopathies cardiaques rapportées chez les patients traités par CELANCE®.

A la suite de cette enquête, le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de CELANCE® a été modifié, afin de redéfinir les indications, les modalités de prescription et de suivi des patients, avec notamment :

- Modification du libellé des indications : pergolide ne doit être utilisé qu'en cas d'échecs des autres agonistes dopaminergiques,
- Ajout de contre-indications : valvulopathie cardiaque pré-existante ou antécédents de fibrose,
- Ajout de mises en garde et de précautions d'emploi avec notamment une surveillance échocardiographique des patients traités,

Une lettre a été adressée aux professionnels de santé en janvier 2005 afin de les informer de ces modifications.

Le pergolide a été retiré du marché par la firme aux Etats-Unis le 29 mars 2007. Ce retrait américain a fait l'objet d'un communiqué de presse diffusé sur le site internet de l'Afssaps en mars 2007.

En mars 2007 et mars 2009, les données actualisées concernant ce dossier ont été présentées devant les membres de la Commission Nationale de Pharmacovigilance.

Données de la littérature :

Depuis mars 2009, 6 revues générales ont été publiées, dont notamment :

- La revue de la littérature de Steiger et al. (*Risk of valvular heart disease associated with the use of dopamine agonists in Parkinson's disease: a systematic review. J Neural Transm. 2009;116:179-91*) menée à partir de 14 publications et portant sur 1750 patients, qui a conclu que le risque de régurgitation valvulaire est associé aux agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot (pergolide et cabergoline) mais pas aux dérivés non ergotés.
- La revue de la littérature de Valassi et al. (*Clinical Review: Potential cardiac valve effects of dopamine agonists in hyperprolactinemia. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:1025-33*) qui porte sur le risque de valvulopathie chez les patients traités dans le cadre d'une hyperprolactinémie par agoniste dopaminergique. Toutes les études analysées sont négatives sauf une qui montre un lien avec une dose cumulative moyenne de cabergoline.
- Une étude clinique, publiée par Ozer et al (*Valvular heart disease in patients with Parkinson's disease treated with pergolide, levodopa or both. J Clin Neurosci. 2009;16:83-7*). Cette étude a été menée chez 25 patients sous pergolide, 29 sous lévodopa et 20 patients sous pergolide et lévodopa. Il n'a pas été retrouvé d'augmentation du risque de valvulopathie dans le groupe pergolide. Le pourcentage de régurgitation aortique observé sous pergolide était inférieur à celui rapporté sous lévodopa. Cependant, la puissance de cette étude est discutable et les doses de pergolide utilisées plus faibles que dans les études précédentes.
- Enfin, une étude expérimentale chez le rat confirmant le rôle du récepteur 5HT2B dans la survenue des valvulopathies (*Droogmans et al., Cyproheptadine prevents pergolide-induced valvulopathy in rats: an echocardiographic and histopathological study. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2009;296 :H1940-8*).

Nouvelles observations

Depuis, la dernière présentation en Commission Nationale de pharmacovigilance, le 24 mars 2009, 3 cas de valvulopathies chez des patients traités par pergolide ont été rapportés en France, et 9 hors de France.

Parmi les cas français, on distingue :

- 1 cas peu documenté enregistré par les laboratoires Lilly chez un patient parkinsonien de 60 ans. Les doses utilisées, la date de début de traitement par pergolide, les antécédents et les médicaments associés ne sont pas connus. Une insuffisance mitrale de grade 2, une régurgitation aortique de grade 3 et une péricardite sont rapportés, d'évolution favorable à l'arrêt de pergolide. Une réapparition de la péricardite est rapportée par la suite.
- 2 cas enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance :
 - Un cas grave de valvulopathie mitrale décompensée chez une patiente de 51 ans, nécessitant la pose d'une valve mécanique en 2004 et rapporté en 2009.
 - Un cas non grave chez une patiente de 70 ans traitée par pergolide pendant plusieurs mois en 2006 et qui a présenté une valvulopathie tricuspide et mitrale minime en 2008, persistante à l'écho-doppler cardiaque réalisé en juillet 2010.

Données de consommation :

Outre la France, pergolide est également commercialisé dans une dizaine de pays européens (Grande-Bretagne, Espagne, Belgique, Allemagne, Italie, Autriche, République Tchèque, Irlande, Luxembourg, Pays-Bas, Portugal) ainsi qu'en Suisse et au Japon.

Selon les données transmises par les Laboratoires Lilly, entre 600 et 1200 patients seraient actuellement traités par CELANCE® en France, contre 14 000 en 2004, 1584 en 2007 et 840 en 2008.

La posologie moyenne utilisée était de 2 mg par jour en 2004 et de 1,9 mg en 2007-2009.

Conclusion du rapporteur :

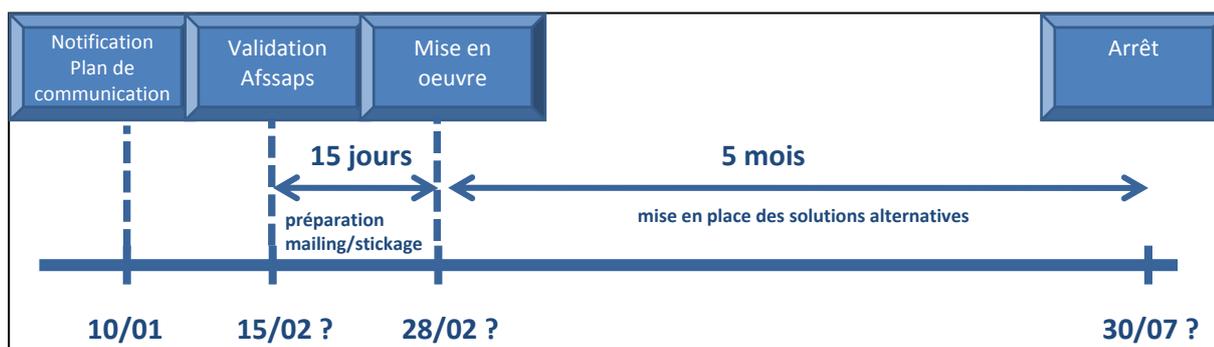
Aucun nouveau signal de pharmacovigilance ne ressort des données analysées. En 2010, les patients parkinsoniens bénéficiant encore d'un traitement par pergolide en France, représenteraient environ 0,5 % des patients parkinsoniens.

Présentation des Laboratoires Lilly :

Les laboratoires Lilly ont informé les membres de la Commission Nationale que la Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé avait récemment réévalué le service médical rendu (SMR) de CELANCE® et avait conclu à un SMR insuffisant. En raison du déremboursement de la spécialité CELANCE qui va faire suite à cette décision, de la décroissance progressive du nombre de patients traités en France faisant suite aux mesures d'encadrement de prescription décidées par l'Afssaps en 2004 et également de l'existence d'alternatives thérapeutiques, les laboratoires Lilly ont décidé de cesser la commercialisation de CELANCE®. Le plan de communication concernant cet arrêt de commercialisation envisagé par le titulaire d'AMM a été présenté aux membres de la Commission Nationale. Celui-ci devrait comprendre :

- Un courrier d'information aux neurologues et pharmaciens, hospitaliers et de ville,
- Une information auprès de la Société Française de Neurologie (SFN), des associations de patients concernées, et des grossistes,
- L'apposition d'un sticker sur les conditionnements externes de CELANCE® informant de la date prévue d'arrêt de commercialisation.

Le calendrier proposé pour ce plan de communication est résumé dans le schéma ci-dessous. Ce calendrier tient compte d'un délai de 5 mois devant permettre, à chaque patient concerné, de consulter un neurologue et l'instauration d'un nouveau traitement. La date prévue de déremboursement n'est pas actuellement connue.



Discussion et Conclusion :

Les membres de la Commission Nationale se sont interrogés sur les raisons de l'avis rendu par la Commission de la Transparence. La prise en compte, dans cette décision, de l'existence d'alternatives thérapeutiques a été soulignée. Par ailleurs, l'absence d'étude comparant l'efficacité, dans la maladie de Parkinson, des différents agonistes dopaminergiques ergotés a été mentionnée.

Les membres de la Commission Nationale ont pris acte de l'arrêt de commercialisation de la spécialité CELANCE[®]. Il a été signalé qu'aucun générique de CELANCE[®] n'était actuellement commercialisé en France.

Le calendrier prévu par le laboratoire Lilly pour la communication de la décision d'arrêt de commercialisation a été discuté. Les membres de la Commission Nationale ont souhaité que la communication intervienne de façon beaucoup plus précoce.

Note post- CN :

Les lettres aux professionnels de santé et aux associations de patients ont été diffusées par les laboratoires Lilly à partir du 11 février 2011. La date d'arrêt de commercialisation est fixée au 2 mai 2011.

IV - SUIVI NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE DE TYSABRI® (NATALIZUMAB)

Nom commercial	TYSABRI®
DCI	Natalizumab
Forme pharmaceutique	Solution à diluer pour perfusion à 300 mg
Classe pharmacologique	Anticorps monoclonal
Procédure d'enregistrement	Procédure centralisée - France destinataire
Titulaire de l'AMM	ELAN PHARMA INTERNATIONAL LIMITED (exploitant : BIOGEN IDEC)

Le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Nice, en charge du suivi national pour la spécialité TYSABRI® (natalizumab) a présenté un bilan des données de pharmacovigilance concernant ce médicament, après 3 ans de commercialisation en France.

TYSABRI® (natalizumab) est commercialisé en France par les laboratoires BIOGEN IDEC FRANCE depuis le 12 avril 2007. Ce médicament a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché européenne selon une procédure centralisée le 27 juin 2006, dans l'indication suivante : « (...) *en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente récurrente pour les groupes de patients suivants :*

- *Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement par interféron bêta ou*
- *Patients présentant une sclérose en plaques rémittente récurrente sévère d'évolution rapide ».*

En raison de la survenue de 3 cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) dans les essais cliniques, ce médicament fait l'objet depuis sa mise sur le marché d'un plan de gestion des risques (PGR) européen et national (incluant notamment un suivi de pharmacovigilance renforcé, un groupe national référent composé d'experts pouvant être sollicité par les prescripteurs, la réalisation d'une étude épidémiologique nationale, TYSEDMUS, avec la collaboration des neurologues français et à partir des bases de données utilisant le logiciel EDMUS (European Database for Multiple Sclerosis).

Le 14 janvier 2008, TYSABRI® a obtenu, aux Etats-Unis, une extension d'indication dans le traitement des formes modérées à sévères de la maladie de Crohn. Cette extension d'indication a été refusée dans l'Union Européenne en juillet 2007.

Une réévaluation du rapport bénéfice/risque selon un article 20 a été initiée en octobre 2009 au niveau européen à la suite de la notification de 23 cas de LEMP dans le monde depuis le début de la commercialisation. A la suite de cette réévaluation :

- les indications de Tysabri® ont été revues (avec une définition des critères d'échappement à un traitement par interféron et des critères de SEP sévère et d'évolution rapide).
- le RCP a été modifié afin de préciser que la durée de traitement par TYSABRI® est un facteur de risque de survenue de LEMP ;
- Un consentement signé du patient est désormais requis à l'instauration du traitement et après 2 ans de traitement.
- Le rapport bénéfice/risque doit être réévalué pour tous les patients après 2 ans de traitement ;
- Une information sur le risque de syndrome de reconstitution immunitaire (IRIS) a été ajoutée dans le RCP ;

Bilan des données d'exposition :

Au 31 décembre 2010, l'exposition à TYSABRI® est estimée en France à 7548 patients-année ou 4827 patients.

Au plan international, le nombre de patients ayant bénéficié d'un traitement par TYSABRI® jusqu'au 30 novembre 2010 est estimé à 79020 patients. Parmi eux, 51200 patients ont bénéficié d'un traitement par TYSABRI® pendant au moins 12 mois, 31782 pendant au moins 24 mois.

Bilan des données de pharmacovigilance :

Au total, 261 cas graves ont été rapportés en France avec TYSABRI® depuis le début de la commercialisation (données de la base nationale de pharmacovigilance, des laboratoires BIOGEN IDEC FRANCE et de TYSEDMUS jusqu'au 22 décembre 2010). Par ailleurs 69 cas non graves sont enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance et plus de 500 cas non graves ont été colligés par les laboratoires BIOGEN IDEC FRANCE et au cours de l'étude TYSEDMUS.

On distingue, notamment, parmi ces notifications :

➤ **14 cas de décès**, qui se répartissent en :

- 5 cas de suicide, avec dans tous les cas des antécédents de troubles dépressifs ou des troubles dépressifs en cours.
- 4 décès d'étiologie non expliquée (dont 3 sont survenus au cours du sommeil)
- 1 cas de LEMP
- 1 cas de poussée de SEP d'évolution fatale
- 1 cas de fausse route chez une patiente aux antécédents de nombreuses fausses routes et traitée depuis 1 mois par TYSABRI®
- 1 cas de leucoencéphalopathie d'évolution foudroyante chez une patiente de 37 ans après 23 perfusions, hospitalisée pour une suspicion de méningite sans qu'aucun germe n'ait été retrouvé. Les résultats de l'autopsie pratiquée suggèrent la survenue d'une encéphalomyélite aiguë disséminée à Mycoplasme.
- 1 cas de cancer du poumon avec leucémie lymphoïde secondaire

Au niveau mondial, 48 décès ont été rapportés dans le dernier rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 24/11/2009 au 23/05/2010, dont notamment 20 décès sans étiologie retrouvée, 9 cas d'infections sévères (dont 5 cas de LEMP) et 3 cas de suicide.

Aucun signal particulier ne ressort pour l'instant des cas de décès rapportés qui sont toujours particulièrement surveillés.

➤ **50 cas graves de réactions allergiques**, décrivant pour la plupart des réactions cutanées (urticaire généralisée le plus souvent), associées à des troubles cardiovasculaires et/ou généraux. Huit cas d'états de chocs cardiovasculaires ont également été rapportés. Presque tous les cas décrivent une réaction survenant au cours des 3 premières perfusions, dans les 30 premières minutes.

L'évolution a été favorable dans tous les cas, avec arrêt définitif du traitement par TYSABRI®. Le RCP de TYSABRI® précise aujourd'hui qu'il existe un risque majoré de réaction d'hypersensibilité en cas de réintroduction du natalizumab après une pré-exposition sur une courte période suivie d'une période sans traitement.

➤ **58 cas graves d'infections** et de nombreux cas d'infections non graves (infections urinaires, réactivations herpétiques, zona, syndromes pseudo-grippaux...)

Parmi les cas graves d'infections, on distingue :

- 7 cas confirmés de **LEMP**, survenus chez des patients âgés de 36 à 53 ans et ayant reçu en moyenne 30 perfusions de TYSABRI® (de 18 à 45 perfusions). Les patients ont tous présenté des troubles cognitifs et/ou comportementaux évoluant depuis quelques semaines puis des troubles moteurs et/ou sensitifs. Dans tous les cas, des images très suggestives à l'IRM et un dosage positif du virus JC dans le liquide céphalo-rachidien ont été rapportés. Le traitement a consisté en plusieurs séances de plasmaphérèse. Certains patients ont également reçu de la méfloquine ou du cidofovir. Tous les patients ont ensuite présenté un syndrome de reconstitution immunitaire (IRIS) traité par corticoïdes à fortes doses. L'évolution a été fatale dans un cas, rapportée comme stable dans 3 cas mais les patients gardent des séquelles avec perte d'autonomie partielle, et l'évolution est inconnue/en cours dans 3 cas.

Au niveau mondial, 86 cas de LEMP ont été rapportés depuis le début de la commercialisation et jusqu'au 25 janvier 2011, pour plus de 79 000 patients traités par TYSABRI®. En moyenne ces cas sont survenus après 29 perfusions. Un IRIS a été rapporté dans la quasi-totalité des cas. Parmi les cas où l'évolution est documentée, on note : une évolution fatale dans 19 % des cas (16 cas), la persistance de séquelles mineures dans 15% des cas et des séquelles majeures dans 50% des cas.

Les facteurs de risque identifiés à ce jour de présenter une LEMP sont représentés par une durée de traitement par TYSABRI® de plus de 24 mois et un traitement antérieur par immunosuppresseur, et ce, quelle que soit la durée de traitement par TYSABRI®.

Les facteurs de gravité associés à l'évolution de la LEMP sont les suivants :

- un âge élevé du patient ;
 - l'état préexistant du patient (SEP avancée, score EDSS élevé...);
 - le délai de diagnostic et de prise en charge de la LEMP ;
 - l'étendue des lésions cérébrales causées par le virus JC.
- **3 cas graves d'infections herpétiques** : un cas de méningoradiculonévrite, un cas de varicelle et un cas de méningoencéphalite. Ces 3 cas ont été d'évolution favorable.
 - D'autres infections graves, toutes d'évolution favorable, ont été rapportées (dont notamment un cas de pyélonéphrite avec septicémie, deux cas de pneumopathies à Chlamydia, un cas de méningite à entérovirus, un cas d'hépatite à CMV).

➤ **10 cas graves de cytolyse hépatique**

Dans ces cas, le délai de survenue varie de 12 à 24 mois de traitement. Dans 2 cas, les patients avaient des antécédents de troubles hépatiques. L'évolution a été favorable après arrêt de TYSABRI® (5 cas) ou poursuite du traitement (2 cas), et inconnue dans 3 cas.

Un cas de cytolyse hépatique d'évolution favorable a également été rapporté dans le dernier PSUR.

La toxicité hépatique est décrite dans le RCP de TYSABRI®.

➤ **19 cas de cancers.**

La disparité des cancers rapportés ne suggère pas à ce jour de tropisme particulier du natalizumab et la répartition des cas rapportés est superposable à ce qui est observé dans la population générale. Cependant, la question d'un lien de causalité entre la survenue d'un cancer et le traitement est délicate, notamment dans cette population de patients le plus souvent déjà exposée à différentes substances immunosuppressives. Des interrogations quant à un risque majoré de cancer viro-induits chez les patients traités par TYSABRI® persistent.

Un risque majoré de mélanome avait été évoqué, l'intégrine $\alpha 4$ jouant un rôle au niveau des mélanocytes. Les données sur les cas de mélanomes sont à ce jour considérées comme rassurantes mais toujours surveillées de près.

➤ **36 notifications graves de poussée de SEP/ rechute/ inefficacité**

Les délais de survenue vont de 1 à 30 mois. Des anticorps anti-natalizumab ont été retrouvés dans 4 cas. Dans 10 cas, la poussée de SEP a été associée à d'autres troubles tels que des réactions de type intolérance à la perfusion ou réaction d'hypersensibilité, troubles digestifs, épilepsie, hépatite.

Cinq cas survenus après l'arrêt du traitement par TYSABRI®, dont un cas d'évolution fatale, rapportent des poussées de SEP particulièrement sévères. Ces cas posent la question d'une suspicion d'aggravation de SEP lors d'arrêts de traitement par natalizumab et des publications vont également dans ce sens. L'hypothèse selon laquelle, à l'arrêt du natalizumab, l'activité de la SEP rattraperait le niveau de handicap que le patient aurait atteint de par l'évolution naturelle de la SEP sans traitement par TYSABRI® a été évoquée. L'hypothèse d'un syndrome de reconstitution immunitaire est aussi soulevée.

Les cas de poussées sévères doivent dans ces conditions être surveillés, notamment à l'arrêt du traitement par TYSABRI®.

➤ **16 cas graves de troubles neurologiques**, dont 10 cas de convulsions et 3 cas fatals (1 cas de fausse route, 1 cas de leucoencéphalopathie et 1 cas de troubles neurologiques ayant conduit à une hospitalisation mais d'évolution fatale avant toute investigation [diagnostic final non posé]). Les cas de convulsions rapportés ne suggèrent pas particulièrement de lien de causalité avec le natalizumab.

➤ **23 cas graves de troubles psychiatriques**, incluant 20 cas de syndromes dépressifs, dont 12 tentatives de suicide et 5 suicides. Des facteurs favorisants étaient présents dans la quasi-totalité des cas. L'incidence de dépression et de tentative de suicide est relativement élevée chez les patients atteints de SEP. Cependant, les cas de troubles psychiatriques rapportés sous TYSABRI® continuent d'être surveillés.

➤ **21 cas graves de troubles hématologiques ont été rapportés en France**

Parmi ces cas, on distingue 5 cas de thrombopénie (survenus entre 3 et 6 mois après le début du traitement et tous d'évolution favorable, 2 cas d'anémie hémolytique auto-immune (AHA) d'évolution favorable chez 2 patientes traitées respectivement depuis 4 et 9 mois de traitement.

Au niveau international, 12 cas d'anémie hémolytiques ont été rapportés depuis le début de la commercialisation, avec des délais de survenue variant de 1 à 26 mois, et une autre étiologie (médicamenteuse, infectieuse, trouble hématologique sous jacent) évoquée dans seulement 4 de ces cas.

➤ **Grossesses :**

Depuis le début du suivi national, 50 grossesses ont été colligées. Dans la majorité des cas, la grossesse est identifiée rapidement, conduisant à un arrêt précoce du traitement. Dans 3 cas, TYSABRI a été arrêté tardivement, à 3 et 6 mois de grossesse.

L'issue de la grossesse a été rapportée dans 31 cas, avec : 20 cas d'issues favorables, 2 interruptions thérapeutiques de grossesse (ITG) dont un cas de malformation cérébrale chez une patiente exposée jusqu'à 6 mois de grossesse et 1 cas pour aggravation de la SEP, 4 interruptions volontaires de grossesse, 5 fausses couches spontanées.

Au niveau mondial, 661 cas de grossesse ont été notifiés cumulativement, rapportant 19 malformations diverses.

Il ne semble pas exister de sur-risque lié à l'exposition en cours de grossesse.

Par ailleurs, le natalizumab a été identifié dans le lait maternel ; il est par conséquent proposé une modification du RCP afin d'ajouter cette information et de déconseiller l'allaitement en cours de traitement par TYSABRI®.

Conclusion du rapporteur :

Après plus de 3 ans de commercialisation en France, les données du suivi national sont conformes au profil de sécurité d'emploi attendu pour ce médicament.

Les points essentiels à surveiller, issus, notamment, de l'étude des données internationales, sont :

- L'identification des facteurs de risques de survenue d'une LEMP, des facteurs de limitation de la sévérité de la LEMP et le traitement de la LEMP. La question d'un arrêt du traitement à 2 ans peut être soulevée ;
- L'incidence des cancers, notamment des mélanomes, ainsi que la survenue d'éventuels cancers viro-induits ;
- Le risque de poussée très sévère à l'arrêt du traitement ;
- Les décès rapportés sans étiologie retrouvée ;
- Un signal possible sur les anémies hémolytiques auto-immunes.

Audition des laboratoires BIOGEN IDEC FRANCE

BIOGEN IDEC FRANCE a informé les membres de la Commission Nationale que le risque de LEMP pourrait être plus élevé chez les patients ayant des anticorps anti-virus JC avant la mise sous traitement. Parmi les 86 patients ayant présenté une LEMP, des échantillons de sérum prélevé avant le début du traitement étaient disponibles pour 22 patients. Des anticorps anti-virus JC ont été retrouvés chez ces 22 patients alors que seulement 50 % de la population générale serait porteuse de ces anticorps. La validation de l'utilité du dosage des anticorps anti-virus JC en vue de stratifier le risque de LEMP est en cours d'étude.

Discussion et conclusion de la Commission Nationale de Pharmacovigilance:

La question du respect des indications autorisées a été soulevée. BIOGEN IDEC FRANCE a précisé que dans les études de cohorte actuellement menées en France avec TYSABRI[®], un respect des indications autorisées était observé dans 90% des cas.

Il a été mentionné que l'incidence des cas de LEMP était aujourd'hui proche de 2/1000 pour les patients ayant bénéficié de plus de 2 ans de traitement par TYSABRI[®].

L'efficacité du traitement, qui reste un des plus efficaces aujourd'hui dans le traitement de la sclérose en plaques a été rappelée.

Les membres de la Commission Nationale souhaitent qu'une revue cumulée des cas d'anémie hémolytique soit demandée au niveau européen, à l'occasion de l'évaluation du prochain rapport de tolérance, le taux de notification de cas sous TYSABRI[®] étant supérieur à celui observé dans la population générale. A ce sujet, il a cependant été signalé que les anémies hémolytiques étaient plus fréquentes chez les patients atteints de pathologies auto-immunes.

Les membres de la Commission Nationale se sont montrés favorables à la poursuite du suivi national concernant TYSABRI[®].