

CT012017053  
11/05/2017  
Direction de la Surveillance  
Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance  
Dr. Patrick Maison

## Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012017053

Séance du mardi 9 Mai de 09h30 à 18h00 en salles 1 & 2

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Kamel MASMOUDI	Membre	X	
Pascale LAINE-CESSAC	Membre	X	
Siamak DAVANI	Membre		X
Mélanie MOLTENIS	Suppléante	X	
Antoine PARIENTE	Membre	X	
Dominique KOWALSKI	Membre	X	
Antoine COQUEREL	Membre		X
Sophie FEDRIZZI	Suppléante	X	
Marie ZENUT	Membre	X	
Anne DAUTRICHE	Membre		X
Aurélie GRANDVUILLEMIN	Membre/Suppléante de la présidente	X	
Michel MALLARET	Membre		X
Marion LEPELLEY	Suppléante	X	
Régis BORDET	Membre		X
Sophie GAUTIER	Suppléante	X	
Marie-Laure LAROCHE	Membre	X	
Thierry VIAL	Membre		X
Aurore GOURAUD	Suppléante	X	
Joëlle MICALLEF	Membre		X
Franck ROUBY	Suppléant	X	
Dominique HILLAIRE-BUYS	Membre		X
Véronique PINZANI	Suppléante	X	
Pierre GILLET	Membre		X
Nadine PETITPAIN	Suppléante	X	
Pascale JOLLIET	Membre		X
Gwenaëlle VEYRAC	Suppléante	X	
Milou-Daniel DRICI	Membre		X
Fanny ROCHER	Suppléante	X	
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre/Présidente du CTPV	X	
Thierry TRENQUE	Membre		X
Brahim AZZOUZ	Suppléant	X	
Éric BELLISSANT	Membre		X
Elisabeth POLARD	Suppléante	X	
Nathalie GUILLEMANT-MASSY	Membre	X	
Marie Noëlle BEYENS	Membre	X	
Martine TEBACHER-ALT	Membre	X	
Jean-Louis MONTASTRUC	Membre		X

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Florence MOULIS	Suppléante	X	
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	X	
Hervé LE LOUET	Membre		X
Agnès LILLO LE LOUET	Membre		X
Virginie FULDA	Suppléante	X	
Pirayeh DUFOUR-LAMARTINIE	Membre	X	
Sixtine GINISTY	Suppléante	X	
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Membre	X	
Michel BIOUR	Membre	X(apm)	
Joëlle MICHOT	Suppléante	X(matin)	
Jean-Marc TRELUYER	Membre		X

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
<b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>			
Patrick MAISON	Directeur	X	
Marie-Laure VEYRIES	Référent Information scientifique	X	
<b>Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance</b>			
Claire FERARD	Chef de Pôle	X	
Christelle DESITTER	Coordonnateur des réseaux de vigilance	X	
Emilie VITTAZ	Coordonnateur des réseaux de vigilance	X	
Christine LAGUIDE	Attaché pilotage réseaux	X	
Béatrice POROKHOV	Evaluateur	X	
Anne TAILLANDIER	Stagiaire	X	
<b>Pôle Plateforme de réception et d'orientation des signaux</b>			
Irène BIDAULT	Evaluateur	X	
Sylvie LEREBOURS	Evaluateur	X	
Julia PORTEBOIS	Evaluateur	X	
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, TRANSPLANTATION, NEPHROLOGIE, Des PRODUITS DE THERAPIE CELLULAIRE, TISSUS ET PRODUITS SANGUINS LABILES</b>			
<b>Produits en Hématologie, Transplantation, Néphrologie, MDS</b>			
Marc MARTIN	Chef d'équipe Produits	X	
Marie GADEYNE	Evaluateur	X	
Céline CHARTIER	Evaluateur	X	
Sara FRANCO	Evaluateur	X	
Véronique TONNAY	Evaluateur	X	
<b>Produits en Oncologie Solide</b>			
Emilie BRETON	Evaluateur	X	
Brieuc LE PORT	Stagiaire	X	
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE</b>			
Jean-Michel RACE	Directeur	X	
<b>Produits Cardiovasculaire, Thrombose, Métabolisme, Rhumatologie, Stomatologie</b>			
Gwennaëlle EVEN	Evaluateur	X	
Françoise GOEBEL	Evaluateur	X	
Alice ARIBAUD	Evaluateur	X	
<b>Produits en Endocrinologie, Gynécologie, Urologie, CRL, Pneumologie, Allergologie</b>			
Isabelle YOLDJIAN	Chef d'équipe Produits	X	
Pauline DAYANI	Evaluateur	X	
Aude LE MONNIER	Evaluateur	X	
Sylvain PERRIOT	Evaluateur	X	
Solène VILLANOVA	Evaluateur	X	
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS</b>			
<b>Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie</b>			
Catherine DEGUINES	Chef d'équipe Produits	X	
Laura ANDREOLI	Evaluateur	X	
Carine CONDY	Evaluateur	X	
<b>Produits Antalgie, Anti –Inflammatoire non stéroïdiens, Ophtalmologie et médicaments de l'addiction au tabac</b>			
Sylvain GUEHO	Chef d'équipe Produits	X	
Souad FAIDI	Evaluateur	X	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES</b>			
Caroline SEMAILLE	Directeur	X	
<b>Produits en Virologie et Thérapie</b>			
Sophie CHOULIKA	Evaluateur	X	
<b>Produits en Dermatologie, hépato-gastroentérologie et Maladies métaboliques rares</b>			
Dina SANCTUSSY	Evaluateur	X	
Alexandre STOHR	Evaluateur	X	
Violaine VERMILLARD	Evaluateur	X	
<b>Produits Vaccins, Antifongiques et Antiparasitaire</b>			
Isabelle PARENT	Chef d'équipe Produits	X	

Aucune situation de conflit d'intérêt n'a été déclarée ou retenue au cours de la séance du comité technique de pharmacovigilance du 09 mai 2017.

Sujets abordés	Avis EU nécessaire avant publication
<p><b><u>1. Introduction</u></b> Adoption du CR du 28 mars 2017</p>	Pour adoption
<p><b><u>2. Dossiers Produits – Substances (National)</u></b></p> <p>2.1 Suivi national de pharmacovigilance de Revlimid (lenalidomide)</p> <p>2.2 Dispositif nutrivigilance et présentation des résultats sur les risques endocriniens et métaboliques relatifs à l'apport au cours de la grossesse de vitamine D et d'iode par des compléments alimentaires impliqués dans des cas de Nutrivigilance</p> <p><b><u>3. Tour de Table &amp; questions diverses</u></b></p>	<p>Pour avis</p> <p>Pour info</p> <p>Non</p>

## Déroutement de la séance

<b>Nom du dossier</b>	<b>Suivi national de pharmacovigilance de Revlimid® (lenalidomide)</b>
Direction en charge du dossier	Direction ONCOH
CRPV en charge du dossier	CRPV de Nice
<b>Suivi national de pharmacovigilance de Revlimid (lenalidomide)</b>	
Rapports du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV de Nice)	
<b>1- Introduction</b>	
<b>Nom commercial</b>	Revlimid®
<b>Voie d'administration</b>	Voie orale
<b>DCI</b>	Lenalidomide
<b>Dosage(s)</b>	Gélule, 2.5mg, 5mg, 7.5mg, 10mg, 15mg, 20mg, 25mg
<b>Classe pharmacologique</b>	immunosuppresseur, autres immunosuppresseurs (code ATC : L04AX04).
<b>Indication(s)</b>	<p><u>Myélome multiple</u>                      Revlimid® est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes ayant reçu une autogreffe de cellules souches.                      Revlimid® est indiqué en association, pour le traitement du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes non éligibles à une greffe.                      Revlimid® est indiqué, en association avec la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur.</p> <p><u>Syndromes myélodysplasiques</u>                      Revlimid® est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes présentant une anémie avec dépendance transfusionnelle due à un syndrome myélodysplasique à risque faible ou intermédiaire 1 associé à une anomalie cytogénétique de type délétion 5q isolée, lorsque les autres options thérapeutiques sont insuffisantes ou inappropriées.</p> <p><u>Lymphome à cellules du manteau</u>                      Revlimid® est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes présentant un lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire (voir rubriques 4.4 et 5.1).</p>
<b>Condition de prescription et de délivrance (France)</b>	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang Délivrance hospitalière Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Plan de Prévention Grossesse
<b>Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)</b>	AMM européenne, procédure centralisée (rapporteur : France, co-rapporteur : Suède) (PRAC Rapporteur : France)
<b>Titulaire d'AMM / Exploitant</b>	Celgene Europe Limited
<b>Date d'obtention de l'AMM (Europe)</b>	14/06/2007
<b>Date de commercialisation en France</b>	17/09/2007

Revlimid® est un immunosuppresseur qui a des propriétés anti-néoplasiques, antiangiogènes, pro-érythropoïétiques, et immunomodulatrices et est commercialisé en France depuis le 17 septembre 2007.

Il est indiqué dans le traitement du myélome multiple, le syndrome myélodysplasique et le lymphome du manteau.

Revlimid® est soumis à un plan de gestion des risques (PGR) européen qui comprend notamment un programme de prévention des grossesses (PPG) incluant une information sur le caractère tératogène de la molécule et des mesures de minimisation du risque visant à éviter toute grossesse.

En France, un suivi national de pharmacovigilance est instauré depuis sa commercialisation. Cette synthèse présente les données de pharmacovigilance concernant le lénalidomide sur la période d'avril 2010 (date de dernière présentation en CTPV) à janvier 2017.

## 2- Méthode

Les données de pharmacovigilance évaluées sont issues d'une analyse de la littérature, des données de l'évaluation du dernier rapport périodique de sécurité (PSUR) et du PGR, des notifications enregistrées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) et des cas marquants, des notifications transmises par le Laboratoire Celgene (graves et non graves) entre le 01/04/2010 et le 31/01/2017. Les notifications « doublons » entre les cas des CRPV et ceux du laboratoire ont été recherchées et retirées de l'évaluation.

## 3- Résultats et Discussion

Le nombre total de cas rapportés sur la période est de 4 281 (dont 2 297 graves) totalisant plus de 15 000 effets indésirables. La moyenne d'âge des patients concernés était de 69 ans et une grande majorité était traitée pour un myélome multiple (MM). Deux cent neuf cas de décès sont retrouvés.

Le profil d'effets indésirables de Revlimid® qui ressort des données évaluées dans ce suivi national est globalement superposable aux informations déjà connues avec, pour l'essentiel :

- 765 cas de cancers secondaires, essentiellement des hémopathies malignes. Bien que le lien de causalité entre ces cancers et le lénalidomide reste difficile à apprécier dans le suivi national, ce risque est à présent bien identifié et largement décrit dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et le PGR
- Une toxicité hématologique dose dépendante et dose cumulée dépendante, bien connue et décrite également, qui entraîne un risque d'infections parfois sévères également attendu. Les réactivations d'hépatites virales et de VZV / HBV ont été identifiées plus récemment. Des cas d'hyperéosinophilies compatibles avec la responsabilité du lénalidomide sont retrouvés.
- Une toxicité neurologique, également bien décrite est rapportés, se manifestant par des neuropathies périphériques. Elles sont également dose dépendantes et dose cumulée dépendantes. La pathologie sous-jacente et la succession / association à des traitements neurotoxiques doit être prise en compte.
- Une toxicité cardiovasculaire avec de nombreux cas d'événements thromboemboliques artériels et veineux. Ces toxicités sont également bien rapportées et décrites. Il s'agit d'un effet de classe. Il est recommandé d'évaluer le risque et d'envisager un traitement thromboprophylactique pour les patients.
- Plusieurs cas de réactions immunoallergiques sont rapportés mais pas de cas fatal. Il existe un risque de réaction croisée avec les autres « imids », qui se retrouve dans certaines observations du suivi national (avec thalidomide).
- Quinze cas de DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) sont identifiés ; ce signal est également identifié dans le dernier PSUR (en cours d'analyse), impliquant également la mise à jour du RCP le cas échéant. Quatorze cas de Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée (PEAG) ont également été identifiés. Six cas de rejets de greffe sont également identifiés.
- Plusieurs cas d'insuffisances rénales sont identifiés mais ce risque est bien décrit. Deux cas de néphropathies interstitielles sont retrouvés, à surveiller au niveau européen.
- L'ensemble des autres classes organes évaluées ne retrouve pas de signal dans ce suivi national.

- Pas de cas de grossesse rapporté dans le suivi national mais 12 cas au niveau mondial, dont 2 enfants nés sans anomalie (les autres grossesses ont été interrompues).
- Enfin, de nombreuses utilisations hors AMM sont retrouvées mais qui ne génèrent pas de signal de pharmacovigilance particulier. Ces utilisations non validées sont toutefois surveillées de près.

#### **4- – Conclusions et propositions du rapporteur**

Revlimid® est commercialisé depuis 10 ans ; son profil de tolérance est bien connu et les risques majeurs inclus dans le RCP. L'analyse de l'ensemble des effets indésirables par classe organe sur la période étudiée correspond au profil de tolérance déjà connu pour le lenalidomide, et n'a pas mis en évidence de nouveau signal de pharmacovigilance. Plusieurs cas d'hyperéosinophilie sont identifiés, possiblement en relation avec le traitement. Des cas de PEAG sont également relevés ; il est proposé de vérifier les données mondiales du dernier PSUR en cours d'évaluation et éventuellement de proposer l'ajout d'une information dans le RCP. Il n'y a pas eu de cas de grossesse avec malformation rapportée dans le suivi national. Enfin, des utilisations hors AMM sont retrouvées. Cette spécialité continue d'être suivie et surveillée au niveau européen (la France étant le pays rapporteur).

A l'issue de l'ensemble de ces informations, il est proposé de clôturer le suivi national de pharmacovigilance de Revlimid®.

#### **5- – Discussion du Comité technique de pharmacovigilance**

Suite à la présentation des résultats du suivi national de pharmacovigilance de lenalidomide par le CRPV, le CTPV a confirmé la proposition du CRPV rapporteur visant à clôturer ce suivi national de pharmacovigilance, au vu de l'absence de nouveau signal de pharmacovigilance suite à ce 2<sup>ème</sup> passage en CTPV.

La discussion a également porté sur les propositions de la Direction Produit concernant les risques et signaux suivants :

- Risque infectieux et hypersensibilité: le suivi renforcé est maintenu dans les PSURs avec discussion des risques importants identifiés du PGR,
- Exposition grossesse: suivi renforcé et prévention dans le cadre du plan de gestion des risques,
- Toxicité cutanée: risque important identifié de « réaction cutanée » suivi dans le PGR ; le signal de DRESS est également en cours d'analyse dans le dernier PSUR, avec une proposition de mise à jour du RCP ; une revue cumulée des cas de PEAG sera demandée dans le prochain PSUR,
- Hyperéosinophilie: outre le signal de DRESS en cours, aucune nouvelle donnée n'est identifiée dans le PSUR,
- Rejet de greffe et maladie de greffon contre l'hôte (GVHD): ce risque est suivi dans les PSURs, pas de nouveau signal identifié,
- Néphrites interstitielles: les fiches détaillées des deux nouveaux cas rapportés sur la période du dernier PSUR seront demandées pour être analysées dans le cadre du PSUR en cours,
- Une revue cumulée des affections rétiniennes et des cas de glaucome sera demandée dans le prochain PSUR.

Les conclusions des derniers signaux évalués, notamment les cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), ainsi que le suivi des cancers secondaires, ont également été partagées.

#### **6- – Conclusions du Comité technique de pharmacovigilance**

Suite à la présentation des résultats du suivi national de pharmacovigilance de lenalidomide, le CTPV a conclu à l'arrêt du suivi national de pharmacovigilance pour lenalidomide.

**Nom du dossier**

**Dispositif nutrivigilance et présentation des résultats sur les risques endocriniens et métaboliques relatifs à l'apport au cours de la grossesse de vitamine D et d'iode par des compléments alimentaires impliqués dans des cas de Nutrivigilance**

**Dispositif nutrivigilance et présentation des résultats sur les risques endocriniens et métaboliques relatifs à l'apport au cours de la grossesse de vitamine D et d'iode par des compléments alimentaires impliqués dans des cas de Nutrivigilance**

L'Anses est chargée depuis 2009 d'une mission de nutrivigilance, dont l'objectif est d'identifier d'éventuels effets indésirables liés à la consommation de compléments alimentaires, d'aliments et de boissons enrichies, de nouveaux aliments ou d'aliments destinés à des populations particulières (DADFMS.). L'Anses reçoit environ 400 signalements par an et les CRPV sont les premiers déclarants en nutrivigilance, devant les fabricants. Ce dispositif a permis d'émettre des recommandations sur une dizaine de produits dont les compléments alimentaires contenant de la levure de riz rouge, de la psynéphrine ou ceux destinés aux femmes enceintes.

<b>Nom du dossier</b>	<b>Tour de table des cas marquants et de la littérature</b>
Direction en charge du dossier	Direction de la surveillance
<b>Synthèse des avis émis par le comité technique de pharmacovigilance</b>	
<p>A l'issu du tour de table, les principaux avis rendus par le comité technique de pharmacovigilance sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b><u>Cas d'angio-œdème compliqué de décès sous ramipril et Metformine/vildagliptine</u></b> : Un point d'information général sur le risque d'angioedème en lien avec la prise de médicament pourrait être effectué, rappelant ainsi les principales classes à risque.</li> <li>• <b><u>Cas de seroconversion VIH sous TRUVADA®</u></b> : La DP et le CRPV de Besançon proposent un courriel type pour les CRPV à envoyer au CNR-VIH en cas de survenue d'un cas de séroconversion VIH sous Truvada® dans la PrEP. On attend les conclusions du groupe Morlat concernant la PrEP.</li> </ul>	