

Compte rendu de séance

CT012019013
 Direction de la Surveillance
 Mme Céline Mounier

Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012019011

Séance du mardi 26 février 2019 de 09h30 à 15h00 en salle A012

Nom des participants	CRPV	Présent	Absent /excusé
Kamel MASMOUDI	Amiens	X	
Laurence LAGARCE	Angers	X	
Siamak DAVANI	Besançon		X
Antoine PARIENTE	Bordeaux	X	
Dominique CARLHANT- KOWALSKI	Brest	X	
Basile CHRETIEN	Caen	X	
Chouki CHENAF	Clermont-Ferrand	X	
Aurélie GRANDVUILLEMIN	Dijon /Suppléante de la présidente	X	
Anne DAUTRICHE	Dijon	X	
Marion LEPELLEY	Grenoble	X	
Sophie GAUTIER	Lille	X	
Marie-Laure LAROCHE	Limoges	X	
Thierry VIAL	Lyon	X	
Joelle MICALLEF	Marseille	X	
Véronique PINZANI	Montpellier	X	
Lucie JAVOT	Nancy	X	
Gwenaëlle VEYRAC	Nantes	X	
Milou-Daniel DRICI	Nice	X	
Agnès LILLO LE LOUET	Paris HEGP		X
Laure THOMAS	Paris Henri Mondor	X	
Thomas SCHIESTEL	Paris Fernand Widal	X	
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Paris Pitié Salpêtrière	X	
Joëlle MICHOT	Paris Saint-Antoine	X	
Laurent CHOUCHANA	Paris Cochin - Port Royal	X	
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Poitiers /Présidente du CTPV	X	

Nom des participants	CRPV	Présent	Absent /excusé
Thierry TRENQUE	Reims	X	
Aurore MOREL	Reims	X	
Elisabeth POLARD	Rennes	X	
Nathalie GUILLEMANT-MASSY	Rouen	X	
Marie-Noëlle BEYENS	Saint Etienne	X	
Charlotte MULLER	Strasbourg	X	
Haleh BAGHERI	Toulouse	X	
Annie-Pierre JONVILLE BERA	Tours	X	
Corinne SIMON	Tours	X	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
Céline MOUNIER	Directrice	X	
Pascal EMPEREUR BISSONNET	Directeur adjoint	X	
Pôle Pilotage			
Anne-Charlotte THERY	Cheffe de pôle	X	
Baptiste JACQUOT	Evaluateur	X	
Christine LAGUIDE	Attachée pilotage des réseaux	X	
Pôle Sécurisation			
Véronique TONNAY	Evaluateur	X	
Mouna ABANE	Evaluateur	X	
Anne-Sophie MARIE	Stagiaire	X	
Leslie GORGE	Apprentie	X	
Pôle Gestion du signal			
Mehdi BENKEBIL	Chef de Pôle	X	
Irène BIDAULT	Evaluateur	X	
Chantal VERRACHIA	Gestionnaire	X	
Martin CECCON	Stagiaire	X	
Pôle Gestion du signal			
Nathalie GRENE-LEROUGE	Evaluateur	X	
Delphine ALLUE	Evaluateur	X	
Blandine LATORBE	Stagiaire	X	
Cécilia LEPAGE	Stagiaire	X	
DIRECTION DES SITUATIONS D'URGENCE, DES AFFAIRES SCIENTIFIQUES ET DE LA STRATEGIE EUROPEENE			
Ghania CHAMOUNI	Représentante PRAC	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			
Pôle des produits en oncologie solide			
Emilie PATRAS DE CAMPAIGNO	Evaluateur	X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, RHUMATOLOGIE, STOMATOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, UROLOGIE, GYNECOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, ALLERGLOGIE			
Pôle endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie			
Isabelle YOLDJIAN	Cheffe de pôle	X	
Tiphaine VAILLANT	Evaluateur	X	
Benjamin BURRUS	Evaluateur	X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANESTHESIE, ANTALGIE, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS, PSYCHOTROPES ET MEDICAMENTS DES ADDICTIONS			
Nathalie RICHARD	Directrice adjointe	X	
Pôle antalgie, anti-inflammatoires non stéroïdiens, ophtalmologie et médicaments de l'addiction au tabac			
Sylvain GUEHOT	Chef de pôle	X	
Sylvain PERRIOT	Evaluateur	X	
Florent ARINAL	Evaluateur		

Sujets abordés	Avis EU nécessaire avant publication	
<p><u>1. Introduction</u> Déclaration des conflits d'intérêts Adoption du compte rendu du CTPV du mois de décembre</p> <p><u>2. Dossiers Produits – Substances</u> 2.1 Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité LEMTRADA® (alemtuzumab) 2.2 Point sur les migrations dans l'artère pulmonaire de l'implant d'étonogestrel 2.3 Enquête nationale de pharmacovigilance sur les toxicités graves des spécialités contenant du 5-fluorouracile ou de la capécitabine en lien avec un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase</p>	Pour adoption	non
	Pour avis	

Déroulement de la séance	
Déclaration des conflits d'intérêts	
Direction en charge du dossier	Direction de la Surveillance
Horaire de passage	9h45 à 10h00
Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été déclarée ni retenue au cours de la séance du Comité technique de pharmacovigilance du 11 décembre 2018.	

Nom du dossier	Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité LEMTRADA® (alemtuzumab)
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions
CRPV en charge du dossier	CRPV de Dijon
Horaire de passage	10h00 - 10h30
Références documentaires	Rapport et présentation du CRPV
Suivi national de pharmacovigilance – 2^{ème} rapport	

1. Introduction

Nom commercial	LEMTRADA® 12 mg solution à diluer pour perfusion
DCI	Alemtuzumab
Excipients	Phosphate disodiquedihydraté (E339) ; Sel d'EDTA disodiquedihydraté ; Chlorure de potassium (E508) ; Dihydrogénophosphate de potassium (E340) ; Polysorbate 80 (E433) ; Chlorure de sodium ; Eau pour préparations injectables
Forme pharmaceutique et dosage	Voie d'administration intraveineuse (IV) Flacon à usage unique contenant 12 mg d'alemtuzumab dans 1,2 ml (10 mg/ml)
Classe pharmacologique	Immunosuppresseurs sélectifs Code ATC L04AA34
Indications	Traitement chez les patients adultes atteints d'une forme active de sclérose en plaques rémittente (SEP-RR) définie par des paramètres cliniques ou IRM
Condition de prescription et de délivrance (France)	LISTE I Médicament réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée aux spécialistes en neurologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Procédure d'enregistrement	Procédure d'enregistrement européenne centralisée Pays rapporteur : Danemark Pays co-rapporteur : Suède
Titulaire d'AMM/ Exploitant	Sanofi Belgium/Sanofi Aventis France
Date d'obtention de l'AMM	12/09/2013
Date de commercialisation en France	05/10/2016
Pays commercialisant la spécialité	Au 12/09/2018, Lemtrada® est approuvé dans plus de 70 pays dont l'Europe

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal antilymphocytaire commercialisé dès 2001 dans l'indication de leucémie lymphoïde chronique à cellules B (MabCampath®). Le 12/09/2013, il a été autorisé selon une procédure européenne centralisée sous un autre nom commercial : Lemtrada®, dans la sclérose en plaques récurrente-

rémittente (SEP). En France, Lemtrada® est commercialisé depuis le 05/10/2016. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été accompagnée de la mise en place d'un plan de gestion des risques (PGR) européen et d'un suivi national de pharmacovigilance en France en raison du profil de risque à surveiller (réactions à la perfusion, troubles auto-immuns, infections graves, malignité) et d'un schéma d'administration particulier initialement de 2 cycles de 5 et 3 perfusions à un an d'intervalle avec une surveillance de 48 mois. Depuis le 15/11/2017, jusqu'à 2 cycles de 3 perfusions de traitement supplémentaires peuvent être envisagés si nécessaire avec un suivi de la sécurité d'emploi du médicament jusqu'à 48 mois après la dernière perfusion. Ce rapport est le second rapport du suivi national de Lemtrada® et couvre la période du 01/04/2017 au 30/11/2018.

2. Méthode

L'analyse a été faite à partir des cas graves et des cas non graves envoyés par le laboratoire Sanofi entre le 01/04/2017 et le 30/11/2018 et des cas graves et non graves enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) sur la même période. Un tri manuel a été effectué afin d'exclure les cas pour lesquels l'alemtuzumab était utilisé dans une autre indication que la SEP. L'estimation du taux de notification spontanée a utilisé les données d'exposition fournies par la firme. Une recherche bibliographique a été réalisée le 01/12/2018 dans PubMed et le 11/12/2018 à partir des bases de données Micromedex® et Martindale. Les rapports de sécurité de la firme (PBRER/PSURs) sur la période du 13/09/2016 au 12/09/2018 ont également été consultés.

3. Résultats

Les données de ce second rapport du suivi national de Lemtrada® sont basées sur l'analyse de 52 cas inclus dont 32 cas graves (61,5%) survenus chez 94 patients (65,4% de femmes) d'âge médian 32,5 ans. Ces cas regroupent 128 effets indésirables dont 87 graves (68%). Le profil d'effets indésirables analysés correspond globalement aux effets listés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et plus particulièrement surveillés par le PGR. Les effets indésirables sont notamment représentés par : 10 cas d'affections thyroïdiennes dont 8 cas graves (thyroïdite, maladie de Basedow, hyper et hypothyroïdie) ; 7 cas de réactions liées à la perfusion dont 3 cas graves (bradycardie sévère ; urticaire généralisée avec oedème laryngé ; tachycardie, fièvre, céphalée et anomalies biologiques faisant craindre une infection) ; 6 cas d'affections rénales dont 2 cas graves (syndrome néphrotique et glomérulonéphrite extra-membraneuse) ; 4 cas d'affections cutanées dont 1 grave (photosensibilité) ; 4 cas d'infections dont 2 graves (érysipèle) ; 4 cas graves d'atteintes hématologiques (dont 3 cas d'anémie hémolytique auto-immune) ; 4 cas d'affections du système nerveux central dont 3 cas graves de rechute de SEP ; 2 cas graves de tumeurs (cancer du sein ; môle hydatiforme) ; 2 cas graves d'anomalies congénitales (fente labiale ; hyperthyroïdisme congénital) ; 2 cas d'affections du système immunitaire (immunosuppression ; hypogammaglobulinémie) ; 2 cas de troubles généraux dont 1 grave (fatigue) ; 1 cas grave de péricardite et 1 cas grave de cholécystite alithiasique.

Sur la période couverte par ce rapport, un cas de mise en jeu du pronostic vital (anémie hémolytique auto-immune) a été rapporté et aucun cas de décès n'a été signalé.

4. Conclusion du rapporteur

Le profil des effets indésirables analysés dans ce second rapport est globalement conforme aux effets attendus et listés pour Lemtrada®. Les cas sont en majorité graves (61,5%) et notamment les affections thyroïdiennes (8 cas graves sur 10). Plusieurs effets attirent plus particulièrement notre attention par leur caractère inattendu (péricardite, anomalie congénitale) ou pour lesquels une conduite à tenir pourrait être proposée afin de réduire les risques (bradycardie dans un contexte de réaction liée à la perfusion). Au vu de ces données, du profil de sécurité de Lemtrada® avec un risque d'effets indésirables (troubles auto-immuns) pouvant apparaître plusieurs années après le traitement et du faible nombre de patients exposés en France, le rapporteur propose une poursuite du suivi national des cas graves et non graves de Lemtrada®. Une attention particulière sera portée à la survenue de nouveaux cas de péricardite, d'anomalies congénitales (maladie de Basedow, malformations) et à la gravité des atteintes thyroïdiennes qui représentent un risque particulier pour les femmes enceintes. Une demande à la firme de revue cumulative des PSURs pour les péricardites est proposée. Le rapporteur suggère aussi une modification du RCP à la rubrique 4.4 : « Une surveillance incluant la fréquence cardiaque est recommandée pendant et jusqu'à deux heures après la perfusion de Lemtrada® ».

5. Discussion et conclusion du Comité technique de pharmacovigilance

La Direction Produit est en accord avec les propositions du CRPV rapporteur.
Le CTPV a conclu à l'unanimité à la poursuite du suivi national.

Nom du dossier	Point sur les migrations dans l'artère pulmonaire de l'implant d'étonogestrel
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, urologie, gynécologie, pneumologie, orl, allergologie
CRPV en charge du dossier	CRPV de TOURS
Horaire de passage	10h30 – 11h15
Références documentaires	Rapport et présentation du CRPV

1. Introduction

Date(s) d'ouverture du Suivi national et présentations antérieures en CTPV	Ouverture : suivi national depuis 2002 Présentations en CTPV: -26/02/2019 --> migration dans l'artère pulmonaire -06/03/2018 --> interactions et grossesses par inefficacités -18/06/2013 --> profil de sécurité et effets indésirables -09/09/2003 --> profil de sécurité et effets indésirables	
Nom commercial	Nexplanon®	Implanon®
DCI	étonogestrel	étonogestrel
Excipient(s) à effet notable	sulfate de baryum (15 mg), copolymère éthylène/acétate de vinyle, stéarate de magnésium	copolymère éthylène/acétate de vinyle, stéarate de magnésium
Forme pharmaceutique et dosage	implant de 68 mg	implant de 68 mg
Classe pharmacologique	contraceptif progestatif	contraceptif progestatif
Indication(s)	contraception (chez la femme de 18 à 40 ans)	contraception (chez la femme de 18 à 40 ans)
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste I	Liste I
Procédure d'enregistrement	Procédure de reconnaissance mutuelle, Pays-Bas rapporteur	Procédure de reconnaissance mutuelle, Pays-Bas rapporteur
Titulaire d'AMM / Exploitant	MSD FRANCE	Organon
Date d'obtention de l'AMM Européenne	2001	1999
Date de commercialisation en France	janvier 2011	de mai 2001 à décembre 2010
Pays commercialisant la (les) spécialité(s)	96 pays	57 pays

2. Contexte

Nexplanon® (ex Implanon®) fait l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance depuis 2002. Depuis cette date, trois rapports ont été réalisés par le CRPV de Tours : deux sur l'ensemble des effets indésirables de cet implant (09/09/2003, 18/06/2013), et un sur les interactions médicamenteuses et les grossesses par inefficacité (06/03/2018).

Dans le cadre d'une variation européenne visant à sécuriser la pose et le retrait de Nexplanon®, une revue des cas de migration d'Implanon® ou de Nexplanon® dans l'artère pulmonaire a été demandée par l'ANSM le 21/09/2018.

L'objectif de cette revue était de recenser et d'analyser tous les cas français de migration dans l'artère pulmonaire rapportés avec Implanon® ou Nexplanon® depuis leur commercialisation.

3. Matériels et méthode

Le suivi a porté sur les cas de migration d'Implanon® ou de Nexplanon® dans l'artère pulmonaire (ou ses branches) notifiés en France au laboratoire ou à l'ANSM depuis le début de la commercialisation de ces implants (respectivement mai 2001 et janvier 2011) jusqu'à l'automne 2018.

Les données suivantes ont également été demandées au laboratoire MSD afin d'estimer l'incidence des cas : les données de ventes, une estimation du nombre annuel de patientes exposées en France.

Une recherche bibliographique a été effectuée en parallèle.

4. Résultats

La revue de sécurité a permis de retrouver et d'analyser 27 cas graves de migration de l'implant d'étonogestrel dans l'artère pulmonaire ou ses branches (1 cas avec Implanon®, 26 cas avec Nexplanon®). L'âge médian et moyen des patientes était de 25 ans avec des extrêmes à 16 et 39 ans. Les circonstances de découverte ont permis de mettre en évidence des migrations non symptomatiques (implant devenu non palpable sans autres signes cliniques) et des cas de survenue avec manifestations de symptômes respiratoires et/ou des douleurs cardiothoraciques. Dans la plupart des cas, l'implant a pu être retiré par voie endovasculaire après examens complémentaires (imagerie), mais chez environ 20% des patientes (6/27) une thoracoscopie ou une thoracotomie dont certaines compliquées, ont été nécessaires. Ainsi, la prise en charge peut s'avérer complexe, ce d'autant que l'implant est retrouvé tardivement. Il est donc primordial de l'extraire rapidement après la migration.

L'incidence des cas notifiés augmente annuellement depuis 2013, elle a pu être estimée en France à 1,76 cas pour 100 000 patientes. Cette incidence est très supérieure à l'incidence mondiale estimée par la firme (1,3 cas pour 1 000 000 implants).

Outre le fait de limiter la pose aux praticiens déjà expérimentés (ce qui est déjà le cas depuis septembre 2016* par une formation recommandée en centres experts), il convient de :

- surveiller régulièrement la présence de l'implant par simple palpation
- rechercher systématiquement l'implant localement et à distance s'il n'est pas palpable immédiatement après la pose, s'il devient non palpable ensuite ou si des signes locaux (hématome) sont apparus au décours de la pose.
- vérifier la bonne position de l'implant en cas de manifestations respiratoires, signes potentiellement annonciateurs d'une migration au niveau de l'artère pulmonaire.

Une modification du lieu de pose, autre que le bras, pourrait également être étudiée afin de limiter les lésions intra-vasculaires et neurologiques accidentelles à la pose et/ou au retrait de l'implant.

5. Discussion

Nexplanon® est enregistré en procédure de reconnaissance mutuelle avec les Pays-Bas comme pays rapporteur. Une variation européenne est actuellement en cours de procédure pour modifier le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et la notice dans l'objectif de mieux sécuriser la pose et le retrait de l'implant. Lors du CTPV, les questions posées au laboratoire pharmaceutique quant aux mesures proposées ont été discutées. Il a notamment été question de la pertinence du site d'insertion actuel (proche de structures vasculo-nerveuses), de l'incidence des cas rapportés de migration de l'implant dans l'artère pulmonaire, des hématomes apparaissant au décours de la pose comme possible facteur prédictif d'une migration de l'implant et de la formation préventive des professionnels de santé. Il apparaît que le risque de migration de l'implant dans l'artère pulmonaire reste peu connu des professionnels de santé, au regard de leur pratique clinique. A contrario, les avantages de l'implant (indice de Pearl très faible, observance facilitée) semblent mis en avant sans être contrebalancés par le risque de migration, notamment sur les sites d'information publics (ex : <https://www.choisirscontraception.fr/>).

6. Conclusion et perspectives

En complément de la procédure européenne en cours dont la finalisation est attendue pour l'été 2019, il a été proposé qu'une information soit effectuée auprès des utilisatrices et des professionnels de santé par le relais des associations et des sociétés savantes, notamment au niveau du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). Parallèlement la Haute Autorité de Santé (HAS) et Santé Publique France (SPF) seront informés du risque de migration de l'implant afin de nuancer le bénéfice de cette méthode contraceptive qui est très utilisée en France. Ces communications seront suivies d'une information de sécurité de l'ANSM.

NOTE POST-CTPV (08/10/2019) : Dans le but de renforcer les mesures de réduction des risques proposées (en matière d'information et de suivi), la France a initié un arbitrage au CMDh en juillet 2019. Dans l'attente de la conclusion de cette procédure (octobre 2019), la Haute Autorité de Santé (HAS) et Santé Publique France (SPF) ont été informés du risque de migration de l'implant et la fiche mémo sur la contraception a été mise à jour par la HAS sur ce risque.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/1e_maj_contraceptionadulte-procreer-060215.pdf

*<https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nexplanon-R-risque-de-migration-dans-les-vaisseaux-sanguins-et-dans-la-paroi-thoracique-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Nom du dossier	Information aux CRPV – Signal de maculopathies pigmentaires sous ELMIRON® (pentosan)
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, urologie, gynécologie, pneumologie, orl, allergologie
Synthèse de l'information	
La direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, urologie, gynécologie, pneumologie, orl, allergologie a informé les CRPV d'un signal de maculopathie pigmentaire sous ELMIRON® (pentosan). La direction produit a profité de ce comité pour demander aux CRPV s'ils avaient eu des retours de professionnels de santé sur cette problématique et il n'y a pas de cas dans la base nationale de pharmacovigilance. Les CRPV souhaiteraient une ouverture d'enquête de pharmacovigilance pour investiguer ce signal.	

Nom du dossier	Enquête nationale de pharmacovigilance sur les toxicités graves des spécialités contenant du 5-fluorouracile ou de la capecitabine en lien avec un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles
CRPV en charge du dossier	CRPV de Paris Cochin
Horaire de passage	14h à 14h45
Références documentaires	Rapport et présentation du CRPV
Suivi national de pharmacovigilance	

1. Introduction

Date(s) d'ouverture du Suivi national et présentations antérieures en CTPV	Ouverture : 12 avril 2018 Présentation: NA	
Nom commercial	XELODA®	
DCI	Capecitabine	5-fluorouracile
Excipient(s) à effet notoire	Lactose anhydre (capecitabine) Sodium (5-fluorouracile)	
Forme pharmaceutique et dosage	Capecitabine 150 mg et 500 mg, comprimés pelliculés 5-fluorouracile 50mg/ml et 1000 mg/20 ml et 5000 mg/100 ml, solutions à diluer pour perfusion	
Classe pharmacologique	Analogues pyrimidiques (L01BC02 et L01BC06)	
Indication(s)	<p>Capecitabine est indiqué :</p> <ul style="list-style-type: none"> -en traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III (Stade C de Dukes) après résection -dans le traitement du cancer colorectal métastatique -en première ligne, dans le traitement du cancer gastrique avancé, en association à une chimiothérapie à base de sel de platine -en association avec le docétaxel dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec à une chimiothérapie cytotoxique. -en monothérapie dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec aux taxanes et à une chimiothérapie contenant une anthracycline ou lorsqu'une chimiothérapie par anthracycline n'est pas indiquée. 	<p>5-fluorouracile est indiqué dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Adénocarcinomes digestifs évolués. -Cancers colorectaux après résection en situation adjuvante. -Adénocarcinomes mammaires après traitement locorégional ou lors des rechutes. -Adénocarcinomes ovariens. -Carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures et œsophagiennes.
Condition de prescription et de délivrance (France)	-liste I -médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement	

	-prescription hospitalière -prescription réservée aux spécialistes et services CANCEROLOGIE -prescription réservée aux spécialistes et services HEMATOLOGIE -prescription réservée aux spécialistes et services ONCOLOGIE MEDICALE	
Procédure d'enregistrement	Centralisées, décentralisées et nationales	Nationales
Titulaire d'AMM / Exploitant	Accord, Biogaran, Arrow, Biogaran, Cristers, EG, Mylan, Sandoz, Teva, Zentiva, Roche	Pfizer, Accord, Teva
Date d'obtention de l'AMM Européenne	02/02/2001	NA
Date de commercialisation en France	02/02/2001	1996
Pays commercialisant la (les) spécialité(s)	Tous les membres de l'UE.	

2. Contexte

Le 5-Fluorouracile (5-FU) et sa prodrogue la capécitabine sont des fluoropyrimidines, largement utilisées dans de nombreux types de cancer, notamment digestifs et mammaires en situations adjuvantes. Le nombre de patients traités en France par une fluoropyrimidine est estimé à environ 80 000 par an. Les fluoropyrimidines induisent des toxicités sévères (grade 3-4) chez environ 10 à 40% des patients, et létales chez environ 0,2 à 0,8% des patients. Certaines toxicités (digestives et hématologiques) sévères et précoces sont associées à un déficit d'activité en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), enzyme limitante du métabolisme d'inactivation de ces médicaments. La prévalence du déficit partiel en DPD est estimée entre 3 et 15%, et celle du déficit complet entre 0,1 et 0,5%. De nombreuses publications dans la littérature rapportent une association entre toxicités sévères des fluoropyrimidines et déficit en DPD. Plusieurs cas marquants de toxicités sévères en lien avec un déficit en DPD ont été rapportés par les CRPV. Par ailleurs, à l'étranger, deux recommandations de sociétés savantes proposent le dépistage pré-thérapeutique des sujets déficitaires en DPD pour prévenir ces toxicités sévères, même si les modalités de dépistage (génotypage et/ou phénotypage) ne font pas consensus. En France, le Réseau national de Pharmacogénétique (RNPGx) et le groupe de pharmacologie clinique oncologique (GPCO)-Unicancer ont également publié des recommandations de dépistage du déficit en DPD en février 2018. Dans ce contexte, l'ouverture d'une enquête nationale de pharmacovigilance a été décidée avec pour objectif principal d'évaluer l'évolution des cas de toxicités graves liées au déficit en DPD par rapport à la publication de ces recommandations. La première partie de cette enquête (rapport intermédiaire) consiste à établir un état des lieux des données de pharmacovigilance sur les toxicités graves aux fluoropyrimidines en lien avec un déficit en DPD, avant la publication des recommandations.

3. Matériels et méthode

Les données analysées sont, sur la période définie par l'enquête, (i) l'ensemble des cas graves issus de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) (analyse macroscopique), (ii) les cas graves de toxicités issus de la BNPV ou notifiés au laboratoire où une recherche de déficit en DPD a été effectuée (analyse ciblée), et (iii) les données de pharmacovigilance issues de la revue de la littérature. Le nombre d'ATU de Vistogard®, antidote des fluoropyrimidines, octroyée par l'ANSM est également analysé ainsi que l'évolution du nombre de tests de recherche du déficit en DPD réalisés en France. Cette enquête comporte ainsi deux périodes : janvier 2013 – février 2018 (période I) et mars 2018 – février 2019 (période II) et deux rapports seront produits : (i) un rapport intermédiaire (le présent rapport) pour la période I, et (ii) un rapport final incluant la période II.

4. Résultats

Notifications de pharmacovigilance :

Sur une période de 5 années (2013-2017), la notification des cas graves sous fluoropyrimidines est en augmentation avec un total de 1503 cas graves notifiés dont 103 (6,9%) cas de décès et 135 (9,0%) cas de mise en jeu du

pronostic vital. Il y a sur ces 5 années, 81 cas graves comportant une recherche du déficit en DPD, incluant 11 décès et 7 mises en jeu du pronostic vital. La recherche du déficit en DPD est effectuée dans 80% des cas a posteriori, pour expliquer une toxicité particulièrement sévère ou fatale. Dans les 20% des cas où le dépistage a été effectué avant le traitement, lorsqu'un déficit n'a pas été retrouvé, il n'y a pas eu de décès directement en lien avec une toxicité des fluoropyrimidines, ni de mise en jeu du pronostic vital. Le profil des EI rapportés chez les patients avec ou sans déficit en DPD identifié est globalement comparable et correspond principalement à des atteintes muqueuses digestives et/ou hématologiques. Cependant, en cas de déficit en DPD identifié, la survenue des toxicités est plus précoce (après la 1^{ère} voire la 2^{ème} cure) et d'évolution plus fréquemment défavorable. De plus, certains déficits n'ont possiblement pas été identifiés dans les cas où la recherche était fondée uniquement sur le génotypage dans des conditions propres à chaque laboratoire (type et nombre de variants recherchés).

Parmi les 11 cas de décès où une recherche du déficit a été effectuée, 10 (91%) patients étaient porteurs d'un déficit en DPD (complet n=3, partiel n=4, sans précision n=3). En outre, 5 des 6 patients ayant un déficit complet en DPD sont décédés ou ont eu une mise en jeu du pronostic vital. A l'inverse, parmi les 50 patients qui ne présentaient pas de déficit en DPD, seul 1 est décédé (non lié à la toxicité directe des fluoropyrimidines) et 2 ont eu une mise en jeu du pronostic vital.

Données de réalisation des tests de recherche d'un déficit en DPD sur le territoire :

L'activité de pharmacogénétique en termes de phénotypage et/ou de génotypage de la DPD a été recueillie auprès des 16 laboratoires exerçant cette activité en France. Dans la majorité des centres, à l'exception notamment de Toulouse, Marseille et Nice, un génotypage et phénotypage (si présence des deux échantillons analysables), sont effectués en parallèle pour la recherche du déficit en DPD pour un patient donné. Les données ne permettent pas de savoir si les tests sont réalisés avant ou après le traitement par fluoropyrimidine.

Il est ainsi possible d'estimer que sur la période des 12 mois (01/03/2017 – 28/02/2018) précédant la publication des recommandations du GPCO-Uncancer et du RNPGx, entre 6000 et 7000 patients ont eu une recherche de déficit en DPD. Etant donné le nombre de 80000 patients traités par une fluoropyrimidine chaque année en France traités chaque année, cela correspond à environ 7 à 9% des patients traités.

Données de la littérature :

Un total de 55 cas a été identifié sur la période 2013-2017. Ces cas sont volontairement présentés séparément du fait d'un important biais de publication, avec la présence d'un déficit complet ou partiel en DPD dans 54 cas (98,2%). Les effets indésirables ne sont pas toujours clairement identifiables, certains case reports mentionnant uniquement une « toxicité du 5-FU ». Les effets rapportés sont comparables au profil des cas retrouvés dans la BNPV. Il n'a pas été identifié de nouveau signal de pharmacovigilance parmi ces cas de la littérature.

5. Discussion

Sur les 5 années de la période de cette enquête (01/01/2013 - 28/02/2018), le volume de vente du 5-FU est constant en France alors que le volume de vente de capécitabine semble être en progression. Le nombre de patients recevant un traitement à base de fluoropyrimidine en France a été estimé à environ 80000 patients chaque année, principalement en traitement adjuvant du cancer colorectal ou du cancer du sein, dont entre 7-9% ont eu une recherche de déficit en DPD (avant ou après traitement).

Un total de 1503 cas graves en lien avec une fluoropyrimidine a été analysé, incluant 103 décès et 135 mises en jeu du pronostic vital. Le nombre de cas notifiés est en augmentation sur la période (notamment +44% en 2017) et plus globalement depuis 2003, début de la période du dernier point de pharmacovigilance. Le nombre de patients avec un déficit en DPD identifié est également en progression, et est étroitement corrélé avec le nombre de décès ou de mises en jeu du pronostic vital notifiés chaque année.

Parmi l'ensemble de ces cas graves, il y a 81 cas pour lesquels une recherche de déficit en DPD a été effectuée, incluant 11 décès et 7 mises en jeu du pronostic vital.

Modalités de la recherche du déficit en DPD :

Le déficit en DPD peut être dépisté par phénotypage ou génotypage, avec la recherche des principaux variant de DPYD associés à une baisse d'activité (DPYD*2, DPYD*13, c.2846A>T et l'haplotype B3). Cependant, du fait de l'existence de nombreux variants rares, et de modifications post-transcriptionnelles, il y a une mauvaise corrélation entre le génotype et le phénotype. Bien qu'à l'international les recommandations néerlandaises et américaines sont fondées sur le génotypage (plus facile à mettre en œuvre), les recommandations publiées par l'INCa (Institut National du Cancer) en décembre 2018 préconisent un dépistage fondé sur le phénotypage avec le dosage de l'uracilémie, notamment pour des raisons de meilleure valeur prédictive négative par rapport au génotypage. C'est donc cette technique qui est officiellement recommandée en France depuis décembre 2018, ce dépistage devant dorénavant être effectué chez chaque patient devant être traité par une fluoropyrimidine, avec un délai de rendu du résultat de l'ordre d'une semaine selon l'INCa.

Par ailleurs, la principale recommandation de l'INCa concerne les patients ayant un déficit complet en DPD qui ne devraient pas recevoir de fluoropyrimidines, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique. Concernant les patients ayant un déficit partiel, la posologie doit être réduite sur la base d'un dialogue clinico-biologique mais aucune proposition d'adaptation de dose n'a fait consensus.

Temporalité de la recherche du déficit en DPD :

Parmi les 81 cas où un déficit en DPD a été recherché, la prévalence des décès est significativement plus importante que parmi l'ensemble des cas graves. Les cas pour lesquels il y a eu une recherche de déficit en DPD sont donc globalement plus sévères que l'ensemble des cas graves sur la période. Par ailleurs, dans 65 (80 %) cas, la recherche du déficit a été effectuée a posteriori, à visée explicative probablement devant une toxicité particulièrement sévère, voire un décès. Ce résultat est attendu si l'on considère que les patients qui avaient un déficit complet en DPD, identifiés en préemptif, n'ont très probablement pas reçu de fluoropyrimidine. De manière identique, ceux qui avaient un déficit partiel, identifiés a priori, ont reçu une posologie réduite de 5-FU et ont donc potentiellement eu moins d'effets indésirables graves. Ce résultat est à mettre en perspective par rapport au nombre de phénotypage et de génotypage réalisés chaque année par le réseau national de pharmacogénétique hospitalière qui est pour l'instant relativement limité.

Parmi les 16 (20 %) cas où le dépistage du déficit en DPD a été fait avant le traitement, 13 patients n'avaient pas de déficit et 3 patients avaient un déficit partiel et ont reçu une posologie adaptée. Il n'y a pas eu de décès lié à une toxicité des fluoropyrimidines, ni de mise en jeu du pronostic vital chez ces 13 patients sans déficit. La plupart des cas de toxicités graves aux fluoropyrimidines chez ces 13 patients sans déficit sont survenus lorsque le dépistage a été effectué sur la base du génotypage, qui présente une mauvaise sensibilité pour la détection du déficit en DPD, du fait notamment de la présence de nombreux variants rares de DPYD ou de modifications post-transcriptionnelles. Il n'est pas exclu que ces patients présentaient un déficit en DPD qui n'aurait pas été détecté par le génotypage.

Cela confirme que le déficit en DPD n'explique probablement pas l'ensemble des toxicités graves aux fluoropyrimidines, mais prévient les toxicités particulièrement sévères mettant en jeu le pronostic vital ou entraînant le décès des patients. Ce résultat est en accord avec la stratégie du dépistage recommandée par l'INCa depuis décembre 2018, fondée sur le phénotypage en première intention par mesure de l'uracilémie.

Gravité des effets indésirables en cas de déficit en DPD :

Le profil des effets indésirables par SOC est globalement similaire entre les cas avec et sans déficit en DPD. Cependant, les effets indésirables graves surviennent significativement de manière plus précoce chez les patients présentant un déficit complet ou partiel (après la 1ère ou au maximum après la 2ème cure en très grande majorité) par rapport aux patients ne présentant pas de déficit en DPD. De plus, l'évolution est, de manière significative, plus fréquemment défavorable chez les patients porteurs d'un déficit complet ou partiel en DPD. Ainsi, parmi les 11 cas de décès où une recherche du déficit a été effectuée, 10 (91 %) patients étaient porteurs d'un déficit en DPD. En outre, 5 des 6 patients ayant un déficit complet en DPD sont décédés ou ont eu une mise en jeu du pronostic vital. A l'inverse parmi les 50 patients qui ne présentaient pas de déficit en DPD, seul 1 est décédé (non lié aux toxicités habituelles des fluoropyrimidines) et 2 ont eu une mise en jeu du pronostic vital.

Profil des effets indésirables :

Les principaux effets indésirables sont hématologiques (neutropénie anémie pancytopénie) et digestifs (diarrhées, vomissements, mucite, colite). Le tableau clinique majoritaire comporte une association de ces deux types de toxicités, qui peuvent se développer rapidement après la première cure de fluoropyrimidine en cas de déficit en DPD. Il semble y avoir une prévalence plus importante du déficit en DPD chez les patients ayant des toxicités hématologiques, d'autant plus quand elles sont associées à des toxicités digestives, par rapport aux patients ayant seulement une toxicité digestive isolée. A noter tout de même que les protocoles FOLFIRI (5-fluorouracile, acide folinique, irinotécan) et FOLFIRINOX (5-fluorouracile, acide folinique, irinotécan, oxaliplatine) associent de l'irinotécan au 5-fluorouracile, dont les principaux effets indésirables sont également la diarrhée et la neutropénie. Le rôle de l'irinotécan peut également être possible dans certains cas, notamment en cas de déficit en UGT1A1, enzyme principale du métabolisme de ce médicament. Ces effets indésirables digestifs et hématologiques sont bien décrits dans le RCP des spécialités à base de 5-FU et de capécitabine, à l'exception de la colite qui ne figure pas dans le RCP des spécialités à base de 5-FU (mais bien présent pour la capécitabine).

Sur le plan cutané, des syndromes mains-pieds ont été identifiés mais uniquement chez des patients n'ayant pas de déficit en DPD. La sévérité et la précocité de l'atteinte digestive et hématologique chez les patients porteurs d'un déficit en DPD fait que ces patients n'ont probablement pas eu le temps d'avoir une atteinte cutanée.

Sur le plan cardiaque, au moins un cas de myocardite dont l'imputabilité semble probable a été identifié. Cet effet ne figure pas actuellement dans le RCP des spécialités à base de 5-FU et de capécitabine. Les effets indésirables cardiaques dont la myocardite sont des effets indésirables du 5-FU bien rapportés dans la littérature. Suite aux commentaires du dernier PSUR du 5-FU, les effets cardiaques, dont la myocardite, vont être rajoutés en rubrique 4.4 « Mises en garde et précautions d'emploi » du RCP des spécialités à base de 5-FU.

Sur le plan neurologique, 5 cas d'encéphalopathie sont rapportés dont au moins 2 cas pour lesquels une hyperammoniémie a été recherchée et retrouvée. Cet effet ne figure pas actuellement dans le RCP des spécialités à base de 5-FU et de capécitabine. L'encéphalopathie hyperammonémique est un effet indésirable du 5-FU bien rapporté dans la littérature, probablement en lien avec un blocage du cycle de Krebs par le fluoroacetate, un des métabolites des fluoropyrimidines. Suite aux commentaires du dernier rapport périodique de sécurité (PSUR) du 5-FU, l'encéphalopathie hyperammonémique va être rajoutée en rubriques 4.4 et 4.8 « Effets indésirables » du RCP des spécialités à base de 5-FU.

6. Conclusion et perspectives

La première partie de cette enquête visait à établir un état des lieux des données de pharmacovigilance sur les toxicités graves aux fluoropyrimidines en lien avec un déficit en DPD, avant la publication des recommandations du dépistage du déficit en DPD par le GPCO-Unicancer et le RNPgX le 28 février 2018. La stratégie nationale du dépistage du déficit en DPD a entre-temps été précisée par l'INCa et la HAS (Haute Autorité de Santé) en décembre 2018.

La première partie de cette enquête confirme la sévérité des toxicités aux fluoropyrimidines en cas de déficit en DPD : l'évolution est fatale dans un tiers des cas. En cas de déficit complet en DPD, il y a un décès ou une mise en jeu du pronostic vital dans la quasi-totalité des cas. A l'inverse en l'absence de déficit en DPD identifié, il n'a pas été rapporté de décès lié aux toxicités des fluoropyrimidines. L'utilisation de l'antidote, selon ses indications actuelles, n'étant pas adaptée à ces cas de toxicités sévères, la prévention passe essentiellement par le dépistage pré-thérapeutique des patients déficitaires en DPD. Une mise à jour du RCP des spécialités à base de 5-FU et de capécitabine paraît nécessaire pour être en accord avec ces recommandations.

Par ailleurs, la première partie de cette enquête a identifié deux signaux de pharmacovigilance (myocardite et encéphalopathie hyperammonémique) qui devraient prochainement être rajoutés au RCP des spécialités à base de 5-FU suite aux commentaires sur le dernier PSUR.

La seconde partie de cette enquête visera à évaluer l'impact des recommandations de dépistage pré-thérapeutique du déficit en DPD sur l'évolution du nombre et du type de cas graves rapportés en pharmacovigilance. Par ailleurs, il est proposé de prolonger la période de l'enquête jusqu'en décembre 2019 soit un an après la publication des recommandations officielles de l'INCa et de la HAS.

7. Discussions pendant le CTPV

Concernant le caractère opposable des recommandations INCa/HAS datées du 18 décembre 2018 : ces recommandations ne sont pas juridiquement opposables et l'ANSM a informé les CRPV d'un plan de renforcement de ces recommandations dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché.

L'extrapolation des résultats de l'analyse des notifications de pharmacovigilance ne permet pas d'apporter d'éléments nouveaux en faveur d'un type de dépistage (génotypage ou phénotypage) puisque dans les cas, ces données ne sont pas toujours renseignées. De plus, on constate que les tests ont été réalisés dans un grand nombre de cas après la survenue d'une toxicité grave inexpliquée, ce qui biaise toute interprétation.

L'analyse des données des laboratoires de biologie qui réalisent les tests de dépistage devrait investiguer le contexte de réalisation de ces tests (avant l'initiation des traitements ou après la survenue d'une toxicité).

L'analyse finale sera présentée dans 1 an.

Le CTPV valide l'extension de l'enquête jusqu'à décembre 2019 (12 mois après la validation des recommandations de l'INCa).

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	
Il est prévu de rentrer en contact avec le centre de référence de la mastocytose afin de travailler sur une carte patient et d'établir une liste de médicaments nécessitant une mise en garde voire une contre-indication chez les patients atteints de mastocytose à l'instar de ce qui existe en cas de déficit en G6PD ou de porphyrie.	