

CT012018093  
Direction de la Surveillance  
Mme. Céline Mounier

**Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012018091**

Séance du mardi 11 décembre 2018 de 09h45 à 16h00 en salle A012

| Nom des participants           | CRPV                               | Présent   |
|--------------------------------|------------------------------------|-----------|
| Julien MORAGNY                 | Amiens                             | X         |
| Laurence LAGARCE               | Angers                             | X         |
| Marie-Blanche VALNET-RABIER    | Besançon                           | X         |
| Antoine PARIENTE               | Bordeaux                           | X         |
| Hélène JANTZEM                 | Brest                              | X         |
| Sophie FEDRIZZI                | Caen                               | X         |
| Aurélie GRANDVUILLEMIN         | Dijon /Suppléante de la présidente | X         |
| Michel MALLARET                | Grenoble                           | X         |
| Louise GABORIAU                | Lille                              | X         |
| Johana BENE                    | Lille                              | X         |
| Marie-Laure LAROCHE            | Limoges                            | X         |
| Thierry VIAL                   | Lyon                               | X         |
| Sabrina PIERRE                 | Lyon                               | X         |
| Anne DEFAULT                   | Marseille                          | X         |
| Véronique PINZANI              | Montpellier                        | X         |
| Nadine PETITPAIN               | Nancy                              | X         |
| Gwenaëlle VEYRAC               | Nantes                             | X         |
| Anne SPREUX                    | Nice                               | X         |
| Christine LE BELLER            | Paris HEGP                         | X (matin) |
| Laure THOMAS                   | Paris Henri Mondor                 | X         |
| Thomas SCHIESTEL               | Paris Fernand Widal                | X         |
| Kevin BIHAN                    | Paris Pitié Salpêtrière            | X         |
| Joëlle MICHOT                  | Paris Saint-Antoine                | X         |
| Laurent CHOUCHANA              | Paris Cochin - Port Royal          | X         |
| Marie-Christine PERAULT-POCHAT | Poitiers /Présidente du CTPV       | X         |

| Nom des participants      | CRPV          | Présent |
|---------------------------|---------------|---------|
| Thierry TRENQUE           | Reims         | X       |
| Aurore MOREL              | Reims         | X       |
| Elisabeth POLARD          | Rennes        | X       |
| Nathalie GUILLEMANT-MASSY | Rouen         | X       |
| Marie-Noëlle BEYENS       | Saint Etienne | X       |
| Aude LAMBERT              | Strasbourg    | X       |
| Geneviève DURRIEU         | Toulouse      | X       |
| Frédérique BEAU SALINAS   | Tours         | X       |

| Nom des participants                                                                                                                                               | Statut                        | Présent |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------|
| <b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>                                                                                                                                |                               |         |
| Céline MOUNIER                                                                                                                                                     | Directrice                    | X       |
| <b>Pôle Pilotage</b>                                                                                                                                               |                               |         |
| Anne-Charlotte THERY                                                                                                                                               | Cheffe de pôle                | X       |
| Baptiste JACQUOT                                                                                                                                                   | Evaluateur                    | X       |
| Emilie ALLIEZ                                                                                                                                                      | Evaluateur                    | X       |
| Christine LAGUIDE                                                                                                                                                  | Attachée pilotage des réseaux | X       |
| <b>Pôle Sécurisation</b>                                                                                                                                           |                               |         |
| Claire FERARD                                                                                                                                                      | Cheffe de pôle                | X       |
| Véronique TONNAY                                                                                                                                                   | Evaluateur                    |         |
| Mouna ABANE                                                                                                                                                        | Evaluateur                    | X       |
| Annabelle PAGE                                                                                                                                                     | Evaluateur                    | X       |
| <b>Pôle Gestion du signal</b>                                                                                                                                      |                               |         |
| Mehdi BENKEBIL                                                                                                                                                     | Chef de Pôle                  | X       |
| Irène BIDAULT                                                                                                                                                      | Evaluateur                    | X       |
| Souraya MOHAMED-SOULE                                                                                                                                              | Evaluateur                    | X       |
| <b>DIRECTION DES SITUATIONS D'URGENCE, DES AFFAIRES SCIENTIFIQUES ET DE LA STRATEGIE EUROPEENE</b>                                                                 |                               |         |
| Ghania CHAMOUNI                                                                                                                                                    | Représentante PRAC            | X       |
| <b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, TRANSPLANTATION, NEPHROLOGIE, DES PRODUITS DE THERAPIE CELLULAIRE, TISSUS ET PRODUITS SANGUINS LABILES</b> |                               |         |
| <b>Pôle des produits en hématologie et néphrologie</b>                                                                                                             |                               |         |
| Gaëlle GUYADER                                                                                                                                                     | Directrice adjointe           | X       |
| Peggy CHOCARNE                                                                                                                                                     | Cheffe de Pôle                | X       |
| Violaine VERMILLARD                                                                                                                                                | Evaluateur                    | X       |
| Nadia ACHAB                                                                                                                                                        | Evaluateur                    | X       |
| <b>Pôle des produits en oncologie solide</b>                                                                                                                       |                               |         |
| Emilie PATRAS DE CAMPAIGNO                                                                                                                                         | Evaluateur                    | X       |

| Nom des participants                                                                                                                                                | Statut         | Présent |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------|
| <b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, RHUMATOLOGIE, STOMATOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, UROLOGIE, GYNECOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, ALLERGOLOGIE</b>                  |                |         |
| <b>Pôle cardiovasculaire, thrombose, métabolisme, rhumatologie, stomatologie</b>                                                                                    |                |         |
| Françoise GOEBEL                                                                                                                                                    | Evaluateur     | X       |
| <b>Pôle endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie</b>                                                                                   |                |         |
| Isabelle YOLDJIAN                                                                                                                                                   | Cheffe de pôle | X       |
| Aude LE-MONNIER                                                                                                                                                     | Evaluateur     | X       |
| <b>DIRECTION DES VACCINS, DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROENTEROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, DE THERAPIE GENIQUE ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES</b> |                |         |
| <b>Pôle hépato-gastro-entérologie, dermatologie, maladies métaboliques rares, solutés de perfusion, nutrition parentérale et antidotes</b>                          |                |         |
| Nathalie DUMARCET                                                                                                                                                   | Cheffe de pôle | X       |
| Samuel CROMMELYNCK                                                                                                                                                  | Evaluateur     | X       |



|                                                                                   |                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nom du dossier</b>                                                             | <b>Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité EXJADE® (déférasirox)</b>                                                                           |
| Direction en charge du dossier                                                    | Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles |
| CRPV en charge du dossier                                                         | CRPV Paris – HEGP                                                                                                                                           |
| Horaire de passage                                                                | <b>10h00 à 10h30</b>                                                                                                                                        |
| <b>Références documentaires</b>                                                   | Rapport et présentation du CRPV                                                                                                                             |
| <b>Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité EXJADE® (déférasirox)</b> |                                                                                                                                                             |

## 1. Introduction

|                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Date(s) d'ouverture du Suivi national et présentations antérieures en CTPV</b> | Ouverture : 22/12/2006<br>Présentation: 20/05/2008, 10/09/2013, 22/03/2016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Nom commercial</b>                                                             | EXJADE® cp dispersible<br>EXJADE® cp pelliculé                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>DCI</b>                                                                        | Déférasirox                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Excipient(s) à effet notable</b>                                               | Lactose                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Forme pharmaceutique et dosage</b>                                             | Voie orale<br>-Comprimés dispersibles à 125 mg et 500 mg<br><b>-Comprimés pelliculés 90 mg, 180 mg et 360 mg</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Classe pharmacologique</b>                                                     | Chélateur du fer                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Indication(s)</b>                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• dans le traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines<br/>→ fréquentes (<math>\geq 7</math> ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires) chez les patients de 6 ans et plus qui présentent une bêta-thalassémie majeure.<br/>→ lorsque le traitement par la déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté chez les groupes de patients suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>- les patients pédiatriques âgés de 2 à 5 ans présentant, une bêta-thalassémie majeure avec une surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines fréquentes (<math>\geq 7</math> ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires).</li> <li>- les patients adultes et pédiatriques âgés de 2 ans et plus présentant une bêta-thalassémie majeure avec une surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines peu fréquentes (<math>&lt; 7</math> ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires).</li> <li>- Les patients adultes et pédiatriques âgés de 2 ans et plus présentant d'autres types d'anémies.</li> </ul> </li> <li>• dans le traitement de la surcharge en fer chronique nécessitant un traitement chélateur du fer chez les patients de 10 ans et plus présentant des syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions, lorsque le traitement par déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté.</li> </ul> |
| <b>Condition de prescription et de délivrance (France)</b>                        | Prescription initiale hospitalière semestrielle, renouvellement non restreint, médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Procédure d'enregistrement</b>                                                 | Centralisée<br>France rapporteur / Italie co-rapporteur                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Titulaire d'AMM / Exploitant</b>                                               | Novartis Pharma SAS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Date d'obtention de l'AMM Européenne</b>                                       | <b>28/08/2006 comprimés dispersibles</b><br>(extension indication depuis 2013 chez les patients thalassémiques non dépendants des transfusions ( $\geq 10$ ans))<br><b>22/03/2016 comprimés pelliculés</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Date de commercialisation en France</b>                                        | 22/12/2006 comprimés dispersibles<br>01/02/2018 comprimés pelliculés                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Pays commercialisant la (les) spécialité(s)</b>                                | Autorisé dans 127 pays dont les 28 pays de l'Union Européenne                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

## **2. Contexte**

Il s'agit de la 4<sup>ème</sup> présentation du suivi national de ce médicament dont la France est le Rapporteur au niveau Européen avec un suivi annuel des PSURs (Periodic Safety Update Report) pour une AMM datant de plus 10 ans.

Des modifications de l'information médicale du produit ont été actées par le PRAC (Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance) en 2017 et 2018 (PSUR n°16 et 17) et il y a eu en février 2018 une mise à disposition d'une nouvelle forme galénique : comprimés pelliculés présentant une meilleure biodisponibilité et facilitant la prise (sauf chez l'enfant < 6 ans et le sujet âgé ayant des problèmes de déglutition), en remplacement des comprimés dispersibles.

## **3. Matériels et méthode**

Cette 4<sup>ème</sup> présentation du suivi national de pharmacovigilance porte sur la période du 01/01/2016 au 31/07/2018, à partir des cas graves et non graves d'effets indésirables déclarés avec les deux formes galéniques en France aux CRPV et au laboratoire, après identification et élimination des doublons.

### **a. Données du laboratoire (fournies et analysées) :**

- Rapports mensuels du laboratoire des cas graves et non graves pour les deux formes galéniques rapportés en France entre le 01/01/2016 et le 31/07/2018 ;
- 2 PSURs transmis et analysés pour l'ANSM sur la période : PSUR n°16 (période du 01/11/2015 au 31/10/2016) et PSUR n°17 (période du 01/11/2016 au 31/10/2017) ;
- chiffres de ventes avec estimation du nombre de patients traités entre le 01/01/2016 et le 31/07/2018 ventilés par année, selon l'âge (enfants < 18 ans et adultes) et selon la forme galénique pour 2018.

### **b. Recherche dans la base nationale de pharmacovigilance :**

Sélection des cas graves et non graves avec les deux formes galéniques :

- Principe actif « déférasirox » ;
- Codés « suspect » et « interaction » ;
- Période : notifiés du 01/01/2016 au 31/07/2018 (interrogation réalisée le 07/09/2018 et vérifiée le 26/10/2018).

Identification et élimination des doublons (vérification de l'exhaustivité, confirmation des doublons, corrections et remarques auprès du laboratoire)

### **c. Recherche bibliographique :**

Recherche dans la base de données PubMed avec le mot clé : deferasirox, sélection des articles portant sur la sécurité d'emploi du produit et disponibles dans leur intégralité.

## **4. Résultats**

Les résultats sont présentés par cas cliniques et non en effets indésirables.

Au total, 84 cas ont été analysés : 49 cas graves (58%), 16 cas (19%) enfants < 18 ans.

Les chiffres de vente sont en légère augmentation depuis 2016. Globalement, y compris pour les cas pédiatriques, il existe une diminution du taux de notification durant cette période par rapport aux deux précédents. Les 7 premiers mois de l'année 2018 sont cependant marqués par une remontée du taux de notification (y compris pour les cas pédiatriques) correspondant à la mise à disposition de la nouvelle forme de comprimés pelliculés.

### **• Analyse par classe-organe du dictionnaire MedDRA (SOC)**

- o **Affections du tractus gastro-intestinal : 20 cas**

- 1 cas inattendu : étiqueté maladie de Crohn chez une patiente suivie pour une anémie réfractaire avec excès de blastes traitée depuis 2,5 ans par EXJADE® ;
- Données précliniques : érosion, hémorragie ou inflammation du tractus gastro-intestinal (estomac et intestin) chez le rat ;
- Revue des cas de colites par Novartis demandée dans le PSUR 15 suite à un cas rapporté lors d'essais cliniques : signal non retenu par Novartis, beaucoup de cas non documentés ou éliminés d'emblée par le laboratoire (3/84 cas), mais 2 cas avec déchallenge positif.

o **Affections du rein et des voies urinaires : 19 cas**

Analyse de données de la FDA (Food and Drug Administration) en pédiatrie (études observationnelles et base de données de pharmacovigilance FAERS) :

- 1/ Néphrotoxicité du déférasirox dose dépendante (comprimé dispersible > 30 mg/kg/j correspondant à 21 mg/kg/j de la forme comprimé pelliculé) et potentialisée par la surchélation (Ferritinémie < 1000 µg/L). La surchélation est un facteur de toxicité rénale et hépatique ;
- 2/ Il existe une relation entre la diminution du débit de filtration glomérulaire et l'augmentation de l'exposition au déférasirox ;
- 3/ Tranche d'âge la plus à risque de néphrotoxicité = 2 à 6 ans ;
- 4/ La réversibilité des atteintes rénales après arrêt ou interruption du déférasirox avec récurrence chez certains patients suggèrent l'existence d'autres facteurs de susceptibilité.

o **Affections hépatobiliaires : 14 cas**

- 3/14 cas avec encéphalopathie sur hyperammoniémie : 2 cas pédiatriques, dont un cas en surdosage ;
- Cas d'hyperammoniémie rapportés depuis la commercialisation ;
- Cas publiés notamment chez l'enfant.

Les hyperammoniémies en association avec une insuffisance hépatocellulaire, voire une tubulopathie, sont rapportées chez l'enfant en surdosage ou à forte dose > 30 mg/kg/j ou dans un contexte de surchélation.

→Mentions en 4.4 et 4.8 actées par le PRAC en mai 2018

o **Affections de la peau et du tissu sous-cutané : 9 cas**

Ajout des DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) en 2017(PSUR 16).

o **Affections du système ostéomusculaire**

Cas inattendu : arthralgie et ténosynovite en relation avec la dose.

Analyse cumulée des atteintes musculo-squelettiques demandée dans le PSUR 17 à la suite d'un cas publié et analysé dans le PSUR 16. Ces effets sont peu spécifiques, éventuellement en lien avec la maladie sous-jacente (drépanocytose) mais nombre important de cas dont quelques-uns avec une chronologie évocatrice ou une dose dépendance.

**Le profil de sécurité d'emploi mis en évidence est celui connu et reste dominé par les atteintes du tractus gastro-intestinal, les atteintes rénales, les atteintes hépatiques, puis les atteintes cutanées.**

**Suivi des arthralgies et lombalgies (revue détaillée dans le prochain PSUR) acté par le PRAC en mai 2018**

• **Surdosage**

Outre les données en faveur d'une relation dose-dépendante pour les atteintes hépatiques et les syndromes de Fanconi, on note un cas d'insuffisance hépatocellulaire avec coma sur hyperammoniémie chez un enfant de 4 ans après une erreur de dose (500 mg x 3/j au lieu de 500 mg/j, soit 100 mg/kg/j) avec surdosage objectivé et

un cas de syndrome de Fanconi lors d'un surdosage dans la littérature<sup>1</sup> : patient de 20 ans hospitalisé dans le cadre d'une bêta-thalassémie majeure traité depuis 8 ans par déférasirox. Erreur de dose de déférasirox à 90 mg/kg au lieu de 20 mg/kg. Développement de nausées et vomissements (pas d'ulcère ni de saignement à la fibroscopie oeso-gastro-duodénale), d'élévation transitoire des transaminases et de la bilirubine, et d'une atteinte rénale tubulaire proximale.

→ Analyse cumulée des cas de surdosages demandée pour le prochain PSUR car il semble licite d'ajouter d'autres signes cliniques/biologiques rapportés lors de surdosages : atteinte hépatique, hyperammoniémie, atteinte rénale, syndrome de Fanconi... et de rediscuter la prise en charge adaptée : utilisation de la cholestyramine, du charbon actif (existence d'un cycle entérohépatique) ? Epuration extra rénale non recommandée en raison de la forte liaison à l'albumine mais importante en cas d'hyperammoniémie ? Plasmaphérèse a priori peu efficace dans le cas rapporté dans littérature de 2017. Le libellé de la section 4.9 « Surdosage » du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) mériterait d'être actualisé au regard des connaissances actuelles.

#### **Profil de sécurité de la forme cp pelliculés : 14 cas**

- **3 en pédiatrie** : 1 cas d'erreur d'administration chez un enfant de 6 ans avec prise du comprimé entier au lieu de broyé (sans fausse route), une urticaire diffuse à J10 du traitement, des céphalées intenses apparues sous la forme pelliculée mais pas avec la forme dispersible.
- **chez l'adulte**: 4 atteintes gastro-intestinales dont la maladie de Crohn citée ci-dessus, 2 rashes, 2 atteintes rénales (une avec une cytolyse), un cas de vertige avec une incertitude sur la dose du comprimé pelliculé par rapport à celle du comprimé dispersible, un cas d'erreur de dispensation d'un comprimé dispersible à 500mg au lieu de deux comprimés pelliculés 360 mg + 90 mg, douleurs (patient drépanocytaire).

#### **5. Conclusion/ Propositions du CRPV rapporteur**

- o **Modifications du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)/ Effets indésirables à ajouter**

- Mentionner les arthralgies en raison du nombre de cas très important depuis la commercialisation (et non listé dans le RCP), de la chronologie compatible ou d'une dose dépendance dans certains cas ;
- Concernant les cas d'hyperammoniémie et les cas de surdosage : revoir la rubrique 4.4 « Mises en Garde et précautions d'emploi » du RCP pour mentionner les risques liés à la surchélation (atteintes hépatiques, tubulaires rénales avec hyperammoniémie) ;
- Mettre à jour la rubrique « surdosage » du RCP à partir des données recueillies : risque d'insuffisance hépatocellulaire avec hyperammoniémie, risque de syndrome de Fanconi et conduite à tenir en cas de surdosage.

- o **Effets à surveiller**

Ulcérations digestives hautes déjà mentionnées. Devant des données animales, le signal évalué dans le PSUR 15 et un cas clinique supplémentaire : **ulcérations coliques à surveiller avec la nouvelle forme pharmaceutique.**

- o **Poursuite du suivi en raison de la mise à disposition de la nouvelle forme comprimé pelliculé justifiée par :**

- **Taux de notification en augmentation** (pour les cas pédiatriques ET non pédiatriques) sur les 7 premiers mois de mise à disposition de cette nouvelle forme galénique ;
- Un risque d'erreur médicamenteuse a priori en baisse avec une seule forme sur le marché (diminution du risque d'erreur de dose) mais un risque de fausse route, notamment chez l'enfant, si le comprimé n'est pas broyé ;
- Le suivi de la sécurité d'emploi de cette nouvelle forme ex : lésion/ulcération colique ;
- Nécessité d'un suivi des effets indésirables graves notamment en pédiatrie (ex : insuffisances rénales et hépatiques, hyperammoniémies etc.).

<sup>1</sup>Shah L et Al. A case of Fanconi syndrome due to a deferasirox overdose and a trial of plasmapheresis. J Clin Pharm Ther. 2017 Oct;42(5):634-637

Remarques diverses :

- 1) Place du suivi thérapeutique pharmacologique ?
- 2) Dénomination du comprimé pelliculé EXJADE® / JADENU® initialement prévue ?
- 3) Quand seule la forme comprimés pelliculés sera disponible, une modification de la rubrique 4.2 du RCP d' EXJADE® comprimé pelliculé est-elle prévue ?
- 4) Quid des conflits d'intérêt entraînés par une demande à l'information médicale lorsque le laboratoire doit commander et donc payer l'article ?

**6. Discussion**

Les propositions du CRPV ont été acceptées par la direction produit en l'état. Ces points seront vus lors du prochain PSUR (soumission prévue le 09/01/2019). Validation de la nécessité de poursuivre le suivi national pendant un an supplémentaire afin de refaire un point sur le profil de sécurité de la nouvelle forme comprimé pelliculé avec plus de recul (atteintes gastro-intestinales etc.), sur les potentielles erreurs médicamenteuses de non broyage des comprimés (notamment chez enfants < 6 ans).

**Les discussions supplémentaires ont porté sur :**

- La proposition concernant les erreurs médicamenteuses, d'ajouter le risque d'erreur médicamenteuse de non-broyage des comprimés et le risque potentiel de fausse route qui en découle dans les populations à risque (notamment enfants < 6 ans, personnes âgées ou ayant un problème de déglutition) comme 'important potential risk' dans le PGR révision 2 soumis récemment par le titulaire (rapport Janvier 2019). Il est à noter que le RCP mentionne que le broyage des comprimés est recommandé pour les personnes ne pouvant pas avaler. Tandis que le risque d'erreur de dose administrée liée au switch est retiré par le laboratoire ;
- La question de la tolérance gastro-intestinale de la nouvelle forme (comprimés pelliculés) a été évoquée lors du pré-CT puisque les conclusions du CTPV de Mars 2016 mentionnaient une poursuite du suivi en partie en raison du manque d'information de données sur la tolérance gastro-intestinale suite à l'écrasement des comprimés pelliculés. Le CRPV de Paris HEGP a mentionné le fait que seul le suivi de cette nouvelle forme permettra de collecter des données, mais qu'en général, pour les produits provoquant des ulcérations des muqueuses gastro-intestinales, il est conseillé de prendre le comprimé avec un grand verre d'eau **en position debout** (éviter la position allongée après l'administration) afin de limiter le risque d'atteinte oesophagienne;
- La dénomination du comprimé pelliculé EXJADE®/JADENU® initialement prévue n'a jamais été réalisée par le laboratoire, puisque l'engagement pris était non liant réglementairement ('post-approvalcommitment') accepté à l'époque par l'EMA et CHMP. Plus d'actualité puisque les deux formes ne coexistent plus ;
- Le laboratoire a informé l'ANSM que 99% du switch de forme galénique a été réalisé fin Novembre 2018. Les CRPV ont évoqué la complexité de l'adaptation de dose avec la forme comprimé pelliculé. L'AMM du produit étant enregistré en procédure centralisée, la mise à jour du RCP pour retirer les mentions sur le comprimé dispersible en 4.2 sera envisageable dès la fin du switch dans l'ensemble des Etats membres. Le cas échéant, cette demande de modification sera rappelée au laboratoire. En revanche, les documents éducationnels (notamment guide prescripteurs) ont été mis à jour par le laboratoire et les mentions sur le comprimé dispersible ont été supprimées (distribution de ces documents prévue début Janvier 2019) ;
- Il a été évoqué le problème de conflits d'intérêt tracés dans la base de transparence santé en cas de demande d'un article payant à l'information médicale du laboratoire. Pour le CRPV en charge de l'enquête cela a été puisqu'il a pu argumenter qu'il était mandaté par l'ANSM dans le cadre de ses fonctions pour le suivi national de pharmacovigilance, mais la question se pose pour les professionnels de santé indépendants qui souhaiteraient des informations sur le produit ;
- Plusieurs CRPV ont évoqué l'opportunité d'une nouvelle communication auprès des professionnels de santé pour leur annoncer la fin effective du switch (à compter du 03/12/2018, uniquement la forme pelliculée disponible) et à cette occasion rappeler les règles de bon usage/administration de cette forme pour prévenir le risque de fausse route associé au non broyage du comprimé (1 cas d'erreur médicamenteuse chez l'enfant de non broyage pour l'instant, sans fausse route associée). La direction produit va contacter le laboratoire à ce sujet ;

- Les CRPV s'interrogent également sur la pertinence d'avoir entièrement supprimé la forme dispersible adaptée à la pédiatrie pour ne laisser que la forme comprimé pelliculé, ainsi que sur la disponibilité de données montrant une biodisponibilité équivalente que le comprimé soit broyé ou non broyé. A ce titre, ils ont été informés qu'une forme pédiatrique granulés adaptée à la pédiatrie dispose d'une AMM (Novembre 2017) mais n'est pas commercialisée à ce jour en France. Pourtant, le passage d'une forme dispersible à pelliculée était conditionné en partie par le développement par le laboratoire de cette forme pédiatrique. Lors de l'arrivée d'un générique déférasirox sous forme comprimé pelliculé, l'ANSM a interrogé les autres états membres et la forme granulés n'était commercialisée dans aucun pays de l'UE. Proposition de contacter le laboratoire/ agence européenne à ce sujet, même s'il est rappelé que réglementairement, les leviers pour obliger un laboratoire à commercialiser sont très limités.

## **7. Conclusion et perspectives CTPV**

Les membres du Comité technique de Pharmacovigilance se sont prononcés à l'unanimité en faveur de

- La poursuite du suivi national avec réorientation sur la forme comprimé pelliculé ;
- Revoir la communication auprès des professionnels de santé sur la fin effective du switch (à compter du 03/12/2018, uniquement la forme pelliculée disponible) et sur les règles de bon usage/administration de cette forme pour prévenir le risque de fausse route associé au non broyage du comprimé tel que recommandé.

**Note post-CTPV** : Après discussion avec le CRPV rapporteur, le laboratoire a été contacté au sujet de la communication. Aucun courrier spécifique pour annoncer la fin effective du switch n'avait été prévu par le laboratoire (plusieurs courriers relatifs à ce switch avaient toutefois circulé en 2018). Néanmoins, des courriers d'accompagnement des guides prescripteurs modifiés étaient prévus par le laboratoire et non distribués à ce jour. L'ANSM a donc convenu avec le laboratoire de modifier ce courrier pour y faire figurer deux points :

- Informer les prescripteurs de la date effective d'arrêt de commercialisation de la forme comprimés dispersibles EXJADE® et du fait que seule la forme comprimés pelliculés est désormais disponible ;
- Rappeler à ce titre aux médecins le fait que, conformément au bon usage du produit, les comprimés pelliculés d'EXJADE® doivent être écrasés pour les patients chez qui la déglutition reste difficile (notamment, les enfants âgés < 6 ans et les personnes âgées).

Il est prévu que ces courriers accompagnent les guides prescripteurs et soient distribués début Janvier 2019.

|                                                                                                                                      |                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nom du dossier</b>                                                                                                                | <b>Enquête nationale de pharmacovigilance sur les risques de surdosage en méthotrexate nécessitant l'administration de VORAXAZE®</b>                        |
| Direction en charge du dossier                                                                                                       | Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles |
| CRPV en charge du dossier                                                                                                            | CRPV de Lyon                                                                                                                                                |
| Horaire de passage                                                                                                                   | 10h30 - 11h                                                                                                                                                 |
| <b>Références documentaires</b>                                                                                                      | Rapport et présentation du CRPV                                                                                                                             |
| <b>Enquête nationale de pharmacovigilance sur les risques de surdosage en méthotrexate nécessitant l'administration de VORAXAZE®</b> |                                                                                                                                                             |

|                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nom commercial</b>                                                                                                               | LEDERTREXATE® et Méthotrexate Biodim®                                                                                                                                                             | Méthotrexate Teva®<br>Méthotrexate Mylan®<br>Méthotrexate Accord®                                                                                                                                                           |
| <b>DCI</b>                                                                                                                          | méthotrexate                                                                                                                                                                                      | méthotrexate                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Excipient(s) à effet notoire</b>                                                                                                 | NA                                                                                                                                                                                                | NA                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Forme pharmaceutique et dosage</b>                                                                                               | Solution injectable<br><br>LEDERTREXATE® : 50 mg/2 mL<br>Méthotrexate Biodim® : 5mg/2mL et 25 mg/mL                                                                                               | Solution injectable<br>Méthotrexate Teva® : 1g/10 mL, 5g/50 mL, 50 mg/2 mL, 500 mg/20 mL<br><br>Méthotrexate Mylan® : 2.5 mg/mL, 25 mg/mL, 50 mg/2mL, 100 mg/mL<br><br>Méthotrexate Accord® : 25 mg/mL, 50 mg/mL, 100 mg/mL |
| <b>Classe pharmacologique</b>                                                                                                       | Antimétabolite - analogue de l'acide folique                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Indication(s)</b>                                                                                                                | - leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant (traitement de consolidation et prophylaxie de l'atteinte du système nerveux central)<br>- lymphomes malins non hodgkiniens<br>- ostéosarcomes    |                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Condition de prescription et de délivrance (France)</b>                                                                          | Liste I                                                                                                                                                                                           | Liste I                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)</b>                                        | Procédures nationales                                                                                                                                                                             | Procédures nationales                                                                                                                                                                                                       |
| <b>PSUR : EURD list,<sup>2</sup> (oui/non)<br/>Si oui :<br/>- pays rapporteur<br/>- prochaine DLP<br/>- fréquence de soumission</b> | Existence d'un PSUSA méthotrexate (incluant une vingtaine de spécialités de méthotrexate)<br>Pays rapporteur : Allemagne<br>Date de soumission du prochain PSUSA : 29/01/2019<br>DLP : 31/10/2018 |                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Titulaire d'AMM / Exploitant</b>                                                                                                 | Laboratoire Biodim                                                                                                                                                                                | Laboratoire Teva<br>Laboratoires Mylan<br>Laboratoires Accord                                                                                                                                                               |
| <b>Date d'obtention de l'AMM</b>                                                                                                    | 09/08/1972 pour le 50 mg/2mL et le 5mg/2mL                                                                                                                                                        | Méthotrexate Teva® : 27/12/1996                                                                                                                                                                                             |

<sup>2</sup>[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000361.jsp&mid=WC0b01ac058066f910](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000361.jsp&mid=WC0b01ac058066f910)

|                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                              | 15/11/1973 pour le 25mg/mL                                                                                                                                                                                                                           | Méthotrexate Mylan® : 10/10/2001<br>Méthotrexate Accord® : 04/10/2016                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Date de commercialisation en France</b>                   | 19/01/1973                                                                                                                                                                                                                                           | Méthotrexate Teva® : 19/01/1998<br>Méthotrexate Mylan® : 01/01/2002<br>Méthotrexate Accord® : non commercialisé en France                                                                                                                                                                                                |
| <b>Pays en Europe commercialisant la (les) spécialité(s)</b> | France uniquement                                                                                                                                                                                                                                    | Méthotrexate Teva® : Autriche, Belgique, Bulgarie, Croatie, Danemark, France, Allemagne, Grèce, Hongrie, Italie, Luxembourg, Malte, Pays-Bas, Norvège, Pologne, Portugal, Suède, Royaume Uni*<br>Méthotrexate Mylan® : France, Allemagne, Malte, Pays-Bas, Espagne*<br>Méthotrexate Accord® : information non disponible |
| <b>SMR/ASMR</b>                                              | SMR (avis de l'HAS du 06/04/2016)<br><b>Important</b> dans les indications d'oncologie (note : sauf dans les adénocarcinomes ovariens et les carcinomes bronchiques à petites cellules où le SMR est jugé insuffisant)<br><b>ASMR Non disponible</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

\* il s'agit des pays où la spécialité dispose de l'AMM (spécialité commercialisée ou non).

## 1. Introduction

La néphrotoxicité du méthotrexate haute dose (MTX-HD), anticancéreux essentiel largement utilisé dans le traitement des hémopathies malignes et des ostéosarcomes, est bien connue. Elle est liée à une précipitation du méthotrexate dans les tubules rénaux en milieu acide. Les RCP des spécialités de MTX-HD font état de ce risque de néphrotoxicité et recommandent des modalités de prévention et de gestion de cette toxicité. Ce risque continue néanmoins de faire l'objet de remontées et de discussions régulières au Comité Technique de Pharmacovigilance. En novembre 2017, le CRPV de Reims a rapporté 4 cas de retard d'élimination du MTX-HD. Le signal a été remonté à l'EMA pour information et discuté au Groupe de Travail Onco-Hématologie (GTOH) de novembre 2017. Lors de ce GTOH, il est apparu que les modalités pratiques de prévention de la néphrotoxicité du MTX-HD étaient hétérogènes sur le territoire national, et pourraient être améliorées afin de réduire le risque de toxicité rénale. Il a ainsi été envisagé d'émettre des recommandations nationales de bonnes pratiques visant à clarifier et à harmoniser la prévention de la néphrotoxicité du MTX-HD. Il a été décidé d'ouvrir une enquête nationale de pharmacovigilance visant à documenter les cas de retard à l'élimination du MTX-HD nécessitant l'administration de l'antidote VORAXAZE® (glucarpidase, disponible selon une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative), afin d'identifier d'éventuels défauts de prévention de la toxicité rénale, de mettre en évidence une éventuelle tendance à l'accroissement des notifications au cours du temps, et d'analyser les modalités d'utilisation du VORAXAZE®.

## 2. Méthode

La méthodologie initiale de l'enquête nationale de pharmacovigilance était de décrire prospectivement les cas de surdosage en MTX-HD ayant nécessité l'administration de VORAXAZE®. Cependant en raison des difficultés à réaliser cette étude prospective, la méthodologie de l'enquête a été modifiée comme suit:

- Recensement auprès des CRPV des travaux disponibles sur la prévention et la gestion de la néphrotoxicité liée au MTX-HD
- Evaluation des protocoles d'administration du MTX-HD dans les établissements hospitaliers
- Synthèse bibliographique concernant les facteurs de risque, les modalités de prévention et la prise en charge de la néphrotoxicité du MTX-HD.

- Analyse rétrospective des cas de la BNPV en prenant en compte deux périodes de notifications distinctes (01/01/2015 à 01/08/2016 et 01/01/2017 à 01/08/2018) afin de vérifier l'éventuelle existence de clusters récents. Les critères de requête concernaient les cas où le méthotrexate était utilisée par voie intraveineuse, codés avec les termes MedDRA analyse du suivi médicamenteux thérapeutique (HLT), surdosage (PT), élimination incorrecte du produit (PT), créatinine sanguine augmentée (PT), atteintes et insuffisances rénales (HLT). Seuls les cas avec retard d'élimination confirmé du MTX-HD (valeur résiduelle >à 15 µmol/L à H24 ou 1,5 µmol/L à H48 ou 0,15 µmol/L à H72) ont été analysés.

### **3. Résultats et discussion**

L'enquête réalisée par les CRPV auprès des CHU (17 réponses, 14 protocoles) met en évidence une hétérogénéité importante des modalités de prévention de la néphrotoxicité du MTX-HD. Bien que la nature des mesures prises soit homogène (hyperhydratation alcaline, surveillance du pH urinaire, suivi de la méthotrexatémie, sauvetage par acide folinique), leurs modalités pratiques sont variables selon les établissements. Divers travaux ont été réalisés au sein de certains centres sur la thématique du retard d'élimination du MTX-HD afin notamment d'identifier des facteurs de risques et d'optimiser la prise en charge des patients et le bon usage.

Les principaux facteurs favorisant de la néphrotoxicité identifiés dans la littérature sont la fonction rénale de base, la durée de perfusion, l'âge, le sexe masculin, le poids, l'existence d'un troisième secteur, l'hypoalbuminémie, le polymorphisme génétique et les interactions médicamenteuses ou alimentaires. Les principales mesures de prévention identifiées sont la réalisation d'un bilan (NFS, fonction rénale) avant administration, l'adaptation de la dose en fonction de l'âge et de la fonction rénale, une hydratation et diurèse alcaline, une surveillance du PH urinaire et de la diurèse, une alcalinisation secondaire, un sauvetage par acide folinique, une surveillance de la méthotrexatémie.

L'analyse des cas de la BNPV a permis de sélectionner 122 cas exploitables sur l'ensemble des 2 périodes prises en compte.

Ces cas concernaient 83 hommes et 39 femmes, avec un âge médian de 44 ans (15-68) et 43 patients de moins de 18 ans. Une insuffisance rénale préexistante était rapportée chez 18 patients (15%). La dose médiane de MTX-HD administrée était de 3,4 g/m<sup>2</sup> (0,54-14,6). Le retard d'élimination était constaté dès la 1<sup>ère</sup> cure dans 45% des cas. Il existait une toxicité rénale dans 83% des cas évaluable, et/ou une toxicité hématologique (22%), hépatique (13%), muqueuse (8%), ainsi qu'un syndrome de lyse tumorale (6%). Une interaction médicamenteuse potentielle était notée chez 25% des patients.

Une prise en charge par dialyse était rapportée dans 12% des cas, et par glucarpidase dans 62%.

L'évolution a été favorable pour 60,6% des cas et fatale pour 2,7%.

Un défaut de prévention de la néphrotoxicité a été mis en évidence dans 3 cas (2,5%) parmi les cas correctement renseignés.

Au regard de l'évolution des ventes, la notification spontanée n'a pas permis d'identifier de surcroît majeur récent de retard à l'élimination du MTX-HD ni d'augmentation des cas liée à l'utilisation des génériques.

Le recours à la glucarpidase était fréquent dans les notifications spontanées (62%), ce qui semble être confirmé par le nombre d'autorisations d'utilisation de VORAXAZE® délivrées par l'ANSM, en nette augmentation ces dernières années. En prenant en compte les critères d'éligibilité à l'antidote proposés par le laboratoire (critères plus restrictifs que ceux de l'ANSM), 76% des patients éligibles avaient reçu au moins une dose d'antidote et 45% des patients non éligibles en avaient également reçu. Or, ce traitement antidotique est coûteux (28000 euros pour un patient de 70 kg), et, bien qu'efficace sur la diminution de la méthotrexatémie, il n'a à ce jour pas fait la preuve de son efficacité sur la morbi-mortalité.

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

Les modalités de prévention et de prise en charge de la néphrotoxicité du MTX-HD sont hétérogènes dans leurs modalités pratiques. Ces modalités semblent reposer essentiellement sur des pratiques locales, et peuvent varier en fonction du protocole d'utilisation du MTX-HD (dose, durée de perfusion, indication, population traitée). A ce jour, aucune étude robuste ne permet de savoir quelles modalités sont plus efficaces ou plus sûres que d'autres. Il existe également une hétérogénéité concernant les critères d'éligibilité au traitement antidotique par glucarpidase en fonction des sources (laboratoire, ANSM, OMEDIT (observatoires des médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques)). Les critères proposés actuellement par l'ANSM dans le cadre de l'ATU (conformes à ceux de l'AMM Etats-Unienne) ne semblent pas suffisamment précis et restrictifs, d'autant plus que cet antidote a un coût important et n'a à ce jour pas fait preuve de son efficacité dans la réduction de la morbi-mortalité.

Les propositions du rapporteur sont les suivantes :

- Homogénéiser les modalités pratiques de prévention et de prise en charge de la néphrotoxicité du MTX-HD en concertation avec les oncohématologues (proposition d'une check-list à destination des médecins prescripteurs, des pharmaciens et infirmiers)
- Rédiger un point d'information sur les modalités pratiques d'utilisation du MTX-HD
- Redéfinir de façon plus stricte les indications de l'ATU VORAXAZE® en France
- Demander au laboratoire de conduire un essai clinique randomisé évaluant l'efficacité clinique du traitement par VORAXAZE® versus prise en charge symptomatique.

[Une autre proposition du rapporteur était d'harmoniser les interactions présentes dans le thésaurus de l'ANSM avec celles présentes dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Après vérification il est apparu qu'il n'existait pas de différences entre les interactions Thésaurus et RCP, cette proposition n'est donc pas maintenue.]

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

L'enquête nationale de pharmacovigilance n'a pas identifié de surcroît majeur récent de retard à l'élimination du MTX-HD ni d'augmentation des cas liée à l'utilisation des génériques.

Cette enquête n'a pas permis de mettre en évidence de défauts de prévention de la néphrotoxicité du MTX-HD mais a confirmé une hétérogénéité des modalités pratiques de prévention et de prise en charge de cette toxicité sur le territoire national, sans qu'il soit possible de déterminer quel protocole est le plus adapté, en l'absence de recommandations nationales.

Il semblerait nécessaire de redéfinir les critères d'octroi de l'antidote VORAXAZE®, produit en ATU nominative dont la demande d'AMM centralisée n'a pas abouti en 2007, les critères actuels étant moins précis et restrictifs que ceux proposés par d'autres sources.

Conformément à ce qui avait été acté lors d'une réunion de concertation en octobre 2018 entre l'ANSM, le LYSA (Lymphoma academic research organisation), l'INCA (Institut National du cancer) et les CRPV rapporteurs, la Direction Produits s'est engagée à rédiger un point d'information et une check-list à destination des professionnels de santé afin de rappeler les modalités pratiques d'utilisation du MTX-HD, ainsi qu'à redéfinir les conditions d'accès à l'ATU VORAXAZE®.

Compte tenu des données présentées, les membres du CTPV se sont prononcés favorablement à l'unanimité pour la clôture de l'enquête nationale de pharmacovigilance.

|                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nom du dossier</b>                                                                                                                    | <b>Suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de dénosumab – Point sur les fractures vertébrales multiples à l'arrêt</b>                                                                                                                                                                   |
| Direction en charge du dossier                                                                                                           | Direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, urologie, gynécologie, pneumologie, orl, allergologie et Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles |
| CRPV en charge du dossier                                                                                                                | CRPV de REIMS                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Horaire de passage                                                                                                                       | 11h – 11h30                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Références documentaires</b>                                                                                                          | Rapport et présentation du CRPV                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de dénosumab – Point sur les fractures vertébrales multiples à l'arrêt</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nom commercial</b>             | <b>PROLIA®</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>XGEVA®</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>DCI</b>                        | Dénosumab                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Forme pharmaceutique</b>       | Solution injectable                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Classe pharmacologique</b>     | Anticorps monoclonal anti-RANK ligand                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Procédure d'enregistrement</b> | Centralisée                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Indications</b>                | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fractures.</li> <li>-Traitement de la perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif chez les hommes atteints de cancer de la prostate à risque élevé de fractures.</li> <li>-Traitement de la perte osseuse associée à un traitement systémique à long terme par glucocorticoïdes chez les patients adultes à risque élevé de fractures.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, irradiation osseuse, compression médullaire ou chirurgie osseuse) chez des patients adultes présentant une affection maligne avancée avec atteinte osseuse.</li> <li>-Traitement des adultes et des adolescents à maturité squelettique atteints de tumeurs osseuses à cellules géantes, non-résécables ou pour lesquels la résection chirurgicale est susceptible d'entraîner une morbidité sévère.</li> </ul> |
| <b>Titulaire de l'AMM</b>         | Amgen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Date d'obtention de l'AMM</b>  | 26/05/2010                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 13/07/2011                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

### **1. Introduction**

Le dénosumab est le premier inhibiteur spécifique du ligand RANK et le premier anticorps monoclonal utilisé dans l'ostéoporose. La spécialité PROLIA® fait, depuis décembre 2011, l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance et la spécialité XGEVA® depuis octobre 2013. La dernière présentation au Comité Technique de Pharmacovigilance pour ces deux spécialités date du 15 mai 2018.

### **2. Contexte**

Suite à une revue de cas marquants de fractures vertébrales multiples à l'arrêt de PROLIA®, l'ANSM a jugé nécessaire d'avoir une analyse approfondie de ce risque. Compte tenu d'une lettre aux prescripteurs émanant des autorités suisses concernant ce risque publiée le 13 juin 2018, les investigations ont été étendues à la spécialité XGEVA®.

### **3. Matériels et méthode**

Le rapport analyse les données depuis le début de la commercialisation de PROLIA® et XGEVA® jusqu'au 31/08/2018.

1/ Cas issus de la Base Française de Pharmacovigilance (BNPV) (requête selon les termes du dictionnaire MedDRA correspondant aux fractures vertébrales)

2/ Données fournies par le laboratoire Amgen comprenant :

- Les line-listings et fiches de déclaration d'effets indésirables au format CIOMS des cas de fractures vertébrales multiples à l'arrêt de dénosumab (PROLIA® et XGEVA®) rapportés en post-marketing en France et à l'international jusqu'au 29/06/2018,
- Les chiffres de vente et l'estimation de l'exposition patient jusqu'au 30/06/2018,
- L'analyse des données (antécédents des patients, observance, mise en place de traitements à l'arrêt),
- Une revue des essais cliniques et études observationnelles nationales et internationales,
- Une revue des données de la littérature.

A noter que les critères concernant les fractures vertébrales multiples à l'arrêt du traitement correspondent à au moins deux fractures vertébrales arrivant 180 jours après la dernière prise de PROLIA® ou 30 jours après la dernière prise de XGEVA®.

3/ Recherche bibliographique

#### 4. Résultats

##### a. Données concernant PROLIA® :

**Au niveau national :** 19 cas graves ont été retenus (10 cas issus de la BNPV et 9 cas provenant du laboratoire Amgen) avec 17 cas féminins, un âge moyen de 66,9 ans, 4 cas avec antécédents de fractures (inconnu dans 15 cas), un délai moyen entre la dernière dose et la première fracture vertébrale de 351,4 jours, un traitement de l'ostéoporose avant ou concomitant au traitement par PROLIA® dans 11 cas, un traitement de l'ostéoporose après l'arrêt du PROLIA® mais avant la première fracture dans 2 cas (inconnu dans 17 cas), et la reprise d'un traitement anti-ostéoporotique suite aux fractures vertébrale dans 10 cas.

**Au niveau international :** 263 cas de fractures vertébrales multiples à l'arrêt de PROLIA® ont été colligés par le laboratoire du début de la commercialisation au 29/06/2018 : Les cas concernent plus particulièrement la Suisse (90 cas 34%), les USA (35 cas 13%), l'Allemagne (31 cas 12%), l'Espagne (22 cas 8%) et la France (13 cas 5%). 79% des cas sont issus de la notification spontanée et 87% sont confirmés médicalement. 244/263 cas concernent des femmes ; l'âge moyen est de 67,3 ans ; des antécédents de fractures vertébrales sont présents dans 17% des cas (non renseignés dans 76,5%) ; le délai entre la dernière dose et la survenue des effets indésirables est de 338,6 jours en moyenne ; l'ostéoporose était traitée avant ou concomitamment au traitement par PROLIA® dans 28% des cas (inconnu dans 71,5%) ; reprise d'un traitement anti-ostéoporotique après fractures dans 22% des cas avec PROLIA® (accompagné ou non d'un autre traitement de l'ostéoporose) et 20% avec un autre traitement.

##### b. Données concernant XGEVA® :

**Au niveau national :** 1 seul cas de fractures vertébrales multiples issu de la BNPV.

**Au niveau international :** Deux cas de fractures vertébrales multiples ont été rapportés.

#### Littérature

Gonzalez-Rodriguez *et al.* (2018) de l'équipe de Lausanne, rapporte 32 observations de fractures vertébrales multiples (145 fractures) survenues chez 31 femmes et un homme entre juillet 2015 et janvier 2018. L'essentiel des autres publications (2015-2016) a été réalisé par cette équipe. **Il n'est pas précisé si cette** dernière publication de 2018 inclut ou non les cas précédemment publiés.

Plus récemment ont été publiés, 9 cas espagnols (Fernandez *et al.* 2018), 8 cas en Israël (Tripto-Shkolniket *al.* 2018), et des cas isolés en Argentine, Australie et Japon.

Les publications résumées par le laboratoire AMGEN sont principalement basées sur des « case reports ». Des publications rapportent l'utilisation d'acide zolédronique après l'arrêt du traitement par dénosumab. (Lehman *et al.* 2017 et Reid *et al.* 2017).

#### 5. Discussion

Le mécanisme d'action d'une augmentation du risque de fractures vertébrales multiples à l'arrêt du traitement par PROLIA® est actuellement inconnu.

Concernant les 250 cas internationaux, 92% des cas (230 cas) avaient été reçus après la date du 09/02/2016 correspondant à la date de gel des données de la procédure de variation de type II. Les 19 cas français sont

tous postérieurs à la date du 09/02/2016 et huit cas sont postérieurs à la date du 18/06/2018 correspondant à la date de publication par l'ANSM du point d'information sur le risque potentiel de fractures vertébrales multiples à l'arrêt de PROLIA®.

La principale problématique de cette analyse est le nombre de données non renseignées ou inconnues concernant la présence de fractures vertébrales dans l'historique des patients, la présence de traitement de l'ostéoporose avant ou de manière concomitante à PROLIA®, la densité osseuse, la prise d'un traitement de l'ostéoporose à l'arrêt de PROLIA® (58,56% non renseigné pour la prise de traitement à l'arrêt).

Contrairement aux biphosphonates, le dénosumab n'est pas incorporé spécifiquement dans le tissu osseux et est utilisé pour ses propriétés antirésorptives. La demi-vie du dénosumab est estimée à environ 30 jours. La survenue de fractures pourrait s'expliquer par l'arrêt de traitement chez les patients ostéoporotiques, en particulier ceux ayant des antécédents de fracture vertébrale.

La Société Française de Rhumatologie (SFR) recommande, compte tenu de la perte osseuse et du risque potentiel de fractures vertébrales multiples à l'arrêt du traitement par dénosumab, de mettre en place un traitement par biphosphonates pour une période de 6 à 12 mois.

## **6. Conclusion et perspectives**

Il est difficile d'établir le lien entre les fractures vertébrales multiples à l'arrêt de dénosumab du fait de l'âge des patients (moyenne > 65 ans), des antécédents médicaux (fractures, dysthyroïdie..), des traitements associés (corticoïdes, autres traitements de l'ostéoporose, ...), et surtout du manque de données. Les densités osseuses sont également rarement renseignées.

Cependant, au vu de la gravité des effets (certains cas pouvant aller jusqu'à plus de 10 fractures vertébrales), du mécanisme d'action et de la pharmacocinétique du dénosumab, le CRPV propose d'ajouter en précaution d'emploi du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) pour la spécialité PROLIA® le risque de fractures vertébrales multiples à l'arrêt du traitement par dénosumab et la nécessité d'envisager la poursuite d'un traitement anti-ostéoporotique.

Au cours des discussions, le CTPV a approuvé le renforcement du RCP en section 4.4 « Mises en Garde et précautions d'emploi » mais uniquement pour la spécialité PROLIA®- la spécialité XGEVA®- ayant trop peu de cas rapportés.

Il a été discuté du risque d'ostéonécrose de la mâchoire avec les biphosphonates et du fait que les recommandations de rhumatologie préconisent leur utilisation.

La question du rebond à l'arrêt de PROLIA® a été posée : vrai rebond ou retour à l'état antérieur ? Les données fournies pour l'enquête ne permettent pas de répondre à cette question de façon précise. Pour le rebond, il a été proposé de travailler sur sa définition pour mieux l'évaluer et de demander au CRPV de Reims de proposer une trame de recueil pour aider la documentation des cas.

Pour les biphosphonates, une discussion avec les rhumatologues et les dentistes a été suggérée pour trouver un équilibre entre bénéfique en cas de relais et risque augmenté d'ostéonécrose de la mâchoire.

Au niveau national, le CTPV a décidé de poursuivre le suivi du dénosumab en le ciblant sur les fractures lors de la prochaine présentation prévue en mai 2019. En revanche le point spécifique aux fractures vertébrales à l'arrêt de PROLIA® a été clôturé.

Au niveau européen, le rapport du prochain rapport périodique de sécurité (PSUR) du dénosumab est prévu mi-février 2019. Le CTPV a décidé de communiquer au rapporteur suédois les résultats de cette enquête. Pour cela, le rapport sera retravaillé de façon plus synthétique et traduit en anglais.

Le CRPV se mettra en rapport avec les évaluateurs de l'ANSM pour la rédaction du commentaire européen et pour la mise en œuvre de la traduction.

|                                                                                    |                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nom du dossier</b>                                                              | <b>Enquête nationale de pharmacovigilance des spécialités à base de clobétasol</b>                                                                            |
| Direction en charge du dossier                                                     | Direction des vaccins, des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastro-entérologie, en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares |
| CRPV en charge du dossier                                                          | CRPV de Lille                                                                                                                                                 |
| Horaire de passage                                                                 | <b>14h30 – 15h</b>                                                                                                                                            |
| <b>Références documentaires</b>                                                    | Rapport et présentation du CRPV                                                                                                                               |
| <b>Enquête nationale de pharmacovigilance des spécialités à base de clobétasol</b> |                                                                                                                                                               |

|                                                                                                                       | PRINCEPS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | GENERIQUE                                                    | PRINCEPS                                                                                                                                             | PRINCEPS                                                                                                                                                                              | PRINCEPS                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Nom commercial                                                                                                        | DERMOVAL crème*                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | CLARELUX crème*                                              | DERMOVAL gel*                                                                                                                                        | CLARELUX mousse*                                                                                                                                                                      | CLOBEX shampoing*                                                          |
| DCI                                                                                                                   | Propionate de clobétasol                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                              |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                       |                                                                            |
| Excipient(s) à effet notable                                                                                          | Propylène glycol, alcool cétostéarylique, chlorocrésol                                                                                                                                                                                                                                                                      | Propylène glycol, alcool cétostéarylique,                    | -                                                                                                                                                    | Propylène glycol, alcool cétostéarylique                                                                                                                                              | -                                                                          |
| Forme pharmaceutique et dosage                                                                                        | Crème 0,05 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Crème 0,05 %                                                 | Gel                                                                                                                                                  | Mousse                                                                                                                                                                                | Shampoing                                                                  |
| Présentation                                                                                                          | Tube de 10 g                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Tube de 10 g                                                 | Flacon de 20 ml                                                                                                                                      | Flacon pressurisé de 100 g                                                                                                                                                            | Flacon de 125 mL                                                           |
| Classe pharmacologique                                                                                                | Corticoïdes d'activité très forte (groupe IV)                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                              |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                       |                                                                            |
| Indication(s)                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Plaques limitées et résistantes de psoriasis, de lupus érythémateux discoïde, de lichens ;</li> <li>- Cicatrices hypertrophiques ;</li> <li>- Lésions cortico-sensibles non-infectées, ayant résisté à un corticoïde de la catégorie inférieure et limitées en surface.</li> </ul> |                                                              | Dermatoses inflammatoires cortico-sensibles du cuir chevelu, plus particulièrement : psoriasis du cuir chevelu, dermite séborrhéique du cuir chevelu | Traitement de courte durée des dermatoses du cuir chevelu sensibles aux corticoïdes, telles que le psoriasis, ne répondant pas de manière satisfaisante à des corticoïdes moins forts | Traitement topique du psoriasis modéré du cuir chevelu chez l'adulte       |
| Condition de prescription et de délivrance (France)                                                                   | Liste I                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                              |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                       |                                                                            |
| Procédure d'enregistrement                                                                                            | Procédure nationale                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                              |                                                                                                                                                      | RM                                                                                                                                                                                    |                                                                            |
| PSUR : EURD list, <sup>1</sup> (O/N)<br>Si oui :<br>- pays rapporteur<br>- prochaine DLP<br>- fréquence de soumission | PSUSA/00000799/<br>202002<br>- BE<br>- 28/02/2020<br>- 5 ans                                                                                                                                                                                                                                                                | PSUSA/00000799/<br>202002<br>- BE<br>- 28/02/2020<br>- 5 ans | PSUSA/00000799/<br>202002<br>- BE<br>- 28/02/2020<br>- 5 ans                                                                                         | PSUSA/00000799/<br>202002<br>- BE<br>- 28/02/2020<br>- 5 ans                                                                                                                          | PSUSA/00000799/<br>9/<br>202002<br>- BE<br>- 28/02/<br>2020<br>- 5 ans     |
| Titulaire d'AMM / Exploitant                                                                                          | GSK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | PIERRE FABRE                                                 | GSK                                                                                                                                                  | PIERRE FABRE                                                                                                                                                                          | GALDERMA                                                                   |
| Date d'obtention de l'AMM                                                                                             | 13/09/1995                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 01/06/2010                                                   | 10/11/1982                                                                                                                                           | 17/04/2012                                                                                                                                                                            | 08/06/2007                                                                 |
| Date de commercialisation en France                                                                                   | 30/10/2001                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 13/09/2011                                                   | 19/05/1984                                                                                                                                           | 27/03/2013                                                                                                                                                                            | 09/12/2008                                                                 |
| Pays en Europe commercialisant la (les) spécialité(s)                                                                 | FR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | FR                                                           | FR                                                                                                                                                   | AT, BE, ES, GR, LU, NL, PT, GB, FR, CZ, DE, SK, PL                                                                                                                                    | FI, LU, CY, DK, GR, IS, BE, AT, FR, ES, FI, DE, CZ, HU, NO, NL, SE, SK, PL |
| SMR/ASMR                                                                                                              | SMR important<br>ASMR V                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | SMR insuffisant                                              | SMR important                                                                                                                                        | SMR important<br>ASMR V                                                                                                                                                               | SMR important<br>ASMR V                                                    |

## **1. Introduction**

Le propionate de clobétasol est un corticoïde topique d'activité très forte (classe IV). Comme tous les corticoïdes, il possède des propriétés anti-inflammatoires, antiprurigineuses et vasoconstrictrices. Il est commercialisé sous forme de gel, de crème ou de shampoing dans les indications suivantes (variables selon les formes) : psoriasis, lupus érythémateux discoïde, lichen, cicatrices hypertrophiques, dermite séborrhéique, lésions cortico-sensibles, non infectées, ayant résisté à un corticoïde de la catégorie inférieure et limitées en surface.

Le CRPV de Lille a présenté, au comité technique de pharmacovigilance du 17/12/2017, un cas marquant de fasciite nécrosante d'issue fatale chez un patient de 79 ans ayant reçu du clobétasol topique à raison de 30g/jour pendant 1 semaine, puis 20g 1 jour sur 2 pendant 15 jours pour une pemphigoïde bulleuse.

Les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) des spécialités à base de clobétasol sous forme gel, crème ou shampoing ne mentionnent pas ce risque mais précisent le risque d'infections dans la rubrique 4.4 « Mises en garde et précautions d'emploi » et en 4.8 « Effets indésirables », effet bien connu avec les corticoïdes, y compris par voie cutanée.

Les objectifs de cette enquête étaient i/ d'analyser les cas de fasciite nécrosante survenus sous clobétasol à partir des données de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), des laboratoires et de la littérature et ii/ d'analyser les autres cas graves systémiques sous clobétasol, à partir des mêmes sources.

## **2. Matériels et méthode**

Pour la recherche dans la BNPV, une requête des cas graves a été effectuée (critères d'inclusion : date de saisie de la V0 jusqu'au 30/06/2018, codés en « suspect » ou « interaction », cas « graves », clobétasol en substance). Chaque cas a été analysé en fonction du diagnostic principal, qui a été attribué à une classe-organe du dictionnaire MedDRA(SOC) principal pour la présentation des résultats. Une détection automatisée (DAS) a également été réalisée dans la BNPV avec la substance clobétasol. Les cas graves et une revue de la littérature ont été demandés à GSK, GALDERMA et PIERRE FABRE. Une revue de la littérature a été effectuée avec les bases de recherche PubMed et Google Scholar en utilisant les termes « Necrotizing fasciitis » and « clobetasol » et « Fasciite nécrosante » et « clobétasol ». Pour les effets systémiques, la revue de la littérature s'est basée sur la revue faite par les laboratoires.

## **3. Résultats/discussion**

Au total, douze cas de fasciite nécrosante étaient identifiés (3 cas BNPV, 1 cas laboratoire et 8 cas littérature). La fasciite nécrosante était observée dans la majorité des cas après l'utilisation de doses quotidiennes d'au moins 30g, le plus souvent pendant plus d'une semaine. L'indication était la pemphigoïde bulleuse dans 8 cas, une éruption bulleuse dans 2 cas et un psoriasis dans un cas. L'évolution a été fatale dans 8 cas (7 dans l'indication pemphigoïde et 1 dans l'indication psoriasis). Dans tous ces cas, on retrouve des facteurs de risque, identifiés comme facteurs favorisant la survenue d'une fasciite nécrosante (âge, diabète, pathologies cardiovasculaires ou pulmonaires, traitements immunosuppresseurs ou corticoïde per os associés).

Concernant les cas d'effets indésirables systémiques (hors fasciites nécrosantes), 41 cas issus de la BNPV étaient retenus et 118 issus des cas laboratoires. Pour plus de la moitié des cas, il s'agissait d'effets indésirables d'ordre endocrinien (syndromes de Cushing, insuffisance cortico surrénalienne), de troubles du métabolisme glucidique (diabète de novo ou aggravation d'un diabète préexistant), d'infections, d'atteintes oculaires (cataractes, glaucomes). Dans 16% des cas (toute source et tout effet indésirable confondu), le patient était exposé à un autre corticoïde (local ou systémique). Les délais de survenue étaient peu souvent précisés mais semblaient plus

courts pour les infections. Sur les 16 cas où l'indication était la pemphigoïde bulleuse, les doses journalières étaient systématiquement égales ou supérieures à 10 g par jour.

#### 4. Conclusion et perspectives

Des effets indésirables systémiques, dont des fasciites nécrosantes sont possibles avec le clobétasol administré par voie topique. Ces effets sont probablement majorés par des facteurs favorisants : comorbidités des patients, traitements immunosuppresseurs (par voie systémique) et par la pathologie traitée. Le contexte de prescription dans le cadre de la pemphigoïde bulleuse apparaît particulièrement à risque.

Le signal de fasciites nécrosantes est connu et mentionné dans le dernier rapport périodique de sécurité (PSUR) (2015). Le prochain PSUR est en 2020. La décision a été prise, lors du Comité Technique de Pharmacovigilance, de remettre de rapport d'enquête au rapporteur européen (Belgique) pour lui signaler, avant le PSUR de 2020, que ce signal est suivi et la France dispose d'éléments pour le compléter.

Nous attendons ensuite les conclusions du PRAC rapporteur sur les éléments que nous lui aurons transmis. L'avis du CTPV a été rendu à l'unanimité.

| Nom du dossier                                                                                                                                                                                                                      | Tour de table des cas marquants |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Direction en charge du dossier                                                                                                                                                                                                      | Direction de la surveillance    |
| Synthèse des avis émis par le comité technique de pharmacovigilance                                                                                                                                                                 |                                 |
| Une enquête de pharmacovigilance sera ouverte afin de caractériser les effets indésirables psychiatriques, en particulier à caractère maniaque et impulsif ainsi que le risque de mésusage avec la spécialité OTEZLA® (aprémilast). |                                 |