

Compte rendu de séance

CT012018031
 Direction de la Surveillance
 M. Patrick Maison

Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012018031

Séance du mardi 10 avril de 09h30 à 16h00 en salles 1 & 2

Nom des participants	Présent	Absent
Julien MORAGNY	X	
Laurence LAGARCE	X	
Mélanie MOLTENIS	X	
Dominique KOWALSKI	X (TC)	
Antoine COQUEREL	X	
Marion SASSIER	X	
Marie ZENUT	X (TC)	
Aurélié GRANVUILLEMIN	X	
Marion LEPELLEY	X	
Sophie GAUTIER	X	
Marie-Laure LAROCHE	X	
Aurore GOURAUD	X	
Marina ATZENHOFFER	X	
Franck ROUBY	X	
Véronique PINZANI	X (TC)	
Nadine PETITPAIN	X	
Julien MAHE	X	
Fanny ROCHER	X (TC)	
Anne SPREUX	X (TC)	
Agnès LILLO LE LOUET	X	
Laure THOMAS	X	
Sixtine GINISTY	X	
Sylvie PINEL	X	

Nom des participants	Présent	Absent
Bénédicte LEBRUN VIGNES	X	
Michel BIOUR	X	
Joëlle MICHOT	X	
Laurent CHOUCHANA	X	
Marie-Christine PERAULT POCHAT	X	
Aurore MOREL	X	
Elisabeth POLARD	X (TC)	
Nathalie GUILLEMANT-MASSY	X	
Florelle BELLET	X (TC)	
Aude LAMBERT	X (TC)	
Geneviève DURRIEU	X (TC)	
Annie-Pierre JONVILLE BERA	X	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
Patrick MAISON	Directeur	X	
Pôle Pilotage			
Anne-Charlotte SAILLY	Chef de pôle	X	
Christine LAGUIDE	Attaché pilotage des réseaux	X	
Emilie ALLIEZ	Evaluateur coordonnateur de vigilance	X	
Pôle Sécurisation			
Claire FERARD	Chef de pôle	X	
Malak ABOU TAAM	Evaluateur	X	
Mouna ABANE	Evaluateur	X	
Annabelle PAGE	Evaluateur	X	
Véronique TONNAY	Evaluateur	X	
Pôle Gestion du signal			
Mehdi BENKEBIL	Chef de Pôle	X	
Irène BIDAULT	Evaluateur	X	
Marie-Laure VEYRIES	Référent scientifique Information	X	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, TRANSPLANTATION, NEPHROLOGIE, Des PRODUITS DE THERAPIE CELLULAIRE, TISSUS ET PRODUITS SANGUINS LABILES			
Produits en Hématologie, Transplantation, Néphrologie, MDS			
Peggy CHOCARNE	Evaluateur	X	
Marie GADEYNE	Evaluateur	X	
Produits en Oncologie Solide			
Emilie PATRAS DE CAMPAIGNO	Evaluateur	X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE			
Jean-Michel RACE	Directeur	X	
Produits Cardiovasculaire, Thrombose, Métabolisme, Rhumatologie, Stomatologie			
Laure TIQUET	Evaluateur	X	
Produits en Endocrinologie, Gynécologie, Urologie, CRL, Pneumologie, Allergologie			
Pauline DAYANI	Evaluateur	X	

Sujets abordés	Avis EU nécessaire avant publication	
<p><u>1. Introduction</u></p> <p>Déclaration des conflits d'intérêts</p> <p>Adoption des compte-rendus des précédentes séances</p>	Pour adoption	
<p><u>2. Dossiers Produits – Substances (National)</u></p> <p>2.1 KEYTRUDA® (pembrolizumab) et OPDIVO® (nivolumab)</p> <p>2.2 ELLAONE® et ESMYA® (ulipristal)</p> <p>2.3 Etude IATROSTAT</p> <p>2.4 DEFITELIO® (défibrotide)</p> <p>2.5 EXACYL® (acide tranéxamique)</p>	Pour avis	non
<p><u>3. Tour de Table & questions diverses</u></p>		

Déroulement de la séance

Déclaration des conflits d'intérêts

Direction en charge du dossier

Direction de la Surveillance

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été déclarée, ni retenue au cours de la séance du Comité technique de pharmacovigilance du 10 avril 2018.

Nom du dossier		Point sur l'enquête pembrolizumab (KEYTRUDA®) et nivolumab (OPDIVO®) : mise à jour des données
Dossiers Produits – Substances (National)		
Direction en charge du dossier		Direction ONCOH
CRPV en charge du dossier		CRPV de Caen (pembrolizumab) et de Marseille (nivolumab)
Références documentaires		
Rapports des CRPV de Caen et Marseille		
Point sur l'enquête pembrolizumab (KEYTRUDA®) : mise à jour des données		
Nom commercial	KEYTRUDA®	OPDIVO®
DCI	Pembrolizumab	Nivolumab
Forme pharmaceutique	-Flacon de 50mg (25mg/ml après reconstitution) -Flacon de 4ml (25mg/ml après dilution)	-Flacon de 4ml (10mg/ml) -Flacon de 10 ml (10mg/ml)
Classe pharmacologique	Anticorps monoclonal anti-PD1 (classe ATC L01XC17)	Anticorps monoclonal anti-PD1 (classe ATC: L01XC18)
Procédure d'enregistrement	NA	NA
Indications	-en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique) -en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) >50 %, sans mutation tumorale d'EGFR ou d'ALK -en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS >1 %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure -en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire	-en monothérapie ou en association à l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique) -en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure -en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur -en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin -en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer épidermoïde de la tête et du

	après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue et d'un traitement par brentuximabvedotin (BV), ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV -en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine -en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine	cou en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine -en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine
Titulaire de l'AMM	Merck Sharp & Dohme Limited	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Date d'obtention de l'AMM	17/07/2015	19/06/2015

1-Introduction

Cette enquête de pharmacovigilance sur les anti-PD1 a été ouverte suite à l'obtention de l'AMM en France en septembre 2015. Un premier et un deuxième rapport de l'enquête ont été présentés en comité technique de pharmacovigilance (CTPV) les 07/12/2016 et 18/04/2017. A l'issue de ces deux rapports, certaines actions avaient été envisagées (modifications des Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP), demande de revue de cas). Au vu de l'ensemble des données présentées au CTPV de 2017 et de l'extension rapide des indications des deux produits, une poursuite de l'enquête paraissait justifiée afin de documenter et caractériser au mieux les effets indésirables d'origine immunologiques. Il paraissait également primordial de bien décrire la prise en charge de ces effets indésirables et leur évolution.

2-Méthode

	Pembrolizumab	Nivolumab
Période de l'analyse	14/09/2015 au 28/02/2018	01/01/2017 au 31/12/2017
	A partir de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) -Une requête sur la période d'analyse -Résultats de la détection automatisée de signaux appliquée aux données de la BNPV	
	A partir des données des laboratoires sur: - Line listing des cas français sur la même période et les fiches au format CIOMS correspondantes - Les rapports périodiques de sécurité (PSUSA) soumis sur la période et les derniers Plans de Gestion de Risques (PGR) des deux spécialités -Données de vente et l'estimation de l'exposition sur le territoire français sur la période	
	Revue de la littérature nationale et internationale dans la base de données Medline via Pubmed relative aux effets indésirables du pembrolizumab et du nivolumab	

3-Résultats et discussion

- **Résultats globaux**

	Pembrolizumab	Nivolumab
Période	14/09/2015-28/02/2018	01/01/2017-31/12/2017
BNPV	399 cas: 258 graves (500 EI) et 141	404 cas: 330 graves (672 EI) et 74

	non graves (200 EI)	non graves (125 EI)
Laboratoire	101 cas: 59 graves (134 EI) et 42 non graves (57 EI)	465 cas: 322 graves (635 EI) et 143 non graves (193 EI)

- **Analyse par classes organes (SOC)**

Pour le pembrolizumab, les SOC majoritaires concernés par les effets indésirables sont les affections de la peau et du tissu sous-cutané (15.1%), les affections endocriniennes (8%), les affections gastro-intestinales (9.5%) et les affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (6.3%). On observe une diminution depuis la dernière période des déclarations d'effets indésirables appartenant aux SOC affections endocriniennes (8% vs 14%), affections de la peau et du tissu sous-cutané (15.1% vs 19.4%), affections du rein et des voies urinaires (2.6% vs 4.9%), affections oculaires (2.2% vs 4.4%) et affections gastro-intestinales (9.5% vs 11.4%). On observe une augmentation depuis la dernière période des déclarations d'effets indésirables appartenant aux SOC affections cardiaques (3.9% vs 0.7%), troubles du métabolisme et de la nutrition (5.8% vs 3.5%) et tumeurs bénignes, malignes et non précisées (6.5% vs 1.4%).

Pour le nivolumab, les SOC majoritaires concernés par les effets indésirables sont les troubles généraux et anomalies au site d'administration (11.9%), les affections gastro-intestinales (10.3%), les affections de la peau et du tissu sous-cutané (9.5%) et les affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif (7.3%). Rapporté à l'ensemble des notifications sur la période, on observe une diminution depuis la dernière période des déclarations d'effets indésirables appartenant aux SOC lésions, intoxications et complications liées aux procédures (2.8% vs 7.2%), affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (8.4% vs 11.5%). On observe une augmentation depuis la dernière période des déclarations d'effets indésirables appartenant aux SOC affections gastro-intestinales (10.3% vs 7.7%), affections de la peau et du tissu sous-cutané (9.5% vs 7.1%), affections hématologiques et du système lymphatique (4.9% vs 3%), affections du rein et des voies urinaires (3.1% vs 2.2%), affections oculaires (2.2% vs 1.6%).

- **Détection automatisée du signal sur la BNPV (DAS) (Période du 01/01/2000 au 02/01/2018)**

Les principaux signaux mis en évidence par la détection automatisée de signaux, non mentionnés dans les RCP étaient :

Pembrolizumab	Nivolumab
Lipase augmentée	Lichen plan
Syndrome de Sjögren	Kératose
Poids diminué	
Névrite vestibulaire	
Occlusion de la veine rétinienne	
Cholangite	
Parosmie	
Ptosis	
Thrombose artérielle	
Pneumopathie organisée	
Zona	
Epanchement péricardiques	

- **Signaux particuliers de sécurité identifiés sur la totalité de la période**

Pembrolizumab	Nivolumab
<u>Baisse de la Fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) :</u> 2 cas	<u>Atteintes coronariennes et infarctus du myocarde :</u> BNPV : 4 cas rapportés, dont un fatal + 7 cas d'AVC à rapprocher de ces cas A noter dans la base de l'OMS, Vigilyze : 56 IDM, 33 arrêts cardiaques, 7 syndromes coronariens, 1 cas de la littérature

<p><u>Trouble du rythme :</u> Supprimé du 1^{er} RCP, 5 cas identifiés dans la BNPV : 1 tachycardie, 1 BAV, 1 fibrillation auriculaire, 1 tachycardie jonctionnelle, 1 bigéminisme ventriculaire</p>	<p><u>Péricardites :</u> BNPV : 4 cas Littérature : 3 cas</p>
<p><u>Epanchement péricardique :</u> Supprimé du 1^{er} RCP, 1 cas de la BNPV</p>	<p><u>Syndrome de Tako-Tsubo :</u> BNPV 1 cas</p>
<p><u>GVHD pré-traitement :</u> 2 cas de la littérature d'issue fatale</p>	<p><u>Pneumopathie organisée :</u> BNPV : 4 cas</p>
<p><u>Augmentation de la lipase :</u> 8 cas, isolé sans signes de pancréatite</p>	<p><u>Lupus subaigus :</u> Laboratoire : 2 cas</p>
<p><u>Pneumopathie organisée :</u> 4 cas de pneumopathie organisée (dont 2 mal codés pneumopathie interstitielle)</p>	<p><u>Dermatites lichenoïdes :</u> 3 cas</p>
<p><u>Syndrome de Gougerot-Siögren :</u> 5 cas d'origine non précisée</p>	<p><u>Sarcoïdose :</u> BNPV : 3 cas dont 2 avec nivolumab seul</p>
<p><u>Vogt–Koyanagi–Harada :</u> 1 cas dans la BNPV, survenu après 22 perfusions de pembrolizumab. Diagnostic de sclérite bilatérale avec décollement choroidien annulaire bilatéral. Le typage HLA a mis en évidence un sous-type DR4 fréquemment associé au syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.</p>	<p><u>Origine centrales et périphérique des affections hématologiques :</u> Le type d'atteinte n'est pas précisé dans le RCP Atteintes centrales : 2 cas de bicytopénie, 1 cas d'agranulocytose, 2 cas de pancytopénie et 3 cas d'aplasie dont 2 ayant entraîné le décès Atteintes périphériques : 16 cas de thrombopénie dont 9 cas peu documentés, supposés d'origine périphérique et 5 cas de purpura thrombopénique idiopathique (PTI) dont un cas ayant entraîné le décès. 6 cas d'anémie hémolytique dont un cas ayant entraîné le décès.</p>
<p><u>Gastrite :</u> Supprimé du 1^{er} RCP, 4 cas rapportés dont une nécrosante et une ulcérate</p>	<p><u>Pancytopénie et agranulocytose :</u> Font l'objet d'un suivi dans les PSUSA 2 cas de bicytopénie, 1 cas d'agranulocytose, 2 cas de pancytopénie et 3 cas d'aplasie dont 2 ayant entraîné le décès</p>
<p><u>Oesophagite :</u> Supprimée du 1^{er} RCP, 1 cas de la BNPV</p>	<p><u>Syndrome de rappel de la radiothérapie :</u> BNPV : 2 cas et 1 cas de myélite post radique Littérature : 1 cas Vigilyze : 3 cas</p>
<p><u>Pancytopénie :</u> Supprimé du 1^{er} RCP, 1 cas de la BNPV + 1 cas littérature</p>	<p><u>Gravité des encéphalites</u></p>
<p><u>Cholestase :</u> Supprimé du 1^{er} RCP BNPV : 5 cholestases (2 graves) Laboratoire : 1 cas grave</p>	<p><u>Gravité des hépatites</u></p>
<p><u>Confusion :</u> Supprimé du 1^{er} RCP, 7 cas graves rapportés (BNPV 6, laboratoire 1) : 1 Anomalie du comportement, 2 Etat confusionnel 1 Confusion aiguë, 1 Réaction émotionnelle, 1 Hallucinations auditives et visuelles, 1 cas dans un contexte d'hyponatrémie.</p>	

4-Conclusion et propositions des rapporteurs :

- **Conclusions**

Pour les deux spécialités, la mise à jour des données montre un profil de sécurité qui reste globalement le même que lors des précédents rapports. Les effets indésirables immunologiques sont les effets majoritairement déclarés pour ces deux spécialités (e.g. pneumopathie interstitielle, colite, hypophysite, dysthyroïdie, diabète, insuffisance surrénalienne).

Pour le pembrolizumab :

-Les SOC majoritaires concernés par les effets indésirables sont « affections de la peau et du tissu sous-cutané », « affections endocriniennes », « affections gastro-intestinales » et « affections respiratoires, thoraciques et médiastinales ».

-Concernant des cas de pneumopathie organisée, ce risque potentiel n'apparaît toujours pas clairement pas le RCP malgré la proposition faite dans le précédent rapport.

-Pour les affections cardiaques, le risque de myocardite a été ajouté comme peu fréquent, cependant dans la version initiale du RCP, on retrouvait les risques d'épanchement péricardique, de palpitations, et de fibrillation atriale. Au vu des données de la littérature et des cas rapportés, il ne semble pas justifié d'avoir retiré ces risques du RCP.

-Un autre signal important concerne le risque de rejet de greffe sous immunothérapies anti-PD1, cette notion a bien été rajoutée dans le RCP dans les affections immunitaires avec une fréquence indéterminée. La notion de risque de réaction du greffon contre l'hôte (GvHD) après l'administration de pembrolizumab chez des patients ayant reçu une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques qui a été identifiée comme nouveau risque potentiel important dans le PGR, n'apparaît pas dans le RCP en rubrique 4.8 « Mises en garde et précautions d'emploi » (uniquement en 4.4 « Effets indésirables »). De même, le risque de GvHD après l'administration de pembrolizumab chez des patients ayant reçu une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques n'apparaît pas.

-Concernant le SOC « investigations », il semblerait pertinent d'ajouter le risque d'élévation de la lipase qui n'apparaît pas ainsi que le risque de baisse de la FEVG.

-Par ailleurs, certains effets indésirables potentiels comme le syndrome de Gougerot-Sjögren ou encore le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada sont à garder en mémoire, ils seront à réévaluer dans le prochain rapport.

-De même les effets indésirables qui ont été retirés du RCP notamment les risques de gastrite, oesophagite, pancytopenie, cholestase ou encore le risque de confusion seront à réévaluer lors du prochain rapport.

Pour le nivolumab :

-Les SOC majoritaires concernés par les effets indésirables sont les troubles généraux et anomalies au site d'administration, les affections gastro-intestinales, les affections de la peau et du tissu sous-cutané et les affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif.

-Au vu des cas d'atteintes coronariennes notifiés sur la période, du nombre important de cas rapportés par le laboratoire depuis le début d'utilisation du nivolumab et d'un potentiel effet pro athérogène du nivolumab relevé sur les modèles animaux, il apparaît nécessaire de mettre en avant le risque potentiel de maladies coronariennes et d'infarctus du myocarde.

-Péricardites : ce signal est confirmé par plusieurs cas de la littérature et par les analyses de disproportionnalité effectuées sur Vigilyzeet sur la base américaine FAERs.

Les signaux identifiés sur la période sont notamment : Tako-Tsubo , lupus subaigu, décollement rétiens et décollement du vitré, sarcoïdose, pancytopenie, anémie hémolytique, syndrome d'hyperperméabilité capillaire, dermite radique de rappel.

Sont à noter en raison du nombre de cas notifiés, bien que ces effets soit inscrits dans le RCP du produit :

-Les cas d'encéphalites suspectés d'origine auto immune avec 10 cas rapportés. Ces cas se caractérisent par leur survenue précoce et leur sévérité avec 3 cas ayant occasionné le décès.

-Les cas d'hépatites qui se caractérisent par leur sévérité (11 cas de décès).

- **Propositions d'actions :**

Pour le pembrolizumab :

Affections cardiaques : Réévaluer en particulier le risque d'épanchement péricardique et de troubles du rythme, ainsi que le risque de baisse de la FEVG dans le SOC « investigations » pour ajout au RCP.

Affections respiratoires : Ajouter le risque de pneumopathie organisée au RCP car cette présentation clinique n'est pas clairement identifiée. Etant très sensible à la corticothérapie systémique, il est important qu'elle soit identifiée rapidement.

Affections du système immunitaire : Ajouter pour les pathologies hématologiques, le risque accru de complications sévères en cas de transplantation de cellules souches allogéniques chez des patients ayant reçu du pembrolizumab auparavant + le risque de réaction du greffon contre l'hôte après l'administration de pembrolizumab chez des patients ayant reçu une greffe de cellules souches allogénique

Investigations : Ajouter le risque d'augmentation de la lipase et de perte de poids

Pour le nivolumab :

Ajout de « maladie coronarienne » et d' « infarctus du myocarde » dans la Rubrique 4.8 « Effets indésirables » du RCP à la sous-rubrique « Affections cardiaques »

Ajout des péricardites dans la Rubrique 4.8 « Effets indésirables » du RCP à la sous-rubrique « Affections cardiaques »

Ajout des syndromes de Tako-Tsubo dans la Rubrique 4.8 « Effet indésirable » du RCP à la sous-rubrique « Affections cardiaques »

Ajout des lupus subaigus dans la Rubrique 4.8 « Effet indésirable » du RCP à la sous-rubrique « Affections de la peau et du tissu sous-cutané »

Ajout des anémies hémolytiques dans la Rubrique 4.8 « Effet indésirable » du RCP à la sous-rubrique « Affections hématologiques et du système lymphatique »

Ajout de sarcoïdose dans la Rubrique 4.8 « Effet indésirable » du RCP à la sous-rubrique « Affections du système immunitaire » pour le nivolumab utilisé seul

Demandes aux laboratoires :

Une évaluation des cas d'atteinte rétinienne par le laboratoire et un suivi spécifique apparaissent nécessaires avec un ajout éventuel dans la Rubrique 4.8 « Effet indésirable » du RCP.

Une évaluation des cas de dermites radiques de rappel par le laboratoire apparait nécessaire avec un ajout éventuel dans la Rubrique « Effet indésirable » du RCP.

Une revue des cas d'atteintes hépatiques sous nivolumab dans le cadre de cancers métastatiques au niveau hépatique apparait nécessaire au vu du nombre de décès rapportés sur la période.

5-Discussion et conclusion du Comité Technique de Pharmacovigilance

Pour le pembrolizumab :

La pertinence de l'ajout au RCP des lipases isolées et de la diminution de la FEVG en section 4.8 « Effets indésirables » a été discutée. Il apparait que l'ajout de symptômes isolés d'effets indésirables déjà connus et décrits dans le RCP n'est pas nécessairement adapté (c.f. lipase, FEVG, Tako-Tsubo pour le nivolumab).

La suppression de nombreux effets indésirables du RCP du pembrolizumab, entre sa première version et la version actuelle, a été discutée. En effet, l'étude KEYNOTE-001 qui a permis l'obtention de l'AMM n'avait pas de groupe avec médicament comparateur, et les effets indésirables avaient été listés sans pouvoir comparer l'incidence chez des patients atteints de cancer du poumon avec un autre traitement. Les études KEYNOTE-002 et KEYNOTE-006 en revanche permettaient de comparer l'incidence des effets indésirables avec d'autres traitements (versus chimiothérapie et ipilimumab). C'est la raison pour laquelle de nombreux effets indésirables ont disparu du RCP depuis sa version initiale. Il apparaît néanmoins que ces effets indésirables sont à surveiller, car les arguments du laboratoire justifiant la suppression étaient limités. Une attention particulière doit être portée à ces effets indésirables.

La fréquence des PSUSA va être étendue à 12 mois au lieu de 6, et il faudra être particulièrement vigilant sur ce produit.

Pour le nivolumab :

Les maladies coronariennes et les infarctus, notamment chez des patients ayant des antécédents de pathologie cardiovasculaire doivent être surveillés de près, au vu des données de pharmacovigilance et des données non-cliniques présentées par le CRPV rapporteur.

On constate que, malgré un spectre d'effets indésirables commun, le pembrolizumab et le nivolumab présentent des différences selon les rapporteurs européens pour ces produits (Pays Bas et Allemagne). Alors que les péricardites et épanchements péricardiques vont être ajoutés au RCP de pembrolizumab suite au dernier PSUSA, ce risque n'est pour l'instant pas confirmé pour le nivolumab, malgré un suivi.

Concernant le risque d'atteinte/insuffisance hépatique chez des patients traités par nivolumab et présentant des métastases hépatiques, le CRPV rapporteur propose que les cas soient revus afin de déterminer si un sur-risque d'atteinte hépatique existe par rapport aux patients ne présentant pas de métastases hépatiques. La pertinence de cette action a été discutée.

Le CRPV alerte sur la gravité de certains effets indésirables, comme les hépatites et les encéphalites, le nombre de cas graves et de décès rapportés étant plus important que pendant la précédente période.

Les actions renforçant l'information sur le type d'atteinte hématologique (d'origine centrale ou périphérique) a été discuté. Il apparaît qu'une lettre d'information aux professionnels de santé n'est pas adaptée dans le cadre d'un effet connu, mais des précisions doivent être apportées dans le RCP de nivolumab concernant le type d'atteinte.

Concernant l'inquiétude du CRPV rapporteur sur l'imputation des sarcoïdoses à l'association ipilimumab + nivolumab en section 4.8 « Effets indésirables » du RCP, il apparaît que ce risque est certainement un problème de formulation, et ce problème sera rapporté au rapporteur sur le produit.

Il a été décidé de:

Pour le pembrolizumab :

- Poids diminué** : envoyer un commentaire en ce sens à l'occasion du prochain PSUSA
- GVHD** : si ce risque n'est pas discuté au niveau européen avant le prochain PSUSA, proposition d'envoyer un commentaire pour discuter ce risque (déjà identifié pour nivolumab).
- Lymphome B** : action à définir après revue des cas, avec le CRPV en charge du suivi

Pour le nivolumab :

- Maladie coronarienne et infarctus du myocarde** : envoyer un commentaire à l'occasion du prochain PSUSA, vu le nombre de cas et les données précliniques publiées chez des patients avec des antécédents de pathologie cardiovasculaire
- Lupus sous-aigu** : envoyer un commentaire sur ces cas à l'occasion du prochain PSUSA
- Anémie hémolytique / atteintes hématologiques centrales ou périphériques** : envoyer un commentaire sur cette problématique à l'occasion du prochain PSUSA. L'idée n'étant pas de réorganiser

le RCP mais de préciser le type de risque hématologique (anémie hémolytique, agranulocytose, pancytopenie).

-**Sarcoïdoses** : envoyer un commentaire pour faire une remarque sur la formulation du RCP, discordant entre la section 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et 4.8 « Effets indésirables ».

-**Phénomène de rappel de la radiothérapie** : envoyer un commentaire à l'occasion du prochain PSUSA, puisque ce risque a déjà été discuté avec les immunothérapies, et qu'un nombre conséquent de cas est retrouvé dans les PSUSA.

- **Cas d'atteintes hépatiques dans le cadre de cancers métastatiques hépatiques** : envoyer les cas d'atteintes/insuffisances hépatiques issus d'EudraVigilance au CRPV de Marseille afin de caractériser ce risque potentiel

- **Atteintes réiniennes** : envoyer les cas d'uvéites issus d'EudraVigilance au CRPV de Marseille, pour une analyse

Nom du dossier

Direction en charge du dossier DP CARDIO

CRPV en charge du dossier CRPV de LYON

Enquête de pharmacovigilance concernant ulipristal (EllaOne® et Esmya®)

Rapport du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV de Lyon)

1. Introduction

	PRINCEPS	PRINCEPS
Nom commercial	ELLAONE®	ESMYA®
DCI	Acétated'ulipristal	Acétated'ulipristal
Excipient(s) à effet notoire	/	/
Forme pharmaceutique et dosage	Comprimés de 30 mg	Comprimés de 5 mg
Classe pharmacologique	Code ATC : G03AD02 Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale, contraceptifs d'urgence	Code ATC : G03XB02 Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale, modulateurs des récepteurs de la progestérone
Indication(s)	Contraception d'urgence dans les 120 heures (5 jours) suivant un rapport sexuel non protégé ou en cas d'échec d'une méthode contraceptive.	Traitement pré-opératoire et traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer.
Condition de prescription et de délivrance (France)	Médicament non soumis à prescription médicale	Médicament soumis à prescription médicale Prescription réservée aux gynécologues et obstétriciens
Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et corapporteur si procédure européenne)	Procédure centralisée (Rapporteur/Co-rapporteur : Pays-Bas/Suède)	Procédure centralisée (Rapporteur/Co-rapporteur : Suède/Pays-Bas)
Titulaire d'AMM / Exploitant	Laboratoire HRA Pharma	GEDEON RICHTER Plc
Date d'obtention de l'AMM	15 mai 2009 Passage en PMF en 2015	23 février 2012 Extension AMM pour le traitement séquentiel des fibromes en juillet 2015

Date de commercialisation en France	01 octobre 2009	02 août 2013
Pays commercialisant la (les) spécialité(s)	66 pays (au 31/12/2017)	84 pays

L'acétate d'ulipristal (UPA) est un modulateur synthétique sélectif des récepteurs de la progestérone, utilisé dans la contraception d'urgence en prise unique de 30mg (ELLAONE®) et dans le traitement pré-opératoire et séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins par cycle de traitement de 3 mois à 5mg/j (ESMYA®).

En septembre 2017, un cas grave d'hépatite fulminante nécessitant une transplantation hépatique sous ESMYA® a été rapporté par le CRPV de l'Hôpital Européen Georges Pompidou ce qui a conduit au déclenchement d'un signal européen par la France. Le rapporteur européen sur le produit (Suédois) a effectué une revue intermédiaire des cas en décembre 2017 qui a montré que 4 cas d'atteintes hépatiques sévères ont été rapportés en moins de un an dont 3 nécessitant une transplantation hépatique. Une réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque d'ESMYA® a donc démarré en décembre 2017 à la demande de la Suède et soutenue par les autres états membres concernés (art 20 du règlement européen).

À la suite de cette décision, il a été décidé en France de ré-ouvrir le suivi national d'ELLAONE® en intégrant également les données mondiales avec un focus sur les atteintes hépatiques. Il était également demandé de mettre à jour les données sur le risque hépatique avec ESMYA®, depuis la date de gel du rapport suédois, le 01/12/2017, avec les cas issus de la base nationale de pharmacovigilance et des données mondiales du laboratoire.

Au niveau européen, une discussion anticipée a eu lieu au Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) en février 2018 suite à la notification par l'Allemagne d'un nouveau cas d'hépatite grave nécessitant une transplantation avec décès de la patiente des suites d'une infection. Une suspension des initiations et des renouvellements trimestriels du traitement par ESMYA® a été approuvée à l'issue de cette réunion. Une discussion intermédiaire au PRAC, prévue par le calendrier de l'arbitrage, s'est tenue en mars 2018. Une mise à jour des données de pharmacovigilance a permis de retenir 7 cas d'atteintes hépatiques graves dont 4 transplantations. Cette réunion a également permis de définir les prochaines étapes sur le dossier notamment avec la constitution d'un groupe d'experts pluridisciplinaire qui discutera des bénéfices et des risques d'ESMYA®.

2. Méthodes

Ce travail porte sur tous les cas d'atteinte hépatique (requête selon le StandardisedMedDRAQueries (SMQ) troubles hépatiques) notifiés aux :

- 1/ centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) pour la substance ulipristal entre le 1^{er} octobre 2009 et le 22 février 2018 ;
- 2/ laboratoires (données mondiales et pas seulement nationales) pour leur produit : Pour ELLAONE®, depuis la date de 1^{ère} commercialisation (01/10/2009) jusqu'au 31/12/2017 et pour ESMYA® depuis le 01/12/2017 (date de dernier gel des données du rapport européen) jusqu'au 28/02/2018.

3. Résultats et discussion

Aucun cas d'atteinte hépatique suggérant un rôle d'ELLAONE® n'a été rapporté aux CRPV et au laboratoire depuis sa 1^{ère} commercialisation jusqu'au 31/12/2017.

Concernant ESMYA®, depuis le 01/12/2017, date de la dernière mise à jour européenne, un cas supplémentaire d'hépatite sévère avec transplantation hépatique d'issue fatale a été rapporté le 31 janvier 2018 (survenue en mai 2017).

En plus de ce cas, 52 cas d'atteintes hépatiques ont été identifiés au niveau mondial depuis le 01/12/2017, dont 8 suffisamment documentés. Pour 7 dossiers, il s'agit de cas d'augmentation isolée des transaminases allant de 2,5N à 17,3N et survenant dans un délai inférieur à 3 mois après un 1^{er} ou un 2nd cycle de traitement. Aucun de ces cas ne présente de critère de gravité. L'évolution étant favorable

dans 5 dossiers à l'arrêt d'ESMYA®, le lien de causalité avec ESMYA® est compatible pour l'ensemble des dossiers malgré l'absence de recherche d'autres étiologies.

Pour le 8^{ème} cas, l'atteinte cytolytique est sévère, associée à une augmentation de la bilirubine et survient au 40^{ème} jour du 3^{ème} cycle de traitement. Des informations sont manquantes (date d'arrêt d'ESMYA®, sérologie VHE, et prise en charge thérapeutique) pour conclure sur le rôle d'ESMYA®.

4. Conclusions et propositions du rapporteur

Si un risque hépatique de l'UPA est bien identifié et toujours en cours d'évaluation, celui-ci est néanmoins caractérisé lors d'une utilisation prolongée comme c'est le cas dans le traitement des fibromes utérins. Etant donné qu'aucun cas d'atteinte hépatique à la suite d'une prise unique d'UPA dans un contexte de contraception d'urgence n'a été identifié pour l'instant, ce signal ne peut être extrapolé à ELLAONE®.

Le mécanisme de l'hépatotoxicité de l'UPA n'est pas connu, mais les circonstances de survenue plaident pour un mécanisme dose/durée dépendant, comme ce qui était décrit avec le chlorhydrate de moxisylyte. Cependant, le risque d'éventuelles prises répétées d'ELLAONE® (dose de 30 mg) n'étant pas connu, il paraît raisonnable de rester prudent et de maintenir le suivi national d'ELLAONE® avec un focus sur les cas d'atteintes hépatiques.

Concernant ESMYA®, l'évaluation européenne du rapport Bénéfices/Risques est toujours en cours et les recommandations finales seront émises par le PRAC en mai 2018. La décision adoptée par la Commission européenne sera ensuite applicable dans tous les États membres de l'UE.

5. Discussion du Comité technique de pharmacovigilance

Le mécanisme hépatotoxique d'ESMYA® n'a pas encore été élucidé. En général, dans les atteintes hépatocellulaires, une régression de l'élévation des enzymes hépatiques à l'arrêt du médicament suspecté est très suggestive d'un rôle médicamenteux. Dans les cas d'hépatites fulminantes rapportés sous ESMYA®, l'arrêt du médicament n'a pas permis de faire régresser les lésions. Il est possible que l'atteinte hépatique ait été détectée tardivement et que les lésions aient été irréversibles à ce stade.

Dans certains cas graves, des anticorps anti-nucléaires ont été retrouvés suggérant une hépatite auto-immune. Le faible titre des anticorps ainsi que l'évolution non connue à distance de l'arrêt du traitement sont des éléments insuffisants pour conclure entre un mécanisme immunitaire induit par l'ulipristal ou une hépatite auto-immune spontanée. L'âge des patientes traitées par ESMYA® ne permet pas d'exclure cette dernière hypothèse, un pic de fréquence touchant les femmes de 40 à 50 ans.

Dans la liste des questions envoyées aux experts du groupe de travail européen a été demandée une relecture des lames d'anatomopathologie car les comptes rendus et interprétation par les médecins varient (lésions cirrhotiques préexistantes ou fibrose consécutive à l'atteinte hépatique aiguë ?). La question d'une hépatopathie sous-jacente doit être discutée compte-tenu du développement clinique sourd de l'atteinte hépatique.

La recherche de métabolites anormaux a été évoquée comme pouvant permettre de déterminer le mécanisme toxique. Cependant, aucune analyse n'a été faite en ce sens dans les cas de transplantation rapportés.

Il a été rappelé que si le groupe d'experts européen venait à identifier une population à risque, ou mécanisme toxique avec ESMYA®, les mesures de réduction des risques proposées seraient alors appliquées à ELLAONE® également.

L'ANSM attendra donc les conclusions du groupe d'expert européen avant de se prononcer sur la nécessité de lever ou non les mesures de suspension appliquées en Février 2018.

6. Conclusions du Comité technique de pharmacovigilance

La commercialisation d'ESMYA® étant suspendue pour l'instant et la réévaluation européenne du rapport Bénéfices/Risques devant se terminer en mai, aucune mesure nationale n'est envisagée pour l'instant. Pour ELLAONE® les propositions du CRPV rapporteur seront soumises soit lors d'une éventuelle procédure pouvant découler de l'arbitrage en cours, soit lors du prochain rapport périodique de sécurité qui sera évalué dans 6 mois.

Nom du dossier

Direction en charge du dossier DP ONCOH

CRPV en charge du dossier CRPV de LYON

Suivi national de pharmacovigilance concernant défibrotide (DEFITELIO®)

Rapport du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV de Lyon)

1- Introduction

Nom commercial	Defitelio®
Voied'administration	perfusion intraveineuse
DCI	defibrotide
Dosage(s)	80 mg/ml solution concentrée à diluer pour perfusion
Classepharmacologique	Classe pharmacothérapeutique: Autres agents antithrombotiques; Code ATC: B01AX0
Indication(s)	Traitement de la maladie veino-occlusive (MVO) hépatique sévère, également appelée syndrome d'obstruction sinusoidal (SOS) dans le cadre de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH) Il est indiqué chez les adultes et les adolescents, les enfants et les nourrissons âgés de plus d'un mois.
Condition de prescription et de délivrance (France)	Médicaments soumis à prescription médicale restreinte (spécialistes expérimentés dans le diagnostic et le traitement des complications de la TCSH)
Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)	AMM européenne, procédure centralisée (rapporteur : Royaume Uni, co-rapporteur : Suède) (PRAC Rapporteur : RoyaumeUni)
Titulaire d'AMM / Exploitant	Laboratoire Jazz Pharma
Date d'obtention de l'AMM (Europe)	18 octobre 2013 AMM sous circonstance exceptionnelle Médicament orphelin
Date de commercialisation en France	ATU nominative depuis 2009

Le défibrotide est un mélange complexe d'oligodesoxyribonucléotides simple brin obtenu à partir de la muqueuse intestinale de porc. Après une période d'Autorisation Temporaire d'Utilisation qui prévoyait des indications curatives et préventives de la MVO, Defitelio® bénéficie depuis 2013 d'une AMM limitée aux indications curatives, le seul essai clinique conduit dans le traitement préventif n'ayant pas été retenu par l'EMA. Le défibrotide est soumis à un plan de gestion des risques (PGR) européen, et à une étude de sécurité post autorisation imposée par l'EMA dans le cadre de l'AMM sous circonstances exceptionnelles :

- Registre observationnel multicentrique, multinational et prospectif de la maladie chez les patients diagnostiqués comme présentant une MVO hépatique sévère suite à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH) et qui recrute les patients recevant un traitement par le défibrotide, d'autres traitements ou des soins de soutien. Ce registre suit la sécurité à long terme, les résultats obtenus en matière d'état de santé et les schémas d'utilisation du défibrotide lors d'une utilisation normale.

En France, un suivi national de pharmacovigilance est instauré depuis sa commercialisation. Par ailleurs, un registre de recueil des utilisations françaises de défibrotide (DEFIFRANCE) a été mis en place à la demande de la Haute Autorité de Santé.

Cette synthèse présente les données de pharmacovigilance concernant le défibrotide, du 18 octobre 2013 au 28 février 2018.

2- Méthode

L'ensemble des cas France issus de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) et de la base du laboratoire a été revu sur la période du rapport. La pharmacovigilance mondiale a été revue au travers des données du rapport périodique du laboratoire (PBRER) et d'une analyse de la base de données de l'OMS, Vigilyze. Ces données ont été complétées par une analyse de la littérature et de la Détection Automatisée du Signal française.

3- Résultats et Discussion

Le nombre total de cas rapportés sur la période est de 9 dans la BNPV, et 311 (dont 113 sans effet indésirable(EI)) rapportés par le laboratoire. Parmi ces cas, 95 ont été retenus pour analyse du profil d'EI par le CRPV. Les cas exclus correspondent à des doublons, des cas non-reliés et des cas de progression de la maladie principalement. Les cas d'utilisation hors AMM (n=173) sont discutés séparément.

Profil d'EI : sur les 95 observations (5 BNPV, 90 laboratoire), 94 avaient un critère de gravité. Le sexe ratio (M/F) est de 1,1 (information disponible dans 80 dossiers). Lorsque l'âge des patients est connu (n=51), il s'agit dans un tiers des dossiers d'enfants de moins de 15 ans. Parmi les observations transmises par le laboratoire, 70% sont issues des registres observationnels.

Le profil global des effets signalés est dominé par les cas dont l'effet codé est le décès ou une défaillance multiviscérale sans autre information (n=48) et les hémorragies de localisations variées (n=22). Au niveau mondial, la répartition des EI est sensiblement identique.

61 cas rapportent une évolution fatale, dont 42 sans plus d'informations. Les 19 autres observations d'évolution fatale incluent 6 cas d'hémorragie, 6 cas de défaillance multiviscérale, 4 cas dans un contexte infectieux, 2 cas d'atteintes cardiaques et 1 cas de pneumopathie interstitielle compliquée d'une hémorragie intra-alvéolaire. La faible documentation des cas fatals ne permet pas de conclure sur ces cas de décès, malgré leur recueil dans le cadre de registres dédiés.

Ce rapport met en évidence une part importante (estimée au minimum à 14%) d'utilisation hors AMM en particulier en prophylaxie de la MVO chez l'enfant.

4- – Conclusions et propositions du rapporteur

Dans la limite de l'évaluation qu'il est possible de faire à partir des observations collectées depuis l'AMM, ce premier rapport couvrant une période de 52 mois ne met pas en évidence de nouveau signal de pharmacovigilance.

Il existe une part importante d'utilisation hors AMM en particulier en prophylaxie de la MVO. Cette utilisation semble appuyée par les sociétés savantes dont la Société Francophone de greffe de moelle en se basant sur l'étude non retenue par l'EMA. Le CRPV rapporteur propose de **poursuivre ce suivi en en modifiant certaines conditions**:

- le laboratoire s'engage à une documentation plus complète des observations issues des observatoires, en particulier en ce qui concerne la chronologie des événements et les facteurs de risques ou le diagnostic différentiel associé (exemple collecte systématique du taux de plaquettes des résultats des bilans de coagulation dans les observations d'hémorragies) afin que ces dossiers soient exploitables. Cette demande s'applique en particulier au registre DEFIFRANCE et aux cas ciblés par le Plan de Gestion de Risques ;

- le laboratoire fournit une analyse intermédiaire des données de DEFIFRANCE avec un focus sur les données incomplètes par rapport aux données qu'il est prévu de collecter dans le protocole et les EI survenant sous traitement par défibrotide et jusqu'à 30 jours après son arrêt ;

- le CRPV rapporteur souhaite également que le laboratoire documente l'évolution des cas signalés en tant qu'utilisation hors AMM, de la même façon que les utilisations dans l'AMM notamment en ce qui concerne la survenue ou non d'une MVO dans les utilisations en prophylaxie et les éventuels EI.

5- – Discussion du Comité technique de pharmacovigilance (CTPV)

Suite à la présentation des résultats du suivi national de pharmacovigilance de défitelio par le CRPV, le CTPV ne peut se prononcer sur l'absence de signal ni sur le rapport Bénéfices/Risques, compte-tenu de la qualité des données actuellement disponibles. L'enquête de pharmacovigilance concernant le défibrotide est maintenue. Celle-ci fera l'objet d'une seconde présentation en CTPV en fin d'année 2018, avec le support de l'analyse des données intermédiaires du registre DEFIFRANCE qui sera demandée au titulaire de l'AMM.

6- – Conclusions du Comité technique de pharmacovigilance

Suite à la présentation des résultats du suivi national de pharmacovigilance du défibrotide, ce suivi de pharmacovigilance est maintenu.

Nom du dossier
ETUDE IATROSTAT
CRPV de Limoges
Une étude en cours concernant la iatrogénie médicamenteuse en France a été présentée aux membres du comité technique.

Nom du dossier	
Direction en charge du dossier DP CARDIO	
CRPV en charge du dossier CRPV de LILLE	
2^e rapport du suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base d'acide tranexamique	
Rapport du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV de Lille)	
Nom commercial	EXACYL 0,5 g/5ml IV, solution injectable EXACYL 1 g/10 ml, solution buvable EXACYL 500 mg, comprimé pelliculé SPOTOF 1g/10 ml, solution buvable en ampoule SPOTOF 500 mg, comprimé pelliculé
DCI	Acide tranexamique
Forme pharmaceutique	Solution injectable, Solution buvable, Comprimé
Classe pharmacologique	Antifibrinolytique Code ATC : B02AA02
Procédure d'enregistrement	Procédure nationale
Date d'AMM	08/02/1974 08/02/1974 27/01/1986 05/05/1995 05/05/1995
Date de commercialisation	19/01/1971 19/01/1971 19/09/1987 15/05/1997 15/05/1997
Titulaire de l'AMM	Sanofi Aventis Laboratoire CCD
Indication	Accidents hémorragiques dus à un état fibrinolytique primitif généralisé. Accidents hémorragiques au cours d'un traitement à effet fibrinolytique. Accidents hémorragiques entretenus par une fibrinolyse locale, comme c'est le cas dans : - ménorragies et métrorragies : - par dysfonctionnement hormonal, - secondaires à des lésions traumatiques ou infectieuses, ou dégénératives de l'utérus. - hémorragies digestives, - hématuries d'origine basse : - des adénomes prostatiques, - des néoplasies malignes prostatiques et vésicales, - des lithiases, et plus généralement des affections urinaires hémorragiques, au décours des interventions chirurgicales prostatiques et des actes chirurgicaux intéressant le tractus urinaire. - hémorragies opératoires otorhinolaryngologiques (adénoïdectomies et amygdalectomies) SAUF POUR EXACYL® 0,5 g/5 ml I.V., solution injectable : Prévention et traitement des hémorragies dues à une fibrinolyse générale ou locale chez l'adulte et l'enfant à partir d'un an. Les indications spécifiques incluent : - Hémorragies causées par une fibrinolyse générale ou locale telles que :

- Ménorragies et métrorragies,
- Hémorragies gastro-intestinales,
- Affections urinaires hémorragiques, suite à une intervention chirurgicale prostatique ou des actes chirurgicaux affectant les voies urinaires,
- Intervention chirurgicale oto-rhino-laryngologique (adénoïdectomie, amygdalectomie, extractions dentaires), Intervention chirurgicale gynécologique ou affections d'origine obstétricale,
- Intervention chirurgicale thoracique et abdominale et autres interventions chirurgicales majeures telles qu'une chirurgie cardiovasculaire
- Prise en charge d'hémorragies dues à l'administration d'un agent fibrinolytique.

1-Introduction

En mars 2010, une réévaluation du bénéfice-risque de tous les antifibrinolytiques a débuté dans le cadre d'un article 31 au niveau européen.

Suite à la modification du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des spécialités à base d'acide tranexamique pour l'ajout de la prescription en chirurgie cardiaque pédiatrique, un suivi national de Pharmacovigilance en pédiatrie a été mis en place en mai 2010.

Ce suivi national a été élargi à l'ensemble de la population suite à un cas marquant présenté en février 2013 concernant un cas d'accident vasculaire cérébral survenu chez une femme de 33 ans.

En 2018, après une enquête spécifique sur ce point en 2013, le RCP a été mis à jour de façon à ajouter une mise en garde sur le risque potentiel d'atteinte rénale aiguë en cas d'utilisation de doses supérieures à 2 g (doses totales) dans les Hémorragies du Post-Partum et l'ANSM a publié une lettre d'information aux professionnels de santé.

L'objectif du suivi national est de définir le profil des effets indésirables de l'acide tranexamique avec une attention particulière sur les cas fatals et les cas pédiatriques. Une analyse sur les erreurs médicamenteuses et le mésusage a été réalisée.

Le suivi national de l'acide tranexamique est ouvert depuis 8 ans. Cette présentation en Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) couvre la période de mai 2010 à décembre 2017.

2-Méthode

Les données de pharmacovigilance évaluées sont issues de la notification enregistrée dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), de l'analyse de la détection automatisée du signal et des cas marquants, des cas rapportés par les laboratoires ainsi que d'une analyse de la littérature.

3-Résultats et discussion

Au 31 décembre 2017, sur les 334 cas rapportés dans la BNPV, 225 cas sont retenus (en excluant les doublons, les cas dont il existe une autre étiologie ou d'autres médicaments responsables ou suspects, les erreurs médicamenteuses et les cas grossesse (analysés à part), les cas de surdosage). Parmi ces 225 notifications, 166 cas sont graves dont une moitié concerne la forme injectable et l'autre moitié la voie orale.

Le profil de pharmacovigilance de l'acide tranexamique qui ressort de l'analyse correspond au profil connu. Il n'y a pas de nouveau signal. En effet, les effets rapportés sont de type thrombotique (environ 30%), d'hypersensibilité (environ 17%), d'atteinte rénale (environ 14%) et de risque convulsif (environ 5%) qui sont des effets connus et déjà mentionnés dans le RCP des spécialités à base d'acide tranexamique.

Concernant les cas fatals, on retrouve 17 cas de décès sur les 334 cas (soit 5 % sur la totalité des cas) dont 7 sont retenus : 3 cas de thromboses, 3 cas d'atteintes rénales et 1 cas de choc anaphylactique.

Quatorze cas sur les 334 sont rapportés dans la population pédiatrique (soit 4 % sur la totalité des cas) avec un âge variant entre 1 jour et 15 ans. Cinq cas sont retenus : il en ressort des réactions d'hypersensibilité, des troubles digestifs, des céphalées et un cas complexe d'épanchement pleural bilatéral suivi d'une embolie pulmonaire et d'une thrombophlébite cérébrale après deux prises d'Exacyl® dans le mois précédent. Il y a également un cas de décès à 3 semaines de vie (atteinte rénale post natale initiale). Dans ces cas pédiatriques, on retrouve 3 cas d'erreurs médicamenteuses. Il n'y a pas de nouveau signal dans la population pédiatrique hormis le risque d'erreur médicamenteuse.

Par ailleurs on retrouve 8 cas d'erreurs médicamenteuses sur les 334 cas dont 2 décès et 3 cas pédiatriques. On retrouve 3 cas d'erreurs de forme pharmaceutique (confusion entre la forme injectable et la forme buvable), 3 cas d'erreurs de médicament par confusion des ampoules, 1 cas d'erreur de dosage ainsi qu'un cas d'erreur de voie d'administration.

Les indications principales sont représentées par les hémorragies actives dont utérine (40 %), la prévention du risque hémorragique en pré- et post-opératoire (24 %, essentiellement chirurgie orthopédique et traumatologique) et les hémorragies du post-partum (20 %).

On note néanmoins une utilisation dans l'angioedème (hors AMM : 21 cas soit 9% des cas BNPV) mais l'utilisation de l'acide tranexamique dans cette indication est décrite dans la littérature scientifique et dans certains référentiels notamment des sociétés savantes.

Par ailleurs, un mésusage / erreur est à souligner entre la forme buvable et la forme injectable, mal dispensée ou administrée via la mauvaise voie. Des confusions avec d'autres ampoules injectables (en situation d'anesthésie) sont également à relever.

Concernant les données laboratoire, 327 cas dont 151 issus de la BNPV ont été décrits. Les principaux risques identifiés sont des risques thrombotiques, d'hypersensibilité, d'atteinte rénale, de mésusage et d'erreurs médicamenteuses.

4-Conclusion du rapporteur

Aucun nouveau signal ne ressort de l'évaluation de ces données.

Le risque rénal a déjà fait l'objet d'une discussion et d'un traitement particulier (modification du RCP et DHPC).

Les principaux effets indésirables sont déjà mentionnés dans les RCP des spécialités à base d'acide tranexamique par voie orale et par voie injectable (risque thrombotique, d'hypersensibilité, d'atteinte rénale et de convulsion).

Il n'y a pas de différence entre la voie orale et la voie injectable dans la survenue des effets indésirables (excepté pour les atteintes rénales où la voie IV prédomine).

Il est proposé de clore le suivi national et de mettre en œuvre les mesures suivantes:

- Harmoniser le libellé sur le risque d'hypersensibilité entre les formes injectables et orales
- Dans le cadre des erreurs médicamenteuses, la distinction entre les formes buvables et injectables est à revoir et éventuellement communiquer auprès des professionnels de santé afin de diminuer ce risque d'erreur.
- Investiguer l'usage hors AMM dans l'indication angioedème et éventuellement faire une communication sur cet usage

5-Discussion et conclusion du Comité technique de pharmacovigilance

Suite à la présentation des résultats de ce suivi national, la clôture du suivi a été approuvée à l'unanimité.

Le CTPV approuve les trois propositions suivantes :

- 1) Harmoniser le libellé concernant le risque d'hypersensibilité entre la forme injectable et les formes per os ;
- 2) Investiguer le risque de confusion entre la forme injectable et la forme buvable ainsi qu'entre l'acide tranexamique par voie injectable et d'autres spécialités injectables, et envisager les mesures de réduction de risque éventuelles (modification du packaging, DHPC,...) ;
- 3) Envoyer au laboratoire un courrier de « signalement d'usage non conforme » afin de lui demander une analyse de risque sur l'usage hors AMM identifié dans l'angioedème, ainsi qu'une proposition de mesure pour rendre cet usage conforme. Dans un second temps, contacter les sociétés savantes (CREAK) pour faire un état des lieux des pratiques dans cette indication et prendre des mesures si besoin.



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	
<p>Survenue de plusieurs cas de maladie veino-occlusive hépatique au décours d'une auto-greffe de cellules souches hématopoïétiques pour le traitement du lymphome malin non hodgkinien (LMNH) dans le cadre d'essais cliniques en cours en France, et également en pratique médicale courante. Le LYSA (the lymphoma study association) en a alerté ses membres 15 mars 2018, et L'ANSM a pris des mesures sur les essais cliniques en cours et relayé ces informations sur son site internet (le 03.04.2018).</p> <p>Le risque de MVO/SOS est un risque connu dans un contexte de conditionnement intensif et de greffe de CSH. L'ensemble de la séquence thérapeutique impliquée dans la survenue accrue de ces cas de MVO est à considérer, afin d'identifier un éventuel sur-risque lié au traitement d'induction (pouvant inclure de l'Oxaliplatine) et /ou de conditionnement dans ces cas rapportés. Il apparaît également nécessaire d'encourager la déclaration des cas et d'homogénéiser le codage afin de pouvoir extraire les requêtes attendues.</p> <p>Une enquête de pharmacovigilance va être initiée afin de recueillir de façon homogène les informations nécessaires à l'analyse des séquences thérapeutiques associées à ces cas de MVO, et identifier le cas échéant des facteurs de risque. Il s'agit d'un travail collaboratif avec les CRPV pour remonter et réconcilier l'ensemble des données et en appui avec le LYSA.</p> <p>Un appel à candidature va être envoyé aux CRPV pour le suivi du palbociclib dans le cadre d'une enquête de pharmacovigilance</p>	