

**Direction de l'Évaluation
des Médicaments et des Produits Biologiques
Département de Pharmacovigilance**

Saint-Denis, le 23 novembre 2010

COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE
Compte rendu de la réunion du mardi 28 Septembre 2010

Etaient présents :

Membres de la Commission nationale de pharmacovigilance :

M. CARON (président)
M. VIAL (vice-président)
Mme CASTOT (représentante de la Direction Générale de l'Afssaps)
Mme DELOFFRE (représentant de la Direction Générale de la Santé)
M. MALLARET (Président de la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes)
Mme BARBAUD
M. BERNARD
M. CAMUS (suppléant de Mme DE LARRE DE LA DORIE-LEROY)
M. CARLIER
M. CHENIQUE
Mme DUGAST
M. ESCHALIER
M. GALEZOWSKI
M. GIROUD
Mme GUY
M. HAZEBROUCQ
M. JACQUES
Mme JEAN-PASTOR
Mme JONVILLE-BERA
Mme LAINE-CESSAC
Mme LAROCHE
Mme LEMER MALLE
M. LIEVRE
M. MERLE
Mme MIREMONT-SALAME (suppléante de M. MONTASTRUC)
Mme PAULMIER-BIGOT
M. PELLETIER
Mme PERAULT-POCHAT
M. SAILLER
M. SAVIUC
Mme SGRO
M. TESTE

Etaient présents :
Mme AUTRET-LECA
M. OGER

Membres suppléants présents :
M. MEILLIER
M. WESTPHAL

DOSSIERS TRAITES PAR LABORATOIRES

ABBOTT France : Suivi nationale de pharmacovigilance de Synagis® (Palivizumab)

CIS BIO INTERNATIONAL : Enquête officielle de pharmacovigilance relative aux pneumopathies interstitielles associées à Lipiocis® et Lipiodol®.

GUERBET : Enquête officielle de pharmacovigilance relative aux pneumopathies interstitielles associées à Lipiocis® et Lipiodol®.

GESTION DES CONFLITS D'INTERETS

Des situations de conflits d'intérêts importants concernant les points à l'ordre du jour, SYNAGIS® et LIPIOCIS® ont été déclarées et évaluées préalablement à la séance de la Commission nationale de pharmacovigilance : Monsieur BERNARD (représentant des associations de personnes malades et d'usagers du système de santé) ayant déclaré une contribution du laboratoire ABBOTT à des actions de formation de l'association François Aupetit, a quitté la séance lors du traitement du dossier Synagis®, et Monsieur Philippe CAMUS (médecin spécialiste des pathologies pulmonaires et cardiovasculaires) qui est intervenu comme expert auprès de la firme lors du traitement du dossier Lipiocis®, s'est retiré de la séance au moment de la discussion du dossier par la commission.

TABLE DES MATIERES

I - INTRODUCTION ET ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA CNPV DU 06/07/2010	6
II - SUIVI NATIONAL DE SYNAGIS® (PALIVIZUMAB)	7
III - ALLOCUTION DU DIRECTEUR GENERAL DE L'AFSSAPS (M. JEAN MARIMBERT)	11
IV - PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES ET LIPIOCIS®/LIPIODOL®.....	12

I - INTRODUCTION ET ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA CNPV DU 06/07/2010

Des messages d'introduction et de bienvenue à la nouvelle Commission nationale de pharmacovigilance ont été prononcés par :

- Le Docteur C.KREFT-JAIS, chef du département de pharmacovigilance qui a présenté son département ainsi que la place et les missions de la CNPV au sein du circuit d'enregistrement des médicaments dans le cadre des procédures nationales et européennes d'autorisation de mise sur le marché.
- Le Docteur A.CASTOT, chef du Service de l'évaluation et de la surveillance du risque et de l'information sur le médicament, a présenté le Service et les principales nouveautés issues de la révision de la législation communautaire en matière de pharmacovigilance.

Le compte rendu de la CNPV du 6 juillet 2010 a été adopté avec la modification suivante:

Page 11, ligne 60 : **Remplacer** « *les EVT continueront à faire l'objet d'une surveillance nationale* » **par** « *Protelos® continuera à faire l'objet d'une surveillance national* ».

II - SUIVI NATIONAL DE SYNAGIS® (PALIVIZUMAB)

Nom du CRPV rapporteur : CRPV de Tours

1 – Introduction

Nom commercial	SYNAGIS®
DCI	palivizumab
Forme pharmaceutique	50 mg et 100 mg, poudre et solvant pour solution injectable
Classe pharmacologique	Immunoglobulines spécifiques
Procédure d'enregistrement	Européenne centralisée (DK)
Titulaire de l'AMM	Laboratoire Abbott

Le palivizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le virus respiratoire syncytial (VRS). Une AMM européenne, selon une procédure centralisée (Danemark comme état rapporteur) a été délivrée en août 1999 dans l'indication suivante :

SYNAGIS® est indiqué pour la prévention des infections respiratoires basses graves, dues au virus respiratoire syncytial (VRS), nécessitant une hospitalisation chez les enfants à risque élevé d'infection à VRS :

- *enfants nés à 35 semaines d'âge gestationnel ou moins et de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS,*
- *enfants de moins de 2 ans ayant nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois,*
- *enfants de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique.*

Le traitement par palivizumab consiste en une injection à 1 mois d'intervalle pendant les périodes à risque d'infections communautaires à VRS. Le traitement doit être initié au début présumé de la saison épidémique.

En France, les indications autorisées au remboursement ont été limitées à la prévention des infections respiratoires basses graves, dues au VRS chez :

- les enfants de moins de 6 mois au début de la période épidémique, nés à un terme ≤ 32 semaines et à risque particulier du fait de séquelles respiratoires, dont la sévérité est attestée par une oxygénodépendance supérieure à 28 jours en période néonatale,
- les enfants de moins de 2 ans au début de la période épidémique, nés à un terme ≤ 32 semaines et à risque particulier du fait de séquelles respiratoires, dont la sévérité est attestée par une oxygénodépendance supérieure à 28 jours en période néonatale, qui ont nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois,
- les enfants de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative telle que définie par la filiale de cardiologie pédiatrique de la Société française de cardiologie.

La prescription est réservée aux pédiatres hospitaliers qui suivent les enfants concernés.

Dans son avis du 19 décembre 2007, après examen des résultats d'une étude de cohorte pédiatrique, la Commission de la transparence a considéré que le service médical rendu de cette spécialité devait être maintenant considéré comme faible (alors que précédemment considéré comme modéré) et l'amélioration au service médical rendu (ASMR) mineure (niveau IV).

Il existe par ailleurs des recommandations de la Société Française de pédiatrie (2007) ainsi que des recommandations de la Société Française de Cardiologie (2004).

Le CRPV de Tours a présenté les résultats du suivi national, mis en place en 2000 et portant sur les cas d'effets indésirables rapportés avec le palivizumab (SYNAGIS®).

Ce suivi national a été mis en place à la suite de la notification au CRPV de Tours d'effets indésirables chez 8 des 9 enfants inclus au cours de l'ATU de cohorte : 6 cas d'aggravation de l'état respiratoire, 2 cas d'inefficacité du traitement (bronchiolite à VRS).

2 – Méthodologie

Un rapport précédent (juin 2001) du CRPV de Tours, n'avait pas fait émerger d'alerte sur un effet indésirable grave ou nouveau, après analyse des notifications faites aux CRPV et au laboratoire. Le rapport actuel est une synthèse

des cas déclarés aux CRPV entre juin 2001 et février 2009 et des cas déclarés au laboratoire entre juin 2001 et novembre 2009.

3 – Résultats

▪ Entre juin 2001 et février 2009, soit en 8 ans, 23 effets indésirables (EI) ont été notifiés aux CRPVs. Deux ont été exclus car non liés au SYNAGIS® : 1 cas de bronchiolite à VRS survenue 1 mois après la première dose de SYNAGIS® et 1 cas d'hydrocéphalie lié à une malformation de Dandy Walker.

Les 21 autres cas, possiblement liés au SYNAGIS® sont survenus à un âge moyen de $7,35 \pm 4,3$ mois [2 – 18], majoritairement chez des garçons (70 %). Par ailleurs, 19 cas (90%) étaient graves. SYNAGIS® avait été prescrit dans le cadre de l'AMM dans 85 % des cas (n = 18), hors AMM 2 fois et non précisé 1 fois.

Les effets indésirables rapportés sont :

- 4 cas d'inefficacité définie comme survenue d'une bronchiolite à VRS malgré au moins deux doses de SYNAGIS®,
- 10 cas de manifestations respiratoires (récidive lors de la ou des injection(s) suivante(s) dans 5 cas) allant d'une aggravation de la pathologie habituelle jusqu'à un arrêt cardiorespiratoire :
 - 3 cas de dégradation de l'état respiratoire, dont 2 avec récurrence lors de l'administration suivante,
 - 3 cas de bronchospasme dont 2 avec récurrence lors de l'administration suivante,
 - 2 cas de cause infectieuse certaine (VRS, *Branhamella catarrhalis*)
 - 2 cas d'arrêt cardiorespiratoire dont 1 avec récurrence lors de l'administration suivante,
- 3 cas de manifestations cutanées (réaction locale, éruption maculopapuleuse, rash, urticaire) parfois associés à arthralgies, fièvre, agitation,
- 2 cas de manifestations hématologiques (pancytopenie, neutropénie),
- 1 cas de trouble de conduction cardiaque : bloc auriculo-ventriculaire (BAV) complet avec bradycardie,
- 1 cas de fièvre isolée.

L'évolution a été une guérison (ou un retour à l'état antérieur) 15 fois, un décès 2 fois, une séquelle 1 fois (BAV persistant) et non précisée 3 fois. Les 2 décès sont survenus dans un contexte de détresse respiratoire sévère avec arrêt respiratoire irréversible en dépit de moyens de réanimation adaptés.

▪ Entre juin 2001 et novembre 2009, soit en 8,5 ans, 27 EIs ont été notifiés au laboratoire. Quatre cas ont été exclus car il s'agissait d'erreur de dose sans conséquence ou d'EI non lié au SYNAGIS® (bronchiolite à VRS survenue 20 jours après la première dose de SYNAGIS®).

Les 23 autres cas, possiblement liés au SYNAGIS® sont survenus à un âge moyen de $10,2 \pm 7,2$ mois [2 – 30], majoritairement chez des garçons (53 %). Par ailleurs, 11 cas (56 %) étaient graves.

Les EIs rapportés sont :

- 5 cas d'inefficacité définie comme la survenue d'une bronchiolite à VRS malgré au moins deux doses de SYNAGIS®,
- 4 cas de manifestations cutanées (urticaire, psoriasis, érythème, allergie),
- 4 cas de malaise (1 cas de décompensation cardiaque après chaque dose chez un enfant ayant une cardiopathie, 1 cas de difficultés respiratoires, 1 cas de malaise avec hypothermie et 1 cas de bradycardie avec apnée),
- 3 cas de décès (sans information pour l'un, enfant porteur d'une cardiopathie et d'un pacemaker pour le 2^e et mort subite pour le dernier [prématuré de 28 SA]),
- 3 cas de fièvre dont 2 avec récurrence lors de l'administration suivante,
- 2 cas de manifestations respiratoires (toux, bronchite),
- 1 cas de leucopénie,
- 1 cas de douleur au site d'injection.

L'évolution a été une guérison (ou retour à l'état antérieur) 14 fois, un décès 3 fois et non précisée 6 fois.

Outre ces données de notification spontanée, les autres informations disponibles sont :

▪ Les résultats d'une étude réalisée en France dans des services de néonatalogie, de cardiologie ou de pneumologie pédiatrique, portant sur 1 420 enfants traités par SYNAGIS® pendant la saison épidémique 2005 – 2006.

Entre décembre 2005 et 2006, soit en 1 an, 326 événements indésirables ont été notifiés. Ils sont survenus chez 245 patients d'âge moyen de $7,67 \pm 5,8$ mois [1 – 36], chez des garçons dans 60,5 % des cas. SYNAGIS® avait été prescrit dans le cadre de l'AMM dans 84,3 % des cas, hors AMM 216 fois (15,5 %) et non précisé 42 fois.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les manifestations respiratoires (267 cas) allant d'une aggravation de la pathologie habituelle jusqu'à un arrêt cardiorespiratoire, et les cas d'inefficacité (27 cas).

L'évolution a été une guérison (ou retour à l'état antérieur) 224 fois (68,7 %), une guérison avec séquelle 1 fois (0,3 %), une guérison en cours 40 fois (12,3 %), une amélioration 7 fois (2,1 %) et non précisé 51 fois (15,6 %).

▪ Cinq études cliniques internationales ont été réalisées entre janvier 2001 et novembre 2009. Deux sans comparateurs et trois avec, dans lesquelles le groupe témoin n'a reçu aucun traitement une fois et un traitement par motavizumab (un anticorps monoclonal humanisé) deux fois.

En France, 43 cas d'événements indésirables ont été rapportés dans ces études cliniques sur cette période. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont également été les manifestations respiratoires (35) et les cas d'inefficacité (5).

4 – Présentation des données européennes

Au cours de la période considérée, différents rapports d'évaluation ont circulé au niveau européen, notamment concernant les PSUR ou le renouvellement quinquennal.

Les taux de notification d'effets indésirables varient de 1,8 à 2,1 ‰ entre février 2004 et octobre 2008.

Ces documents ne rapportent pas de nouveau signal de pharmacovigilance. En revanche, ils soulignent la nécessité de :

- surveiller certains effets indésirables : perte de connaissance, décès, sepsis, effets indésirables non listés,
- inclure « thrombocytopénie » et « convulsion avec ou sans fièvre » dans le résumé des caractéristiques du produit (effectif depuis janvier 2010),
- proposer au laboratoire une étude de suivi à long terme incluant les effets indésirables à type de maladies auto-immunes (allergiques, rhumatologiques, maladies auto-immunes directes).

5 – Evolution des chiffres de ventes

Les chiffres de ventes de SYNAGIS® sont à peu près stables depuis 2005.

L'estimation du nombre d'enfants traités, sur la base de 5 doses par enfants est résumée dans le tableau suivant :

Année	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	TOTAL
Nombre d'enfants traités	1 552	2 591	3 684	4 509	5 495	5 127	5 491	6 423	5 801	40 673

6 – Discussion et conclusion du rapporteur

Le taux de notification estimé est de 50/40 673, soit 1,22 [0,91 – 1,62]/1 000 enfants traités.

Les effets notifiés sont essentiellement respiratoires (aggravation de l'état antérieur).

Les résultats de ce point sur le suivi national de SYNAGIS® ne révèlent pas de nouveau problème de sécurité d'emploi.

Néanmoins, la rubrique « Effets indésirables » du RCP mériterait d'être mise à jour, notamment en précisant les manifestations respiratoires et en supprimant les informations qui paraissent aujourd'hui obsolètes compte tenu de l'expérience acquise depuis la commercialisation.

Ainsi, en l'absence de nouvelle donnée de sécurité d'emploi, un arrêt du suivi national de pharmacovigilance de la spécialité SYNAGIS® est souhaité.

7 – Discussion et conclusions de la Commission Nationale de Pharmacovigilance

Les résultats de ce nouveau bilan du suivi national de SYNAGIS® sont conformes au profil de sécurité d'emploi attendu et ne révèlent pas de nouveaux effets indésirables graves et inattendus. En accord avec le souhait du rapporteur et les conclusions du comité technique de pharmacovigilance, la commission nationale de pharmacovigilance propose à l'unanimité :

- l'arrêt du suivi national de pharmacovigilance de la spécialité SYNAGIS®,

- la transmission au pays rapporteur (Danemark), lors de l'évaluation européenne du prochain rapport actualisé de pharmacovigilance de SYNAGIS®, de l'avis de la Commission nationale en France proposant :
 - i) de revoir dans la rubrique « Effets indésirables » du RCP de SYNAGIS®, au niveau de «Expérience depuis la mise sur le marché» les manifestations respiratoires (afin de préciser plus clairement le type de manifestations observées) en remplaçant :
 - «effets indésirables rares : apnée»
par
 - «effets indésirables rares : dyspnée, bronchospasme, dégradation de l'état respiratoire, recrudescence des apnées »
 - ii) de mettre à jour dans la rubrique « Effets indésirables », compte tenu de l'expérience acquise en pharmacovigilance depuis la commercialisation, les informations « générales » relatives aux effets indésirables des essais cliniques (hors tableaux 1 et 2) qui n'ont plus lieu d'être présentes.

III - ALLOCUTION DU DIRECTEUR GENERAL DE L'AFSSAPS (M. JEAN MARIMBERT)

A l'occasion du renouvellement du mandant de la commission nationale de pharmacovigilance, M. Marimbert, Directeur Général de l'Afssaps, a effectué une allocution au cours de laquelle il a remercié les membres sortants en rappelant les temps forts de la précédente commission, et a présenté aux nouveaux membres le contexte de prise de décision de plus en plus complexe dans lequel la nouvelle commission doit évoluer, notamment avec la révision de la législation européenne relative à la pharmacovigilance.

IV - PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES ET LIPIOCIS®/LIPIODOL®

1 – Introduction

Nom commercial	Lipiocis®	Lipiodol®
DCI	Esters éthyliques des acides gras iodés I ¹³¹ de l'huile d'oeillette	Esters éthyliques des acides gras iodés de l'huile d'oeillette
Forme pharmaceutique	solution	solution
Classe pharmacologique	Radiopharmaceutique à usage thérapeutique dérivé de l'iode 131	Produit de contraste non hydrosoluble
Procédure d'enregistrement	nationale	nationale
Titulaire de l'AMM	Laboratoire Cis Bio International	Laboratoire Guerbet

Nom du rapporteur : CRPV de Rennes

Lipiodol® est un produit de contraste iodé constitué d'esters éthyliques des acides gras iodés de l'huile d'oeillette. Cette huile a pour particularité d'être un produit radioopaque visqueux s'accumulant dans les vaisseaux de petit calibre comme ceux des stromas tumoraux.

Lipiocis® est un produit radiopharmaceutique obtenu à partir du Lipiodol® marqué à l'iode 131. Il est autorisé en France depuis le 16 mars 1995 dans le traitement palliatif des carcinomes hépatocellulaires avec thrombose de la veine porte, non résécables et non transplantables.

Une enquête officielle a été ouverte en juin 2001 à la suite de la déclaration de 3 cas de pneumopathies interstitielles hypoxémiantes survenues après injection intra-artérielle de Lipiocis® et de Lipiodol® dans le traitement d'un carcinome hépatocellulaire. Les résultats ont montré que l'incidence des pneumopathies interstitielles au décours de l'injection de Lipiocis® (2%) semblait plus élevée que ce qui était mentionné dans le Résumé des Caractéristiques du Produits (RCP) « formes graves de pneumopathies (0,5%) » et qu'il s'agissait d'une complication grave, dont le mécanisme restait à élucider, avec un taux de mortalité de 53%.

Au vu de ces résultats, les rubriques « Effets indésirables » et « Mises en garde et précautions d'emploi » du RCP du Lipiocis® ont été modifiées avec pour la dernière rubrique l'ajout de la mention suivante : « Le risque de pneumopathie interstitielle diffuse potentiellement grave doit conduire à une surveillance pulmonaire. Ces pneumopathies surviennent environ 1 mois après l'injection de Lipiocis®, le plus souvent après la 2^{ème} injection. Elles se manifestent cliniquement par l'apparition d'une dyspnée, parfois associée à une toux sèche et des râles crépitants bilatéraux. Il est donc recommandé de réaliser une radiographie thoracique avant chaque injection de Lipiocis® et devant toute symptomatologie respiratoire ».

Par ailleurs, un courrier a été adressé, le 14 mars 2005, aux pneumologues, hépatologues et médecins en médecine nucléaire afin de repréciser le risque pulmonaire du Lipiocis®.

Lors du Comité Technique de Pharmacovigilance du 07 avril 2009, un nouveau cas de pneumopathie interstitielle diffuse d'évolution fatale, a été discuté. Il avait été alors décidé de réactualiser l'enquête officielle de pharmacovigilance relative aux pneumopathies interstitielles diffuses après injection intra-artérielle de Lipiocis® et de Lipiodol®. Cette seconde enquête porte sur les notifications d'effets indésirables respiratoires déclarés pour Lipiocis® et Lipiodol® sur la période du 01/10/2003 au 30/06/2009.

2 – Méthode

Les laboratoires Cis Bio International et Guerbet ont fourni une synthèse de leurs données de pharmacovigilance concernant les effets indésirables respiratoires sur la période du 1^{er} octobre 2003 au 30 juin 2009 ainsi que leurs chiffres de vente, un rapport d'expert et les données de la littérature jugées pertinentes.

Une requête dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) a été faite sur la période 2003 à 2009 avec Lipiocis® et Lipiodol® en « produit suspects ».

Une recherche sur Medline a identifié les mêmes références bibliographiques que celles fournies par les laboratoires pour la période considérée. La recherche a été étendue pour être exhaustive sur les études publiées avec les mots-clés suivants : « Iodized Oil/therapeutic use [Majr:NoExp] » AND Limits[English, human]. Une recherche sur Embase avec les mêmes mots-clés a été réalisée.

Une méta-analyse des proportions d'événements indésirables de type pneumopathie interstitielle a été réalisée avec une approche exacte de la vraisemblance basée sur la distribution binomiale (Hamza, 2008).

3 – Résultats et Discussion

Le carcinome hépatocellulaire est la forme la plus fréquente (80 à 90%) des cancers primitifs du foie. Il s'agit de la 5^{ème} cause de cancer et la 3^{ème} cause de mortalité par cancer. Cette fréquence est sous-tendue par celle des cirrhoses post-hépatites B ou C ou alcoolique. En France, l'incidence annuelle des carcinomes hépatocellulaires est évaluée à 10 cas pour 100.000 habitants (Trinchet¹, 2009) avec environ 5.000 nouveaux cas par an. Dans la très grande majorité des cas (80% au moins) le diagnostic est posé à un stade ne permettant plus un traitement curatif.

3.1– Données de pharmacovigilance et de la littérature :

a- Les données post-marketing du Lipiocis®

Du 01/10/2003 au 30/06/2009, et après élimination des doublons et des observations survenues avant la période considérée, 8 notifications de pneumopathie interstitielle ont été retenues (3 observations issues de la BNPV et 5 observations du laboratoire).

L'évolution a été fatale dans 4 cas. Dans 7 cas, la pneumopathie interstitielle est survenue après la 2^{ème} injection de Lipiocis®.

Sur la période considérée, 1335 flacons de Lipiocis® ont été vendus en France. Sous l'hypothèse que 70% des patients reçoivent une dose et que 30% des patients reçoivent plus d'une dose, le nombre de patients exposé a été estimé à environ 1000 patients en France sur la période considérée.

La fréquence des pneumopathies interstitielles après une injection de Lipiocis® est estimée à 1 cas /700 patients, soit 0,14%.

La fréquence des pneumopathies interstitielles après plus d'une injection de Lipiocis® est estimée à 7 cas /300 patients, soit 2,33%.

La mortalité après la 2^{ème} injection est de 4 patients/7, soit de 57%. Tous les décès sont survenus après la 2^{ème} injection.

Six cas sur les 8 cas de pneumopathies interstitielles ont été notifiés par le Centre Régional de Lutte Contre le Cancer de Rennes. Ils sont tous survenus après la 2^{ème} injection. Sachant que 123 patients de ce Centre ont reçu au moins deux doses pendant la période considérée, la fréquence estimée dans cette population est de 6/123 = 4,88%.

b) Les données post-marketing du Lipiodol®

Du 01/10/2003 au 30/06/2009, 4 notifications ont été faites, rapportant soit un tableau évocateur d'une embolie pulmonaire (n = 3), soit un tableau d'œdème pulmonaire (n = 1) d'apparition rapide.

Un cas de la littérature (Wu², 2009) mentionne les manifestations emboliques pulmonaires comme une complication peu fréquente (0,17%) et sérieuse pouvant évoluer vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë en quelques heures à quelques jours ; la dose de Lipiodol® semble être un facteur de risque ainsi que la présence d'un shunt artério-veineux.

c) Méta-analyse des données de la littérature pour Lipiocis® :

Sur les 36 études retenues pour cette analyse, soit 911 patients (604 ayant reçu une seule injection et 307 ayant reçu plus d'une injection), 24 patients ont développé une pneumopathie interstitielle dont 11 avec une évolution fatale. Huit cas sont survenus après la 1^{ère} injection (3 décès), 14 après au moins deux injections (8 décès), et dans deux cas le nombre d'injections réalisées avant le diagnostic n'est pas précisé (aucun décès).

L'estimation de la fréquence a été conduite selon le nombre d'injections réalisées (une seule dose et au moins deux doses) et selon la dose par injection (< 1,1 GBq et de 2 à 2,2 GBq). La méta-analyse des proportions d'évènements indésirables de type pneumopathie interstitielle a été réalisée avec une approche exacte de la vraisemblance basée sur la distribution binomiale.

Les évènements dont la chronologie n'était pas précisée (2 cas), ont été comptés comme étant survenus après la 2^{ème} dose acceptant ainsi une surestimation du risque. Une deuxième analyse (pouvant être assimilée à une analyse de sensibilité) a été faite en considérant ces cas comme étant survenu après la 1^{ère} dose, estimation tendant à sous-estimer le risque.

Estimation de l'incidence selon le nombre d'injections et la dose (Résultats exprimés avec l'IC_{95%})

¹ Trinchet JC, Alperovitch A, Bedossa P, Degos F, Hainaut P, Van Beers B. Épidémiologie, prévention, dépistage et diagnostic du carcinome hépatocellulaire. Bull Cancer 2009 Jan;96(1):35-43.

² Wu GC, Perng WC, Chen CW, Chian CF, Peng CK, Su WL. Acute respiratory distress syndrome after transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinomas. Am J Med Sci. 2009 Nov;338(5):357-60

		Nombre d'injection ^(a)	
		1 injection	2 injections ou plus
Toutes doses confondues		0,67% (0,15 à 2,99%) ^(a) (36 études, 604 patients, 8 évènements)	2,58% (0,59 à 10,65%) ^(b) (21 études, 307 patients, 16 évènements)
Dose par injection	Faible < 1,1 GBq	0% (10 études, 106 patients, 0 évènements)	0% (5 études, 36 patients, 0 évènements)
	Forte 2 à 2,2 GBq	1,59% (0,38 à 6,38%) (18 études, 303 patients, 8 évènements)	5,55% (1,45 à 19%) ^(c) (13 études, 239 patients, 16 évènements)

(a) En ajoutant les deux évènements dont la date de survenue n'est pas précisée, l'estimation est de 0,7% (0,1 à 3,2%)

(b) En retirant les deux évènements dont la date de survenue n'est pas précisée, l'estimation est de 1,98% (0,39 à 9,40%)

(c) En retirant les deux évènements dont la date de survenue n'est pas précisée, l'estimation est de 4,12% (0,96 à 15,9%)

Les estimations de la méta-analyse restent néanmoins imprécises : les intervalles de confiance sont en effet larges. Les données issues des essais cliniques pourraient dès lors paraître plus robustes concernant le nombre d'injections de Lipiocis[®] bien que pour 2 évènements cela ne soit pas précisé. Cette analyse souligne l'impact de la dose (pas d'évènement observé avec une dose < 1,1 GBq) et du nombre d'injection à la dose de 2 à 2,2 GBq par injection.

3- Utilisation thérapeutique du Lipiocis

Lipiocis[®] dans son indication actuelle :

Un bénéfice trop faible en termes de survie, des contraintes liées à l'administration du produit, l'émergence récente des thérapies ciblées (Nexavar[®]) et d'autres procédés de radiothérapie interne (Yttrium, Rhénium) ont rendu marginale l'utilisation du Lipiocis[®] en traitement palliatif.

Ceci est bien confirmé par les chiffres de ventes. On observe ainsi à partir de 2004, une diminution constante des ventes (289 flacons en 2004 et 190 flacons en 2009) qui sont concentrées principalement sur 6 centres : CHU de Marseille, CHU de Bordeaux, CAC de Rennes, CHU de Grenoble, CHU de Nantes et CAC de Rouen.

Autres utilisations du Lipiocis[®]

Des études cliniques ont été conduites ou sont en cours dans d'autres indications :

- *Traitement adjuvant après traitement curatif hors transplantation*

Un essai clinique, randomisé, multicentrique, sans insu, proposant Lipiocis[®] comme traitement adjuvant du carcinome hépatocellulaire (CHC) associé au virus de l'hépatite C est actuellement en cours (ANRS HC06). Des patients avec cirrhose après hépatite virale ou alcoolique et ayant bénéficié d'une résection hépatique ou de la destruction percutanée d'un ou deux nodules carcinomateux de moins de 5 cm, ont été tirés au sort pour recevoir en traitement adjuvant une seule injection à visée curative de Lipiocis[®] à la dose de 2,2 GBq, 11 à 12 semaines après l'intervention à visée curative, ou aucun traitement. Le premier patient a été inclus en juillet 2005. La fin de l'essai est prévue pour septembre 2011.

Au 31 juillet 2009, 70 patients avaient été inclus, 38 avaient reçu une injection de Lipiocis[®] et parmi ces derniers patients deux ont présenté un effet indésirable respiratoire qualifié soit de pneumopathie interstitielle soit de fibrose pulmonaire; un de ces patients est décédé d'une insuffisance respiratoire avec fibrose dans les suites d'une erreur d'injection (une injection intra-artérielle fémorale). L'autre a présenté une pneumopathie hypoxémiante 18 semaines après l'injection dont il a guéri avec séquelle (fibrose).

- *Traitement néo-adjuvant avant transplantation hépatique*
- *Patients récusés pour la chirurgie*

4- Conclusions et propositions du rapporteur :

Ces nouvelles données confirment une fréquence plus élevée (≈ 4%) de pneumopathie interstitielle par rapport à celle initialement observée, en particulier après la 2^{ème} injection de Lipiocis[®] et à la dose de 2 à 2,2 GBq. Cette complication a un taux de mortalité d'environ de 50%.

Le rapporteur propose une mise à jour du résumé des caractéristiques du produit, avec l'ajout des mentions suivantes:

- Rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : *Le risque de pneumopathie infiltrative diffuse potentiellement fatale doit conduire à une surveillance pulmonaire. Ces pneumopathies surviennent environ 1 mois après l'injection de LIPIOCIS, le plus souvent après deux injections ou plus avec une fréquence estimée d'environ 5 % ; cette fréquence serait moindre après une seule injection.*
- Rubrique 4.8 « effets indésirables » : *Effets indésirables observés fréquemment: Pneumopathies infiltratives diffuses graves (environ 5 %) après deux injections ou plus à la dose de 2,2 GBq. Cette fréquence serait moindre après une seule injection. Ces pneumopathies peuvent être fatales dans environ 50 % des cas.*

5- Discussion et conclusion du Comité Technique de Pharmacovigilance du 31 août 2010

Lors de la présentation de cette enquête en Comité Technique de pharmacovigilance, les membres ont bien noté que l'utilisation du Lipiocis® était devenue marginale. Cependant, devant une fréquence de pneumopathies interstitielles plus élevée que celle initialement observée, en particulier après la 2^{ème} injection de Lipiocis®, et un taux de mortalité d'environ 50%, le Comité Technique avait proposé la ré-évaluation du bénéfice/risque du produit. Le Comité Technique était par ailleurs en faveur de la modification du RCP telle que proposée par le rapporteur et a estimé que ces nouvelles données devaient être portées à la connaissance des prescripteurs par l'envoi d'une lettre d'information.

6- Discussion et conclusion de la Commission Nationale de Pharmacovigilance

Des échanges entre l'investigateur principal de l'essai ANRS HC06 et l'expert pneumologue mandaté par le laboratoire Cis Bio ont eu lieu. Il a été souligné que le mécanisme de l'atteinte pulmonaire liée au Lipiocis® reste en l'état discuté, que ce risque était dépendant de la dose administrée et du nombre d'injections réalisées et que le bénéfice du produit dans le traitement palliatif ne semblait plus être acceptable, compte-tenu de la mise en évidence d'une augmentation du risque pulmonaire. Ce risque étant dose et nombre d'injections dépendant.

L'intérêt potentiel du produit dans le traitement adjuvant du CHC a été discuté et se trouve être en cours d'évaluation par l'essai ANRS HC06. Pour rappel un cas d'atteinte pulmonaire d'évolution fatale est survenu dans le bras Lipiocis® où 38 patients ont été inclus à ce jour versus aucun cas dans le groupe témoin.

Il a été évoqué la discordance des résultats disponibles dans le traitement adjuvant. En effet, les résultats d'une étude asiatique³ prospective auraient montré un bénéfice sur la survie à cinq ans ainsi que sur la récurrence. Alors qu'une étude rennaise⁴ rétrospective n'a montré de bénéfice que sur les récurrences. Le bénéfice de ce traitement semble diminuer à partir de la sixième année.

Les membres de la Commission nationale de pharmacovigilance ont par ailleurs été informés de la volonté du laboratoire d'arrêter la commercialisation de Lipiocis® dont l'utilisation est devenue marginale et réservée à quelques centres, et dans des indications souvent hors AMM. Le laboratoire considère en effet que le bénéfice-risque de son produit est devenu négatif en raison d'un risque accru de pneumopathie interstitielle d'évolution fatale (50% des cas).

Toutefois, cet arrêt de commercialisation soulève le problème de la poursuite de l'essai clinique en cours (ANRS HC06) dans le traitement adjuvant du CHC, alors que le laboratoire n'est pas favorable au développement de son produit dans le traitement adjuvant, et ce malgré des résultats de l'étude ANRS qui s'avèreraient positifs.

Au vu des données d'utilisation et des données de sécurité d'emploi du Lipiocis®, les membres de la Commission nationale ont proposé la ré-évaluation de la balance bénéfice/risque du produit. Cependant, devant la proposition déposée par le laboratoire d'arrêter la commercialisation de son produit, et sa décision de ne pas promouvoir une utilisation dans d'autres indications qui pourraient découler de résultats d'essais cliniques institutionnels, la CNPV n'a pas procédé à un vote.

Le département de pharmacovigilance se rapprochera des différents départements concernés au sein de l'Afssaps afin qu'une décision puisse être prise dans les meilleurs délais.

Note post-CN :

Il est à noter qu'au vu des données de pharmacovigilance disponibles et de la proposition du laboratoire d'arrêter la commercialisation de Lipiocis®, l'Afssaps a demandé de cesser la commercialisation de Lipiocis® en France, ainsi que toute exportation éventuelle de cette spécialité vers d'autres pays.

L'arrêt de la commercialisation de Lipiocis® a été effectif le 5 octobre 2010.

³ Wan Yee Lau, Eric CH Lai, Thomas WT Adjuvant intra-arterial iodine- 131-labeled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma. *Annals of Surgery* 2008 Jan; 247 (1): 43-48

⁴ Boucher E, Corbinais S, Rolland Y, Bourguet P, Guyader D, Boudejema K, Meunier B, Raoul JL Adjuvant intra-arterial injection of iodine-131-labeled lipiodol after resection of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2003;38:1237-41.