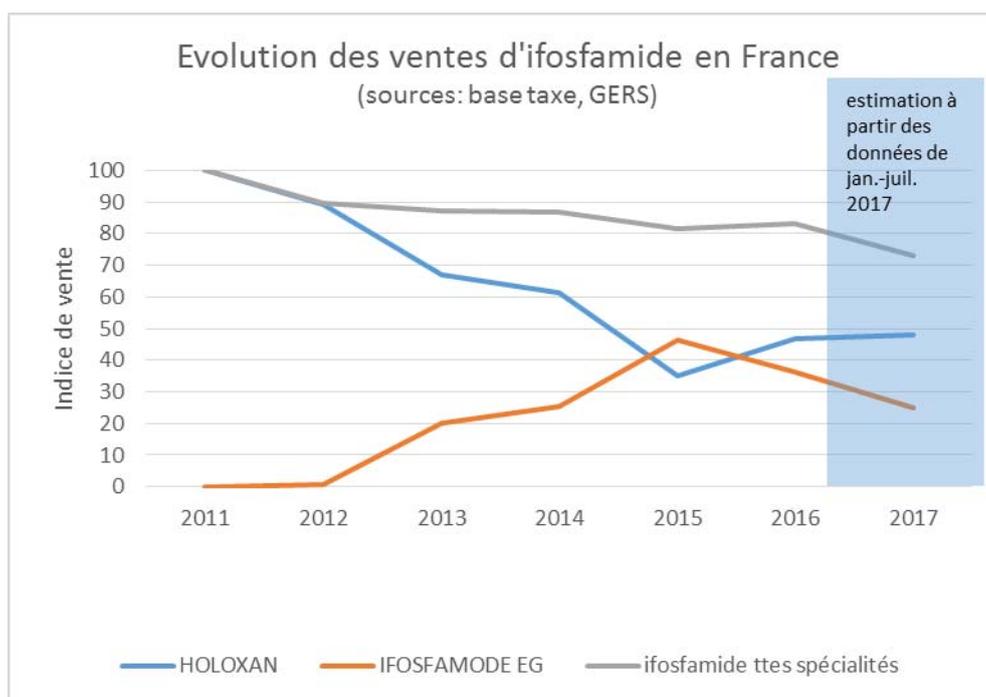


Etude d'impact de la décision de juin 2016 pour la spécialité IFOSFAMIDE EG 40 mg/ml relative à la réduction du risque accru d'encéphalopathie en pédiatrie

Novembre 2017

**Etude d'impact de la décision de juin 2016 pour la spécialité IFOSFAMIDE EG 40 mg/ml
relative à la réduction du risque accru d'encéphalopathie en pédiatrie
(réduction à 7 mois de la durée de péremption)**

1) Etat des lieux des ventes à 1 an (juillet 2017)



Source : base taxe, GERS, jusqu'au 31 juillet 2017, retour fait auprès de Baxter pour correctif.

Il est constaté une diminution des ventes totales d'IFOSFAMIDE (toute indication, toute population) estimée à 27% entre 2011 et 2017. IFOSFAMIDE EG® devient majoritaire sur le marché à partir en 2015 (part de marché de 43% HOLOXAN® vs 57% IFOSFAMIDE EG®), HOLOXAN® repasse majoritaire en 2016 (56% HOLOXAN® vs 44% IFOSFAMIDE EG®).

La diminution des ventes totales d'IFOSFAMIDE pourrait être attribuable à une évolution des pratiques médicales et des traitements des pathologies traitées par IFOSFAMIDE, particulièrement chez l'adulte où plusieurs pathologies sont concernées (sarcomes, lymphomes, leucémie aiguë lymphoblastique, cancer de l'ovaire, bronchique, testiculaire, col utérin, sein, ORL).

La diminution des ventes d'IFOSFAMIDE EG en 2016 pourrait être attribuables à l'alerte relative à l'augmentation de survenue d'encéphalopathie en pédiatrie avec la spécialité IFOSFAMIDE EG® (cf les comptes-rendus des séances des CTPV ANSM de mars 2015, septembre 2015 et février 2016) et ses conséquences : d'une part une inquiétude du corps médical sur le profil de sécurité et d'autre part la diminution de durée de péremption d'IFOSFAMIDE EG® (décision ANSM de juin 2016) modifiant les approches de commande et de stockage par les pharmacies. Une évaluation plus précise doit être faite à partir de juillet 2016 en fonction des potentiels changements de pratiques d'approvisionnement/stockage/dispensation du fait des différences de durées de péremption des deux spécialités (7 mois pour IFOSFAMIDE EG® et 24 mois pour HOLOXAN®).

2) Analyse de la BNPV

Descriptif de la requête :

Critères sur les cas :

- Origine des cas : CRPV
- Version : Dernière version approuvée
- Critère de date : date de saisie de la V0 entre le 01/07/2015 et le 31/07/2017

Critères sur les médicaments :

- Imputabilité OMS : Suspect ou Interaction
- Substance : IFOSFAMIDE

Critères sur les effets indésirables :

- SOC "Affections du système nerveux" ou SOC "Affections psychiatriques" ou SMQ "large Encéphalopathie/délire non infectieux" - version MedDRA 20.0

Résultat requête au 8 août 2017 et 8 novembre 2017: n = 96 cas

Analyse) : exclusion des cas pour lesquels la date de survenue est antérieure au 28/06/2016 soit 19 cas. Reste 77 cas.

Neuf cas n'ont pas été retenus :

Cas pédiatriques :

IFOSFAMIDE EG un lot ayant une date de péremption supérieure à 7 mois

IFOSFAMIDE EG : céphalée

IFOSFAMIDE EG: céphalée et diplopie avec EEG non contributif

HOLOXAN : polyneuropathie.

Cas adultes :

IFOSFAMIDE EG : neuropathie,

IFOSFAMIDE sans précision : AVC ischémique sylvien,

IFOSFAMIDE sans précision : scotome central avec atteinte axonale du nerf optique aux PEV,

HOLOXAN: paresthésie, dysesthésie avec antécédents de neuropathie périphérique sous TAXOL,

HOLOXAN : syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible avec hématome cérébral.

Pour les cas EG, les numéros de lot ne sont disponibles que dans 15 cas dont 1 seul cas pédiatrique avec une date de péremption supérieure à 7 mois. Compte-tenu de la survenue de certains cas peu après la mise en place de la réduction de la date de péremption (11 cas chez l'adulte survenus en juillet), il aurait été intéressant de vérifier la date de péremption des lots utilisés, possible seulement pour 4 cas (numéros de lots 6C279D6R ; 6D282E6).

Pour les cas concernant les patients dont l'âge est strictement inférieur à 18 ans, la gradation de la gravité de l'encéphalopathie a été réalisée avec l'aide de l'article de Highley de 2015 (en annexe du présent document).

Une analyse a été également réalisée sur l'année précédant la réduction de la durée de péremption soit du 01/07/2015 au 30/06/2017. Le cas n° n'a pas été retenu car il s'agit d'une erreur médicamenteuse. Le cas n° (Spécialité inconnue d'IFOSFAMIDE) n'a pas été retenu car il s'agit d'une myélite.

	IFOSFAMIDE EG®	HOLOXAN®	Spécialité non précisée	Total
Nombre de cas avant/après ⁽¹⁾	90/40	15/22	2/6	107/68
Cas codés graves	81/40	13/19	2/6	96/65
Décès	1/1	0/3	0/0	1/4
Mise en jeu du pronostic vital	4 ⁽²⁾ /1	0/2	0/1	4/3
Prolongation d'Hospitalisation	68 ⁽²⁾ /30	11/12	1/4	80/46
Autre situation médicale grave	8 ⁽²⁾ /8	1/2	1/2	10/12
Inconnu	0/0	1/0	0/0	1/0
Grammes vendus avant/après				
Fréquence de notification après la réduction de la péremption	1 cas pour 474g	1 cas pour 1616g	/	1 cas pour 802g
Fréquence de notification avant la réduction de la péremption	1 cas pour 337g	1 cas pour 1922g		1 cas pour 636g
Cas pédiatriques	21/6	8/6	2/1	31/13
Gradation de niveau 3-4 des cas pédiatriques ⁽³⁾	16 ⁽⁴⁾ /5 ⁽⁴⁾	6/6	2/1 ⁽⁵⁾	24/12

⁽¹⁾période avant = 01/07/2015 au 30/06/2016 avec la spécialité EG ayant une durée de péremption de 18 mois et période après = 01/07/2016 au 30/06/2017 avec la spécialité EG avec une durée de péremption de 7 mois. L'hypothèse étant faite *a priori* qu'aucun lot de durée de péremption > 7 mois n'a été utilisé après le 01/07/2016.

⁽²⁾ 3 cas de mise en jeu du pronostic vital ont aussi été codés Hospitalisation. Deux cas autre situation médicale grave étaient également cotés hospitalisation. Nous avons retenu la gravité la plus importante et donc supprimé les doubles cotations.

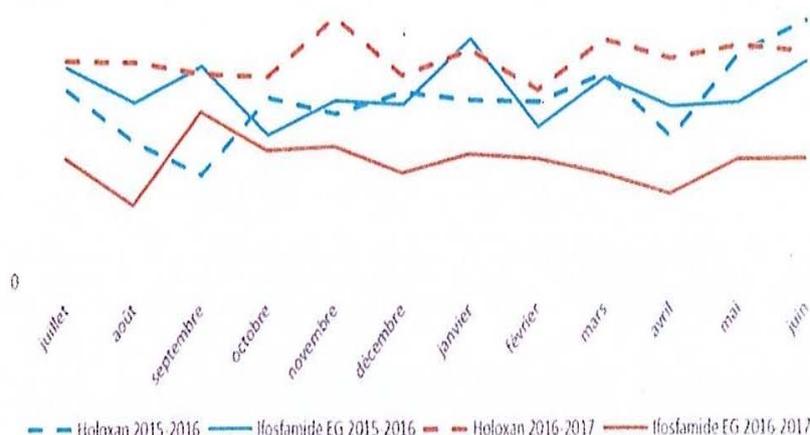
⁽³⁾ prise en compte des critères cliniques et exceptionnellement de l'EEG.

⁽⁴⁾ L'absence de détail ne nous a pas permis de grader l'encéphalopathie pour 3 cas pour la période avant et 1 cas pour la période après.

⁽⁵⁾ Ifosfamide (spécialité non précisée): 1 cas d'encéphalopathie de stade 4 mais avec un facteur de risque bien connu (hyponatrémie à 119 mmol/l).

Conclusion : Des cas d'encéphalopathie ont été rapportés et retenus sur la période du 1^{er} juillet 2016 au 31 juillet 2017 à la suite de l'utilisation d'HOLOXAN® ou d'IFOSFAMIDE EG®, en pédiatrie ou chez l'adulte. Dans la population pédiatrique, 13 cas sont survenus : 6 avec IFOSFAMIDE EG® de durée de péremption inférieure à 7 mois, 6 cas avec HOLOXAN® et 1 cas sans précision de la spécialité.

Ventes sur les périodes d'interrogation de la BNPV :



Ventes	1 ^{er} juillet 2015 au 30 juin 2016	1 ^{er} juillet 2016 au 30 juin 2017
HOLOXAN (2 présentations : 1 000 et 2 000 mg)		
IFOSFAMIDE EG (2 présentations : 25 mL et 50 mL)		

Sur la période du 01/07/2015 au 30/06/2016 les ventes d'IFOSFAMIDE EG® et d'HOLOXAN® étaient du même niveau et assez constantes chaque mois. Sur la période du 01/07/2016 au 30/06/2017, les ventes d'HOLOXAN® sont environ 2 fois supérieures à IFOSFAMIDE EG®.

La comparaison entre les 2 spécialités et les 2 périodes serait soumise à de très nombreux biais, notamment des cas peu nombreux, notification spontanée, biais de notoriété. Le nombre de cas notifiés avec IFOSFAMIDE EG® diminue dans la « période après », (avec une durée de péremption de 7 mois), ainsi que les ventes. Le nombre de cas HOLOXAN® tend à augmenter durant la période « après », potentiel reflet d'une plus grande utilisation d'HOLOXAN®. Cependant, il est important de noter que le nombre de cas notifiés d'encéphalopathies pendant la période « après » est environ 2 fois plus faible pour HOLOXAN® par rapport à IFOSFAMIDE EG®, alors que les ventes sont presque 2 fois supérieures. Bien qu'il y ait une réduction du nombre d'encéphalopathies notifiées pour IFOSFAMIDE EG® entre la période « avant » et la période « après », cette diminution ne permet pas d'atteindre les taux observés avec HOLOXAN®. Etant donné les nombreux biais cités-précités, il est important de réaliser une enquête d'impact sur 2 ans (point discutée au paragraphe 3).

3) Enquête auprès des services de pédiatrie par les CRPVs volontaires:

Après discussion en juin 2017 avec les CRPV de Montpellier et de Clermont-Ferrand, au vu des changements de marché (passage de plusieurs CHU à HOLOXAN[®], notamment en pédiatrie) et de la diminution constatée des ventes d'IFOSFAMIDE EG[®] en France: il apparaît que la réalisation de l'étude d'impact prévue à 1 an (juillet 2016-juin 2017) selon la méthodologie utilisée en juin 2016 sera difficile à mettre en place et pourrait ne pas permettre de déterminer clairement une évolution d'incidence des encéphalopathies en pédiatrie. Compte-tenu de la réduction des ventes, il est recommandé d'effectuer cette étude à au moins 2 ans (juin 2018) pour espérer avoir un résultat pertinent et représentatif, du fait en particulier du faible nombre de cas d'encéphalopathies notifiés. Le listing précis des hôpitaux ayant eu IFOSFAMIDE EG[®] après la mesure de réduction de la péremption est une information indispensable à obtenir afin de réfléchir au protocole optimal de cette étude.

4) Conclusion sur l'impact de la décision de juin 2016

Les ventes d'IFOSFAMIDE en France ont diminué régulièrement depuis 2011. Cette diminution est estimée à 27%. La réduction de la durée de péremption d'IFOSFAMIDE EG[®] notifiée en juin 2016 ainsi que les inquiétudes générées chez les professionnels de santé par l'augmentation des notifications d'encéphalopathies expliquent certainement la diminution des ventes d'IFOSFAMIDE EG[®] à partir de 2016, qui semble se poursuivre en 2017. Dans les détails néanmoins, HOLOXAN[®] est repassé majoritaire en termes de part de marché en France depuis 2016 (56% HOLOXAN[®] vs 44% IFOSFAMIDE EG[®] en 2016).

Une analyse de la BNPV a montré que des cas d'encéphalopathie ont été rapportés sur la période du 1^{er} juillet 2016 au 30 juin 2017 à la suite de l'utilisation d'HOLOXAN[®] ou d'IFOSFAMIDE EG[®], en pédiatrie ou chez l'adulte. Dans la population pédiatrique, 13 cas sont survenus : 6 avec IFOSFAMIDE EG[®] de durée de péremption inférieure à 7 mois, 6 cas avec HOLOXAN[®] et 1 cas sans précision de la spécialité. Il s'agit d'effets indésirables attendus, pour lesquels il ne peut être mesuré exactement ici de déséquilibre entre HOLOXAN[®] et IFOSFAMIDE EG[®], ou une quelconque évolution pour une des spécialités considérées, les données étant en nombre trop limité et non exhaustives du fait de la notification spontanée.

Plusieurs CHU ont changé leur marché pour revenir à la spécialité HOLOXAN[®], notamment pour la population pédiatrique. Ainsi, vu le faible nombre de cas d'encéphalopathies notifiés dans la BNPV, il apparaît que la réalisation de l'étude d'impact à 1 an (juillet 2016-juin 2017) selon la méthodologie utilisée en juin 2016 ne sera pas de nature à pouvoir déterminer précisément une évolution d'incidence des encéphalopathies en pédiatrie. Il est recommandé d'effectuer cette étude à 2 ans (juillet 2016-juin 2018), dans la mesure où les ventes d'IFOSFAMIDE EG[®] ne poursuivent pas leur diminution dans cette population.

Annexe

Table 1: The Meanwell Grading of EEG Abnormalities [8] and the Common Toxicity Criteria Grading of Neurocortical and Neuromood Disturbances (Version 1.0)

Grade	Meanwell EEG	CTC neurocortical	CTC neuromood
0	Normal	None	No change
1	A drop in alpha frequency compared with pretreatment EEG, with or without small amounts of paroxysmal theta activity	Mild somnolence or agitation	Mild anxiety or depression
2	Predominant theta activity, with or without intermittent delta activity	Moderate somnolence or agitation	Moderate anxiety or depression
3	Predominant delta activity with or without sharp (complex) wave forms	Severe somnolence, agitation, confusion, disorientation or hallucinations	Severe anxiety or depression
4	Continuous delta activity, complex wave forms and triphasic waves	Coma, seizures, or toxic psychosis	Suicidal ideation

Highley, 2015.