

Compte rendu de séance

CT012018081
 Direction de la Surveillance
 M. Patrick Maison

Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT01201808

Séance du mardi 13 novembre 2018 de 09h45 à 12h00 en salle 1

Certains participants étaient présents en téléconférence (TC)

Nom des participants	CRPV	Présent	Absent /excusé
Kamel MASMOUDI	Amiens	X (TC)	
Laurence LAGARCE	Angers	X (TC)	
Siamak DAVANI	Besançon	X (TC)	
Antoine PARIENTE	Bordeaux	X (TC)	
Corinne GUIHARD	Brest	X (TC)	
Sophie FEDRIZZI	Caen	X (TC)	
Marie ZENUT	Clermont-Ferrand	X (TC)	
Aurélie GRANDVUILLEMIN	Dijon /Suppléante de la présidente	X (TC)	
Marion LEPELLEY	Grenoble	X (TC)	
Sophie GAUTIER	Lille	X (TC)	
Marie-Laure LAROCHE	Limoges	X (TC)	
Thierry VIAL	Lyon	X (TC)	
Anne DEFAULT	Marseille	X (TC)	
Véronique PINZANI	Montpellier	X (TC)	
Lucie JAVOT	Nancy	X (TC)	
Gwenaëlle VEYRAC	Nantes	X	
Milou-Daniel DRICI	Nice	X	

Nom des participants	CRPV	Présent	Absent /excusé
Agnès LILLO LE LOUET	Paris HEGP		X
Laure THOMAS	Paris Henri Mondor	X (TC)	
Thomas SCHIESTEL	Paris Fernand Widal	X (TC)	
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Paris Pitié Salpêtrière	X (TC)	
Joëlle MICHOT	Paris Saint-Antoine	X (TC)	
Laurent CHOUCHANA	Paris Cochin - Port Royal	X (TC)	
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Poitiers /Présidente du CTPV	X	
Brahim AZZOUZ	Reims	X (TC)	
Sylvie PICARD	Rennes	X (TC)	
Nathalie GUILLEMANT-MASSY	Rouen	X (TC)	
Florelle BELLET	Saint Etienne	X (TC)	
Aude LAMBERT	Strasbourg	X (TC)	
François MONTASTRUC	Toulouse	X (TC)	
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Tours	X (TC)	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
Pôle Pilotage			
Anne-Charlotte SAILLY	Chef de pôle	X	
Baptiste JACQUOT	Evaluateur	X	
Emilie ALLIEZ	Evaluateur	X	
Christine LAGUIDE	Attaché pilotage des réseaux	X	
Pôle Sécurisation			
Véronique TONNAY	Evaluateur	X	
Pôle Gestion du signal			
Mehdi BENKEBIL	Chef de Pôle	X	
Irène BIDAULT	Evaluateur	X	
Souraya MOHAMED-SOULE	Evaluateur	X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, TRANSPLANTATION, NEPHROLOGIE, Des PRODUITS DE THERAPIE CELLULAIRE, TISSUS ET PRODUITS SANGUINS LABILES			
Pôle des produits en hématologie, transplantation, néphrologie et médicament dérivés du sang			
Peggy CHOCARNE	Chef de Pôle	X	
Violaine VERMILLARD	Evaluateur	X	

Nom du dossier	Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité IMBRUVICA® (ibrutinib)
Direction en charge du dossier	Direction ONCOH – DP1
CRPV en charge du dossier	CRPV de Poitiers
Horaire de passage	10h

Références documentaires

Rapport et présentation du CRPV de Poitiers

Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité IMBRUVICA® (ibrutinib)

1. Introduction

Nom commercial	IMBRUVICA®
DCI	ibrutinib
Forme pharmaceutique	Gélule de 140mg
Classe pharmacologique	Antinéoplasique, inhibiteur de protéines kinases ; ATC L01XE27
Indications	<ul style="list-style-type: none"> • IMBRUVICA, en monothérapie, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire. • IMBRUVICA, en monothérapie, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités. • IMBRUVICA, en monothérapie ou en association à la bendamustine et au rituximab (BR), est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur. • IMBRUVICA, en monothérapie, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström (MW) ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou comme traitement de première intention chez les patients pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée.
Condition de prescription et de délivrance	<ul style="list-style-type: none"> • Liste I • Médicament soumis à prescription hospitalière. • Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang. • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Procédure d'enregistrement	Procédure centralisée ; Rapporteur CHMP : SE ; Co-Rapporteur CHMP : DK Rapporteur PRAC PSUR : UK
Date d'obtention de l'AMM	21/10/2014
Date de commercialisation en France	21/11/2014
Titulaire de l'AMM	Janssen-Cilag

L'ibrutinib, 1^{er} inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton, a été mis à disposition dès décembre 2013 dans le cadre de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC) en rechute et le lymphome du manteau en rechute puis commercialisé sous la spécialité IMBRUVICA® à partir de novembre 2014 avec une extension des indications à la LLC en 1^{ère} ligne et à la maladie de Waldenström.

2. Contexte

Devant l'émergence d'effets indésirables cardiaques, neurologiques et de cancers secondaires sous IMBRUVICA®, l'ANSM a ouvert le 31/10/2016 un suivi national de pharmacovigilance confié au Centre Régional de Pharmacovigilance de Poitiers, rapporteur de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). Ce deuxième rapport fait le bilan des effets indésirables (EI) notifiés en France entre le 01/04/2017 et le 31/08/2018.

3. Matériels et méthode

Les données de pharmacovigilance évaluées sont issues de l'analyse de l'ensemble des cas français graves et non graves notifiés au laboratoire et aux CRPV entre le 01/04/2017 et le 31/08/2018, des données issues des rapports périodiques de sécurité du laboratoire (PSUR) n°5 et 6 (couvrant la période du 13/11/2016 au 12/11/2017) et du dernier Plan de Gestion des Risques (version 9.0). Une revue de la littérature a été réalisée en parallèle.

4. Résultats

Données de la notification spontanée en France

Au total, 361 cas (dont 228 cas graves, 63,2%) ont été analysés soit un total de 667 EI. Le taux de notification des cas graves est en baisse en comparaison au précédent suivi. Vingt-quatre décès (6,6%) ont été rapportés sur la période. L'âge médian des patients était de 75 ans [28-93]. La majorité était traitée pour une LLC (46,0%). La répartition des EI par classe organe du dictionnaire MedDRA (SOC) est globalement similaire à celle du 1^{er} suivi. Au cours de ce suivi, plusieurs EI ont été mis en évidence :

- En sus du profil de toxicité cardiaque habituellement décrit sous ibrutinib, 7 cas inattendus d'atteintes péricardiques (dont 2 cas compliqués d'une tamponnade cardiaque) ont été notifiés sur la période. Il est difficile de conclure quant à une péricardite virale de l'immunodéprimé, une péricardite néoplasique ou une péricardite en lien avec une toxicité directe de l'ibrutinib.
- Neuf cas d'infections fongiques invasives (IFI) ont été rapportés sur la période. Récemment confirmé dans une série de cas (Ghez et al, 2018), le risque d'IFI sous ibrutinib est majoritairement représenté par des aspergilloses invasives avec une fréquence inhabituelle d'atteintes cérébrales (40,0%).
- Dix-huit cas de cancers (hors carcinomes basocellulaires) ont été également rapportés. Le risque de cancer secondaire a été soumis au rapporteur européen en novembre 2017, aucune action n'a été jugée nécessaire au vu des données disponibles.
- Parmi les effets oculaires, un cas d'uvéïte postérieure avec œdème maculaire d'évolution favorable à l'arrêt de l'ibrutinib est rapporté. Il est à rapprocher d'un cas d'œdème maculaire rapporté au cours du 1^{er} suivi d'évolution favorable à l'arrêt de l'ibrutinib.
- Un cas de rupture splénique avec hémopéritoine à J4 de l'arrêt de l'ibrutinib est rapporté. Il peut être mis en parallèle avec 2 publications récentes décrivant une rupture splénique à J5 de l'arrêt de l'ibrutinib pour une chirurgie programmée (Dutton et al, 2017 ; Porpaczy et al, 2018).

- Ce suivi est marqué par un nouveau cas de neuropathie périphérique confirmée. Au total, 9 cas français de neuropathie périphérique ont été notifiés depuis l'AMM. Ce risque est en cours d'ajout à la section 4.8 du RCP.

5. Conclusions et propositions du CRPV Rapporteur

Au cours de ce 2^{ème} suivi de pharmacovigilance couvrant la période du 01/04/2017 au 31/08/2018, certains signaux identifiés précédemment ont été confirmés (insuffisance cardiaque, neuropathie périphérique). En sus du profil de toxicité cardiaque déjà décrit, ce suivi est marqué par 7 cas inattendus d'atteintes péricardiques. La survenue de deux cas d'œdème maculaire d'évolution favorable à l'arrêt de l'ibrutinib depuis l'ouverture de ce suivi pose question. Décrit à la fois dans la littérature et au sein de la notification spontanée, le risque de rupture splénique dans les suites directes de l'arrêt de l'ibrutinib mérite d'être mentionné dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

A l'issue de ce suivi, le CRPV rapporteur propose l'ensemble des mesures suivantes :

- Ajout de recommandations plus précises concernant la conduite à tenir en cas de chirurgie, inspirées de la mention précédente de l'ATU ;
- Ajout du risque de rupture splénique dans les suites directes de l'arrêt de l'ibrutinib aux sections 4.4 « Mises en garde et précautions d'emploi » et 4.8 « Effets indésirables » du RCP ;
- Revue cumulative des cas de péricardites à partir de la base Eudravigilance afin de mieux caractériser ce risque et de proposer l'ajout d'une mention au RCP ;
- Revue des cas d'uvéïte et d'œdème maculaire issus d'Eudravigilance pour un éventuel ajout au RCP ;
- Suivi attentif de l'utilisation hors AMM de l'ibrutinib et des cas de : insuffisance cardiaque sans troubles du rythme associés, troubles ventriculaires et troubles de la conduction, toxidermie sévère, IFI, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, ulcères gastroduodénaux, anémie hémolytique auto-immune, syndrome d'activation macrophagique, cancers secondaires, pneumonies organisées, atteintes pleurales, dissection artérielle, vascularite, névrites optiques, EI psychiatriques.

Au vu des risques identifiés, le CRPV rapporteur propose la poursuite du suivi de la spécialité IMBRUVICA®.

6. Discussion du Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV)

La discussion a principalement porté sur le risque de rupture splénique. Il a été précisé que le délai de survenue de la rupture splénique était de 4 à 5 jours après l'arrêt de l'ibrutinib dans l'ensemble des cas décrits (littérature et notification spontanée). Concernant le mécanisme d'action, les auteurs des cas publiés font l'hypothèse d'un afflux massif de lymphocytes au niveau de la rate induit par l'arrêt de l'ibrutinib. Il a été souligné que cet effet n'est pas décrit avec d'autres inhibiteurs de tyrosine kinase. Il conviendrait de préciser si certains patients sont plus à risque. La proposition d'arrêter progressivement l'ibrutinib a été évoquée. L'avis d'un expert hématologue sur la question semble pertinent. Afin de consolider la position de la France au niveau européen, la Direction Produit a proposé une analyse des cas de rupture splénique issus d'Eudravigilance.

Le CTPV rejoint l'avis du rapporteur concernant la demande de revue des cas d'atteintes péricardiques ainsi que ceux d'uvéïtes et d'œdèmes maculaires.

La Direction Produit a souligné la difficulté de faire remonter au niveau européen sur la base des données disponibles la demande de recommandations plus précises concernant la conduite à tenir en cas de chirurgie, la mention suivante étant déjà présente dans le RCP « *IMBRUVICA® doit être interrompu au moins 3 à 7 jours avant et après une chirurgie, selon le type de chirurgie et le risque de saignement.* ».

7. Conclusion du Comité Technique de Pharmacovigilance et perspectives

Sur la base des données présentées, le CTPV a conclu à la nécessité :

- D'investiguer le risque de rupture splénique dans le but de préciser ce risque dans le RCP. Dans cette perspective, l'avis d'un expert hématologue est souhaité. Une revue des cas d'Eudravigilance sera réalisée en parallèle afin de consolider la position de la France au niveau européen.
- D'une demande de revue cumulative des cas d'atteintes péricardiques ainsi que ceux d'uvéites et d'œdèmes maculaires pour un éventuel ajout au RCP.

Ces demandes seront transmises au niveau européen par la Direction Produit dans le cadre de l'évaluation du prochain PSUR (dépôt prévisionnel Q1 2019).

Les membres du CTPV se sont prononcés pour la poursuite en l'état du suivi national de pharmacovigilance de la spécialité IMBRUVICA®. Le prochain bilan sera présenté dans un an.

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

Nom du dossier	Tour de table des cas marquants
Direction en charge du dossier	Direction de la surveillance