

Suivis nationaux de Pharmacovigilance des anti-TNF

Remicade[®], Inflectra[®] (infliximab)

Enbrel[®] (etanercept)

Cimzia[®] (certolizumab)

Humira[®] (adalimumab)

Simponi[®] (golimumab)

Samy BABAI (CRPV Créteil)

CRPVs de Toulouse, Nancy, Nice-Alpes-Côte d'Azur

Remicade[®] (infliximab)

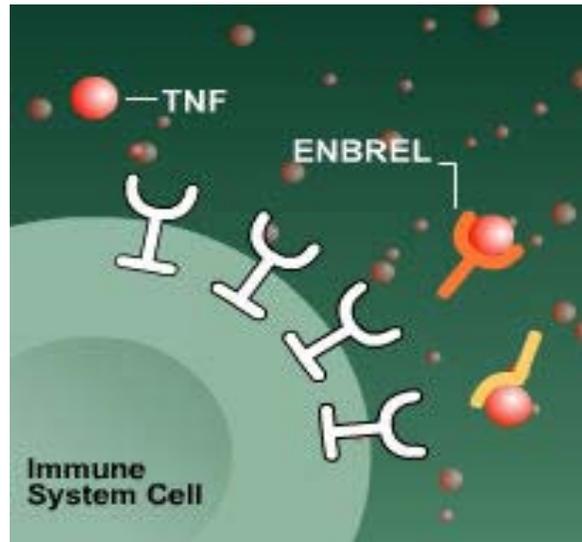
- Anti TNF- α ↓ activité inflammatoire (interleukines, CRP)
- AMM centralisée européenne (08/1998)
 - PGR, PSUR
- Commercialisation France 01/2000
- Indications
 - PR, SPA et rhumatisme psoriasique chez l'adulte
 - MICI (maladie de Crohn et RCH chez l'adulte et l'enfant)
 - Psoriasis chez l'adulte
- Administration IV 1- 2h, surveillance du patient
- Liste I, Réserve Hospitalière
- SMR important (insuffisant dans la PR en 1^{ère} ligne), ASMR II ou III

Inflectra[®] - Remsima[®] (infliximab)

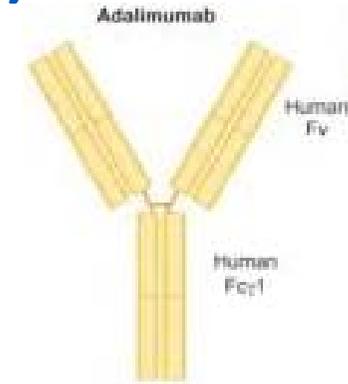
- Biosimilaires du Remicade[®]
- AMM centralisées européenne le 10 septembre 2013
- Commercialisés en France le 17 février 2015
- Indications:
 - PR, SPA et rhumatisme psoriasique chez l'adulte
 - MICI (maladie de Crohn et RCH chez l'adulte et l'enfant)
 - Psoriasis chez l'adulte
- Administration IV 1- 2h, surveillance du patient
- Liste I, Réserve Hospitalière
- SMR important (insuffisant dans la PR en 1^{ère} ligne), ASMR V

Enbrel® (Etanercept)

- Protéine de fusion soluble et dimérique
- Inhibition compétitive de la liaison du TNF α aux récepteurs solubles du TNF (affinité beaucoup plus grande)
- Formation d'un complexe avec TNF α
- Mode d'action différent des autres anti TNF α (efficacité et effet Indésirable)
- Administration SC

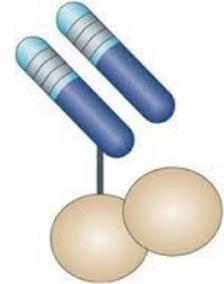


Humira® (adalimumab)



- AMM centralisée européenne (septembre 2003)
 - PGR
 - PSUR en cours d'évaluation
- Commercialisation française en septembre 2003
- Indications
 - Rhumatologiques: PR, SA, RHPSO, AJI, arthrite liée à l'enthésite
 - MICI (maladie de Crohn chez l'adulte et l'enfant, RCH chez l'adulte et l'enfant)
 - Dermatologiques: PSO, hidrosadénite suppurée
 - Uvéite
- Administration en SC
- Conditions de Prescription et de Délivrance : Liste I, PIH annuelle, réservée aux spécialistes en rhumatologie, hépato/gastro-entérologie, chirurgie digestive, dermatologie, pédiatrie et médecine interne.
- SMR important (sauf dans la PR avant TTT/MTX et le PSO : insuffisant), ASMR V

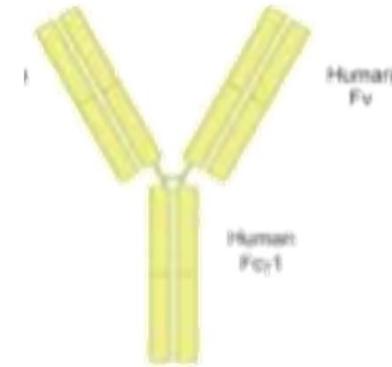
Cimzia® (certolizumab)



- Fragment Fab' d'anticorps humanisé recombinant conjugué au PEG
- AMM centralisée européenne (octobre 2009)
 - PGR
 - PSUR en cours d'évaluation
- Commercialisation française en avril 2010
- Indications uniquement rhumatologiques: PR, SA, RHPSO
- Administration en SC
- Conditions de Prescription et de Délivrance : Liste I, PIH annuelle, réservée aux spécialistes en rhumatologie et médecine interne.
- SMR important (sauf dans la PR avant TTT/MTX : insuffisant), ASMR V

Simponi[®] (golimumab)

- Anticorps monoclonal IgG1 entièrement humain
- AMM centralisée européenne (octobre 2009)
 - PGR
 - PSUR en cours d'évaluation
- Commercialisation française en octobre 2012
- Indications
 - Rhumatologiques: PR, SA, RHPSO, AJI,
 - RCH
- Administration en SC 1 fois par mois
- Conditions de Prescription et de Délivrance : Liste I, PIH annuelle, réservée aux spécialistes en rhumatologie, hépato/gastro-entérologie, chirurgie digestive, pédiatrie et médecine interne.
- SMR important (sauf dans la PR avant TTT/MTX : insuffisant), ASMR V



Objectifs et Méthodologie

Objectifs Communs

- Présentation suivi national pharmacovigilance de 5 anti-TNF
 - Limitée à des points spécifiques identifiés sur le profil des EI et cas marquants
 - Tuberculoses
 - Infections sévères (hors tuberculose)
 - Lymphomes
 - Tumeurs solides (dont glioblastome, cancers du col)
 - Atteintes neurologiques (affections démyélinisantes, SLA, polyneuropathies)
 - Surdité
 - Diarrhées graves
 - Hypersensibilités graves
 - Décès

Méthodologie Commune

- Période d'évaluation du 01/01/2010 → 31/12/2015
- Chiffres de ventes fournis par le laboratoire
 - Estimation de l'exposition (confidentiel)
- Analyse des observations
 - Graves et non graves extraites de la BNPV (listings + CIOMS)
 - Requêtes effectuées par l'ANSM
 - Graves extraites des données des laboratoires concernés (listings + CIOMS)
 - Requêtes effectuées par les laboratoires concernés
 - Prise en compte des cas marquants
- Analyse des données de la littérature
- Synthèse des données européennes en cours si pertinentes

Principaux résultats

Tuberculoses

	REMICADE	ENBREL	HUMIRA	CIMZIA	SIMPONI
Nombre de cas	94	28	68	16	6
Décès	11	0	4	0	0
Incidence	-			↑	
Formes extra-pulmonaires	64% (68/94)	14% (4/28)	36% (24/68)	50%	20%
% cas malgré les recommandations suivies	2	1 mésusage	9	0	0
Commentaires	- 30 localisations NP - 66 Recos NP	RAS	- 46 reco NP - 7 non respect reco - 1 <i>forme oculaire</i>	2 cas avec prophylaxie incomplète	RAS

Discussion : tuberculose

- Incidence << littérature (patients traités par anti-TNF α)
 - Notifications en baisse pour Remicade®
- Mais ...
 - Quelques cas sévères = non respect des recommandations
 - Dépistage tuberculose latente
 - Conduite de la prophylaxie
 - **Cas fatals malgré tests de dépistage négatifs avant traitement**

Guinard et al, JEA VD, 2016

- Information nécessaire
 - Pour maintenir un taux faible
 - Pour améliorer le dépistage et la prophylaxie
 - Encore plus si modification des CPD...

Infections sévères (hors tuberculoses)

	REMICADE	ENBREL	HUMIRA	CIMZIA	SIMPONI
Nombre de cas	71	42	38	10	2
Décès	32 (45%)	10 (24%)	7 (18%)	2 (20%)	0
Incidence				↑↑	
% bactériennes	46%		68%	90%	50%
% virales	7%	12%	13%	10%	50%
% fongiques	17%	4%	10%	0%	0%
Cas particuliers	- 1 cryptococcose - 2 LEMP	- 1 Légionellose - 1 VZV fatal - 1 LEMP	- 1 varicelle fatale - 1 coccidio-ïdomycose - 1 nocardiose	- 1 légionellose - 1 grippe Uniquement PR	RAS

Discussion : infections sévères

- Littérature
 - Mortalité (tous anti-TNF confondus) 77 à 88 /100 000 PA
(Thyagarajan V, et al.. Semin Arthritis Rheum 2012;42(3):223-33)
 - Cimzia® : dans la PR, risque plus important d'effets indésirables avec le certolizumab en comparaison aux autres biothérapies (abatacept, adalimumab, étanercept, golimumab, rituximab et tofacitinib) et par rapport au DMARDs non biologiques T
(Tarp S et al. Rheumatology 2016)
 - Enbrel®: Risque infectieux plus faible que les anticorps membranaires (cf données Ratio)
- En cas de modification des CPD
 - Information nécessaire sur le risque infectieux en général, les infections rares et la mortalité associée

Lymphomes

	REMICADE	ENBREL	HUMIRA	CIMZIA	SIMPONI
Nombre de cas	44	39	62	3	6
Décès	1	3	2	0	0
Incidence	-	-	-	-	-
% Lymphomes non Hodgkiniens	43%	-	71%	50%	100%
Cas particuliers	- 3 avec un EBV - 22 cas Crohn	1 MALT	1/3 AGRESSIFS	RAS	1 MALT

Discussion : lymphomes

- Population générale : 15 cas/ 100 000 hab /an *(Registre Poitou-Charente)*
- Littérature
 - Lien entre PR et lymphome
 - Augmentation du risque de lymphome discutée
- Remicade®
 - Plusieurs cas de lymphomes T hépatosplénique sont rapportés chez des patients atteints de Maladie de Crohn.
- Enbrel®
 - 6 Lymphomes hodgkinien ; 1 lymphome du Malt (non hodgkinien) ; 9 lymphomes B (dont 1 lymphome du manteau), 2 cas de leucémie lymphoïde chronique
- Humira®
 - Le délai médian de survenue est de 52 mois, avec dans 32% des cas, une exposition antérieure à un autre anti-TNF- α . Les hommes sont plus touchés (70%) contrairement aux autres catégories d'effets indésirables.

Tumeurs solides

(dont glioblastome, cancers du col)

	REMICADE	ENBREL	HUMIRA	CIMZIA	SIMPONI
Nombre de cas	268	317	393	33	18
Décès	13	9	13	2	1
Incidence	-	-	-	-	↓
Cas particuliers	<ul style="list-style-type: none"> - 36 mélanomes - 9 cancers du colon - 5 cancers du col - 4 tumeurs neuroendocrines - 1 glioblastome - 5 cancers du pancréas 	<ul style="list-style-type: none"> - 27 mélanomes - 5 cancers du col - 2 neuro-endocrines - 4 pancréas - 16 rein 	<ul style="list-style-type: none"> - 46 mélanomes - 9 col utérus - 4 glioblastomes - 4 neuro-endocrines (2 Merkel) - ATCD ds 10 % 	1 glioblastome	1 sarcome d'Ewing

Discussion : tumeurs solides

- Remicade®
 - Informations déjà précisées dans le RCP (information générale, mélanome, carcinome à cellule de Merkel, col de l'utérus, colique)
 - A noter, 5 cancers du pancréas et 2 néphroblastomes sur exposition *in utero*
- Tumeurs rares Tumeurs à cellules de Merkel, glioblastomes = signaux suivis
 - Leiomyosarcome, myxofibrosarcome
- Cancer col de l'utérus
 - Littérature: étude suédoise = augmentation du risque (mais limites +++)
(Wadström H et al. Ann Rheum Dis 2016;75(7):1272–8)
 - Incidence de la population générale française = 6,7 cas / 100 000 femmes
- Humira® : L'âge moyen des patients est de 55,3 ans (+/-14,1). Le délai de survenue médian est de 30 mois, avec une exposition antérieure à un autre anti-TNF dans un tiers des cas. On note un tabagisme dans 20% des cas.
- Enbrel® :
 - Pré-exposition à d'autres immunosuppresseurs (facteur de risque)
- Simponi®
 - Le délai de survenue médian est de 10,5 mois mais avec une exposition antérieure à un autre anti-TNF dans 22% des cas. On note un tabagisme dans 22% des cas. L'indication la plus fréquente est la SPA (55%). Un cas a évolué vers le décès (cancer multimétastatique).

Atteintes neurologiques

(affections démyélinisantes, SLA, polyneuropathies)

	REMICADE	ENBREL	HUMIRA	CIMZIA	SIMPONI
Nombre de cas	220	90	157	34	25
Décès	1	0	0	1	0
Incidence	↑	-	-	↑	-
Cas particuliers	<ul style="list-style-type: none"> - 44 PRN aiguës ou chroniques - 16 névrites optiques 	<ul style="list-style-type: none"> - 3 SLA - 1 myélite - 1 GB - 2 Sclérose en plaques dont 1 rechute 	<ul style="list-style-type: none"> - 2 SLA - 3 Myélites 	<ul style="list-style-type: none"> - 2 SLA - 1 myélite optique fatale 	RAS

Discussion : atteintes neurologiques

- Remicade®
 - La plupart : paresthésies, neuropathies périphériques, démyélinisations et polyneuropathies
 - 16 cas de névrites optiques dont certains publiés, avec une chronologie compatible.
- Enbrel®: 2 SLA à signaler
- Humira®
 - Le délai de survenue médian est globalement de 16 mois, avec une exposition antérieure à un autre anti-TNF dans 22% des cas.
- Cimzia®
 - 1 myélite optique fatale
 - Le délai de survenue médian est globalement de 1 mois, avec une exposition antérieure à un autre anti-TNF dans 41% des cas
- Simponi®
 - Le délai de survenue médian est de 7 mois mais avec une exposition antérieure à un autre anti-TNF dans 18% des cas.

Surdité

	REMICADE	ENBREL	HUMIRA	CIMZIA	SIMPONI
Nombre de cas	27	4	24	4	3
Incidence	-	-	-	-	-
Cas particuliers	/	1 bilat 2 unilat 1 Brutale	8 bilat 8 unilat 8 AINS	ras	ras

Discussion : surdité

- Effet paradoxal ?
 - Littérature: plusieurs améliorations de la surdité sous anti-TNF- α
- Mécanisme immuno-allergique ?
- Présence d'AINS (humira, simponi humira)
- Humira[®]: 47% de cas chez les 20-39 ans; effet list 

Diarrhées graves

	REMICADE	ENBREL	HUMIRA	CIMZIA	SIMPONI
Nombre de cas	56	16	9	13	2
Décès	1	0	0	0	0
Incidence	-	-	-	↑	-
Cas particuliers	/	Facteurs de risque associés		4 sigmoïdites	

Discussion : diarrhées graves

- Littérature
 - 16 cas de MICI survenues en cours de traitement par anti-TNF chez des patients atteints de rhumatisme inflammatoire
(Toussiroot É et al. Joint Bone Spine 2012;79(5):457–63)
- Remicade[®], Enbrel[®], Humira[®], Cimzia[®], Simponi[®]
 - Pas d'évidence de MICI induite chez des patients à indication rhumatologique
- Cimzia[®], Simponi[®]
 - Très nombreuses diarrhées dans les PSURs mais possible inefficacité / MICI
- Remicade[®]
 - Risque décrit d'exacerbation, surveillé à l'Europe. Risque de surinfection à CMV décrit dans la littérature, pas de signal dans le suivi national

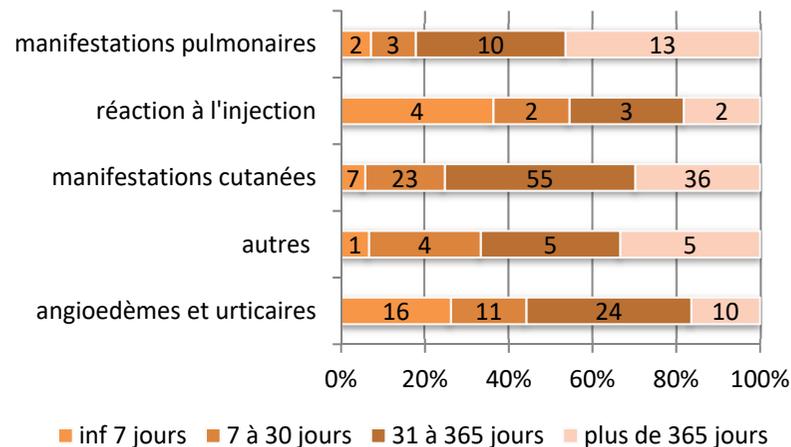
Hypersensibilités graves

	REMICADE	ENBREL	HUMIRA	CIMZIA	SIMPONI
Nombre de cas	920	186	393	69	35
Décès	1	0	1	0	0
Incidence	↑↑	-	-	↑	-
Cas particuliers	- 1 DRESS possible - 10% de cas choc anaphylactique	RAS	- 1 pneumopathie fatale - 2 pemphigoïdes bulleuses	RAS	RAS
Délai de survenue	Majoritairement perf 2 à 3 ou lors de réintroduction	- 6 dermatites bulleuses	Réactions croisées	50% pdt 1 ^{er} mois	Toute la durée du traitement

Discussion : hypersensibilités graves

- Remicade® : pas de nouveau signal, risque bien identifié (pas de décès)
- Enbrel®: pas de nouveau signal
- Humira® (effet le plus rapporté)

HUMIRA délai de survenue



- Pour les 5 traitements
 - Information sur la survenue à tout moment du traitement
 - Possibilité de réaction croisée

Décès

	REMICADE	ENBREL	HUMIRA	CIMZIA	SIMPONI
Nombre de cas	82	48	42	8	4
Incidence	↑	-	-	↑	-
Causes principales	Infections Cancers Exposition in utero	Infections cancers	Cancers CV Infections	Cancers Infections	RAS
Cas particuliers	6 cas d'IDM		4 expo <i>in utero</i>	Myélite optique	RAS

Discussion : cas fatals

- Causes principales = infections, cancers et causes cardiovasculaires
- Tératogénicité : à revoir par le groupe grossesse?
 - Attention au report sur Cimzia® (plus d'infections...)
- Remicade® :
 - Pas de signal identifié parmi les causes de décès

Synthèse des cas notifiés

	REMICADE	ENBREL	HUMIRA	CIMZIA	SIMPONI
Tuberculoses	79	21	39	113	28
Infections (hors tuberculoses)	59	32	23	81	11
Lymphomes	37	20	37	16	34
Tumeurs solide	224	242	205	250	101
Atteintes neurologiques	184	69	76	137	62
Troubles de l'audition	19	8	11	24	17
Diarrhées graves	47	12	5	105	11
Hypersensibilités graves	769	142	200	557	197
Décès	68	33	28	65	22

Synthèse des propositions

Conclusions et propositions

- Remicade®/Inflectra®: Le profil de tolérance est bien connu et les risques majeurs sont inclus dans le RCP. L'analyse des sujets d'intérêts est rassurante sur la période étudiée. Nombreuses observations d'inefficacités médicamenteuses avec Inflectra®
- Enbrel®: Les effets indésirables retenus pour cette analyse sont tous décrits dans le RCP, à l'exception de la surdité pour laquelle la mention ne semble pas pertinente
- Humira®
 - Ajout du risque de cancer du col de l'utérus + mention d'un frottis systématique avant et en cours de traitement
 - Ajout de myélite (atteinte neurologique)
 - Ajout de diarrhée
- Cimzia®
 - Risque de cancer du col de l'utérus + mention d'un frottis systématique avant et en cours de traitement
 - Ajout de SLA
 - Mention de myélite (alignement sur CCDS)
 - Remplacement « hypermotilité » par « diarrhée »
- Simponi®
 - Ajout de diarrhée (déjà présent dans la notice patient)
 - Risque de cancer du col de l'utérus + mention d'un frottis systématique avant et en cours de traitement