



Vigilance-News
Édition 30 – Mai 2023

S'abonner à la newsletter

Abonnez-vous aux Vigilance-News de Swissmedic et inscrivez-vous à la newsletter sur la sécurité des médicaments !

Vous recevrez régulièrement par e-mail les nouvelles informations dans les domaines de la pharmacovigilance (Healthcare Professional Communication) et du contrôle du marché (rappels de lots, ruptures de stock) :

www.swissmedic.ch/newsletter-fr



Scannez le code QR et connectez-vous avec Swissmedic sur les médias sociaux !

Connaissez-vous le magazine « Visible » de Swissmedic ?

C'est une publication semestrielle qui traite de sujets en lien avec les nombreuses activités de Swissmedic. Abonnez-vous dès aujourd'hui. C'est gratuit !

<https://www.swissmedic.ch/notre-profil-publications-visible>

Impressum

Rédaction

Thomas Stammschulte, Eva Eyal, Helena Bill

Auteurs

Tugce Akyüz, Julia Engels, Eva Eyal,
Max Mendez Lopez, Irene Scholz,
Thomas Schwartz, Thomas Stammschulte,
Valeriu Toma, Oliver Wildner

Centres régionaux de pharmacovigilance

CRPV Genève : Kuntheavy-Roseline Ing Lorenzini,
Maja Ratajczak Enselme, Caroline Samer
CRPV Lausanne : François Girardin, David Haefliger,
Jérémie Tachet
CRPV Tessin : Francesca Bedussi, Alessandro Ceschi,
Laura Müller, Roberta Nosedà

Mise en page et composition

Swissmedic, division Communication

Nous remercions toutes et tous nos collègues qui ont contribué à l'élaboration de cette édition des Swissmedic Vigilance-News.

Dans cette édition

4 Éditorial

5 Sécurité des médicaments et case reports

- 5 Une analyse des événements rapportés dans VigiBase® lors des grossesses exposées à des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire
- 10 Liens entre ibrutinib – vénétoclax et la leucoencéphalopathie multifocale progressive
- 13 Innocuité du remdésivir en présence d'une myasthénie grave, expérience d'un hôpital universitaire
- 16 Inhibiteurs des JAK : un dosage individualisé est-il nécessaire ?
- 20 Augmentation du risque d'infections graves, d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE), de tumeurs malignes, de thromboses et de mortalité globale lors du traitement des maladies inflammatoires chroniques sous inhibiteurs des Janus kinases (JAKi)
- 26 Myocardites et péricardites suite à la vaccination de patients âgés contre le COVID-19 : évaluation des déclarations d'EI reçues par Swissmedic
- 28 Déclarations d'effets indésirables présumés après l'administration de vaccins bivalents contre le COVID-19
- 29 Effets indésirables présumés après l'administration de vaccins contre la variole du singe en Suisse

32 Système suisse d'hémovigilance

- 32 Erreurs de transfusion (IBCT) et quasi-erreurs

36 Informations sur le site web de Swissmedic

- 36 Gros plan sur la pharmacovigilance
- 36 Effets indésirables des vaccins contre le COVID-19 en Suisse
- 37 Healthcare Professional Communication
- 38 Communications

Contact

Merci d'adresser vos suggestions et commentaires sur cette édition à l'adresse suivante :
news.vigilance@swissmedic.ch.

Éditorial

Chère lectrice, cher lecteur,

En matière de sécurité des médicaments, il est indispensable de prendre des mesures lorsqu'on fait de nouvelles découvertes scientifiques ou que la pharmacovigilance révèle certaines tendances. Un des débats en cours actuellement porte sur les inhibiteurs des Janus kinases (JAKi), qui sont associés à une augmentation des infections graves, des événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE), des pathologies malignes, des thromboses, et de la mortalité (toutes causes confondues). Un article de la présente édition expose les mesures prises par la FDA aux États-Unis, par l'EMA, et par Swissmedic pour réduire les risques liés à ces substances et pour informer à ce propos, tandis qu'un autre aborde la question de la relation dose-effet des JAKi.

L'analyse des déclarations spontanées d'EI permet de saisir et d'analyser les nouvelles données sur le profil de risque des médicaments. Le lien potentiel entre l'ibrutinib / le vénétoclax et la leucoencéphalopathie multifocale progressive est également étudié dans cette édition. Dans un autre article, un CHU revient sur l'expérience qu'il a accumulée lors de l'administration de remdésivir à des patients atteints de myasthénie grave.

Les constatations récentes sont particulièrement importantes pour certains groupes exposés [à une substance donnée], dont les femmes enceintes. Un article décrit ainsi une étude portant sur les déclarations spontanées d'exposition à des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire pendant la période périnatale, et sur l'apparition potentielle d'événements indésirables liés à la grossesse dans ce contexte.

Au niveau des vaccins, les effets indésirables post-vaccinaux, que l'on appelle AEFI (« Adverse Events Following Immunization »), continuent à faire l'objet d'un suivi après les grandes campagnes de vaccination contre le COVID-19. Swissmedic a ainsi évalué les déclarations de myocardites et de péri-cardites survenues après l'administration de vaccins

contre le COVID-19 à des personnes âgées, ainsi que les déclarations d'effets indésirables présumés faisant suite à des vaccins bivalents contre le COVID-19. Les déclarations d'AEFI apparus après la vaccination contre la variole du singe sont également mises en lumière dans un article.

Dans le domaine de l'hémovigilance, tant les erreurs de transfusion (« Incorrect Blood Component Transfused », IBCT) que les erreurs découvertes avant la transfusion (quasi-erreurs ou « Near Misses ») sont déclarées et analysées afin de renforcer la sécurité des transfusions. Cette procédure est décrite dans le deuxième volet de notre série sur l'hémovigilance.

Nous réitérons notre appel à envoyer à Swissmedic vos déclarations d'effets indésirables de médicaments (EI) et d'AEFI ainsi que vos déclarations concernant l'hémovigilance, car cela nous permet de continuer à recueillir des données actuelles sur la sécurité d'emploi des médicaments. Vous trouverez toutes les informations nécessaires au sujet de l'envoi de ces déclarations sur notre site Internet www.swissmedic.ch.

Cette 30^e édition des Swissmedic Vigilance-News se distingue également par une nouvelle mise en page plus contemporaine.

Nous espérons, chères lectrices, chers lecteurs, que vous apprécierez cette édition remodelée.

Eva Eyal

Pharmacienne et rédactrice des
Swissmedic Vigilance-News

Division Sécurité des médicaments, Swissmedic

Sécurité des médicaments et case reports

Une analyse des événements rapportés dans VigiBase® lors des grossesses exposées à des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire

Dre Roberta Nosedà, PhD ; Laura Müller, Msc ; Dre Francesca Bedussi, MD ; Pr Alessandro Ceschi, MD, MSc

Division de pharmacologie et de toxicologie cliniques,
Institut des sciences pharmacologiques de Suisse méridionale, Entité hospitalière cantonale, Lugano, Suisse

Introduction

Les points de contrôle immunitaire (*immune checkpoints*) sont impliqués dans la préservation de la tolérance immunitaire maternelle au fœtus en développement (1, 2). Par conséquent, l'inhibition des points de contrôle immunitaire que sont la protéine 1 de la mort cellulaire programmée (PD-1), ses ligands (ligands 1 et 2 de la protéine de mort cellulaire programmée, PD-L1 et PD-L2) et la protéine antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique (CTLA-4) pourrait déclencher une réponse immunitaire au fœtus (3). Des études précliniques ont démontré que l'administration d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI) pendant la grossesse augmente le risque de mort fœtale (4). Les ICI ne sont dès lors pas recommandés chez les femmes enceintes ou en âge de procréer (en l'absence d'une contraception efficace) (5). Cependant, certains rapports présentant des cas cliniques d'exposition à des ICI avant, pendant ou après la conception mentionnent des issues favorables pour le fœtus et soulignent l'absence d'anomalies fœtales (6–17).

Compte tenu des défis inhérents à la recherche sur les grossesses et des limitations qui en découlent, ainsi que des questions éthiques que pose l'inclusion de femmes enceintes dans les essais cliniques, les systèmes basés sur les déclarations spontanées à grande échelle constituent une source privilégiée de données issues du monde réel (*real-world data*) pour étudier la sécurité des médicaments pendant la grossesse.

Afin d'en savoir davantage sur la sécurité des ICI pendant la grossesse, Nosedà R et al. (18) ont interrogé VigiBase®, la base globale de données de pharmacovigilance de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), et ont décrit la plus grande série à

ce jour de déclarations spontanées d'effets indésirables (EI) qui proviennent de la pratique clinique et qui mentionnent une exposition aux ICI pendant la période péri-gestationnelle, ainsi que, le cas échéant, l'issue des grossesses concernées.

Méthodologie

Cette étude s'appuyait à la fois sur des analyses de disproportionnalité et sur une évaluation au cas par cas des déclarations d'effets indésirables dédoublées extraites de la base de données VigiBase® depuis sa création jusqu'au 30 avril 2022. Cette approche complémentaire a été mise en œuvre pour offrir un tableau exhaustif de cette problématique sous l'angle de la pharmacovigilance. L'étude en question portait sur les ICI suspectés et sélectionnés parmi les principes actifs suivants : ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atézolizumab, avélumab, durvalumab, cemiplimab et dostarlimab. Les rapports retenus relaient des événements (favorables ou défavorables) liés aux grossesses, recueillis grâce au questionnaire normalisé « Pregnancy and neonatal topics » du dictionnaire MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) sur lequel VigiBase® s'appuie. Après sélection, les déclarations ont été réévaluées manuellement pour vérifier que les patientes en question avaient bien été exposées à des ICI pendant la période péri-gestationnelle et que l'issue mentionnée se rapportait spécifiquement à la grossesse. Les auteurs ont décrit les caractéristiques démographiques et cliniques des déclarations incluses dans la cohorte étudiée. Les événements en lien avec une grossesse ont été classés dans deux catégories : événements chez la mère, et dénouement pour le fœtus ou le nouveau-né. Afin de détecter des signaux de sécurité potentiels, les auteurs ont ensuite soumis à des analyses de

disproportionnalité (données brutes et données du sous-groupe de déclarations concernant des femmes âgées de 20 à 44 ans – d’après les caractéristiques de la cohorte étudiée), les dénouements de grossesses relatés dans au moins cinq déclarations parmi celles qui avaient été sélectionnées. Puis ils ont calculé le risque relatif rapporté (ROR – reporting odds ratio), et l’ont considéré comme significatif lorsque la limite inférieure de l’intervalle de confiance à 95 % (IC) était > 1. Trois groupes de déclarations ont été utilisés en guise de comparateurs : (i) la base de données entière, (ii) uniquement les déclarations suspectant des agents néoplasiques autres que les ICI afin de prendre en compte l’indication en tant que facteur de confusion, et (iii) uniquement les déclarations suspectant des agents néoplasiques autres que les ICI et soumises après 2011 (l’année où l’ipilimumab, le tout premier ICI, a été autorisé par la FDA aux États-Unis).

Tableau 1 : rapports dans VigiBase® au 30 avril 2022 concernant les événements en lien avec des grossesses exposées à des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire.

Pregnancy-related outcomes	n (%), N=56
Maternal outcomes	
<i>Specific pregnancy complications</i>	
Pre-eclampsia	1 (1.8)
HELLP syndrome	1 (1.8)
Placental disorder	1 (1.8)
Placental infarction	1 (1.8)
<i>More general outcomes</i>	
Diarrhoea	3 (5.4)
Nausea	2 (3.6)
Fatigue	2 (3.6)
Abdominal pain	2 (3.6)
Pruritus	2 (3.6)
Chest pain	2 (3.6)
Diabetes mellitus	1 (1.8)
Hypophysitis	1 (1.8)
Arthralgia	1 (1.8)

Hypophagia	1 (1.8)
Starvation	1 (1.8)
Ketoacidosis	1 (1.8)
Urinary tract infection	1 (1.8)
Neutropenia	1 (1.8)
Lung disorder	1 (1.8)
Iron deficiency anaemia	1 (1.8)
Antiphospholipid syndrome	1 (1.8)
Abdominal distension	1 (1.8)
Autoimmune disorder	1 (1.8)
Anxiety	1 (1.8)
Cardiac disorder	1 (1.8)
Tri-iodothyronine increased	1 (1.8)
Insomnia	1 (1.8)
Dyspnoea	1 (1.8)

Foetal / neonatal outcomes

Normal newborn	4 (7.1)
Live birth	1 (1.8)
Foetal death	1 (1.8)
Stillbirth	1 (1.8)
Spontaneous abortion	12 (21.4)
Abortion induced	7 (12.5)
Spontaneous abortion incomplete	1 (1.8)
Foetal growth restriction	6 (10.7)
Foetal distress syndrome	1 (1.8)
Small for gestational age	1 (1.8)
Umbilical cord compression	1 (1.8)
Prematurity	18 (32.1)
Neonatal respiratory distress syndrome	2 (3.6)
Hypoxia	1 (1.8)
Lung disorder	1 (1.8)
C-reactive protein increased	1 (1.8)
White blood cell count increased	1 (1.8)
Retinopathy of prematurity	1 (1.8)
Neonatal intraventricular haemorrhage	1 (1.8)
Motor developmental delay	1 (1.8)
Neonatal type 1 diabetes mellitus	1 (1.8)
Birth defects	
Congenital hand malformation	1 (1.8)
Congenital pulmonary valve disorder	1 (1.8)
Congenital hypothyroidism	1 (1.8)
Hypospadias	1 (1.8)

Résultats

En date du 30 avril 2022, la cohorte étudiée rassemblait 103 déclarations sur les 123 289 qui mentionnaient des ICI en tant que médicaments suspectés. Sur ces 103 déclarations, 65 (63,1 %) provenaient des États-Unis, et deux (1,9 %), de Suisse. Au total, 86 d'entre elles (83,5 %) avaient été rédigées par un

professionnel de la santé, et 15 (14,6 %) par le patient. L'âge médian des patientes concernées était de 32 ans (entre 20 et 44 ans, n = 45), et ces dernières avaient en majorité été exposées aux ICI pendant leur grossesse (n = 77, 74,8 %). Le traitement sous ICI visait la voie PD-1 / PD-L1 (n = 76, 73,8 %)

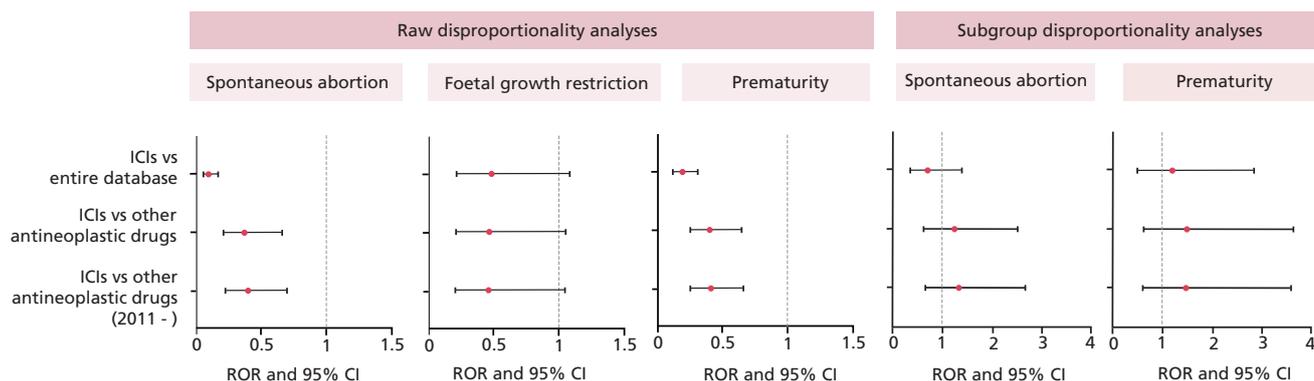


Illustration n° 1 : comparaison des taux de déclaration des avortements spontanés, des retards de croissance fœtale et des prématurités à l'aune d'analyses de disproportionnalité des données brutes et des sous-groupes (selon le sexe et l'âge, femmes âgées de 20 à 44 ans) entre les [déclarations mentionnant des] inhibiteurs de points de contrôle immunitaire d'une part, et la base de données toute entière, les [déclarations mentionnant d']autres agents néoplasiques et celles [mentionnant d']autres agents néoplasiques depuis 2011 d'autre part.

Les diagrammes en forêt (forest plots) représentent les ROR avec des intervalles de confiance à 95 %.

Abréviations : ICI = *immune checkpoint inhibitor* (inhibiteur de point de contrôle immunitaire) ; ROR = *reporting odds ratio* (risque relatif rapporté) ; CI = *confidence interval* (intervalle de confiance).

dans la plupart des déclarations, et les mélanomes malins représentaient le type de cancer sous-jacent le plus courant (affectant 28 (27,2 %) patientes dans la cohorte étudiée).

Caractérisation des événements en lien avec des grossesses

Sur les 103 déclarations, 47 (45,6 %) mentionnaient uniquement une exposition aux ICI pendant la période péri-gestationnelle, tandis que les 56 autres relataient également 104 événements en lien avec des grossesses (certaines déclarations mentionnaient plus d'un événement). Sur ces 104 événements, 36 concernaient les mères, et 68, les fœtus ou le(s) nouveau(x)-né(s) (tableau 1). Trois déclarations rapportaient des complications gestationnelles spécifiques chez la mère : pré-éclampsie, syndrome HELLP (hémolyse, élévation des enzymes hépatiques et thrombopénie) avec malformation du placenta, et un infarctus placentaire. Les 32 évé-

nements cliniques plus généraux observés chez les mères ne révélaient aucune toxicité spécifique récurrente. Au niveau des fœtus et des nouveaux-nés, cinq déclarations mentionnaient des nouveaux-nés en bonne santé/vivants, tandis que deux autres faisaient état d'issues fatales. Aucune toxicité spécifique récurrente n'a été identifiée en termes d'anomalies majeures ou d'effet indésirable immuno-induit chez les fœtus ou les nouveaux-nés.

Analyses de disproportionnalité

Les analyses de disproportionnalité des données brutes concernant les avortements spontanés, les retards de croissance fœtale et les prématurités ne mettent en évidence aucun signal correspondant à un nombre disproportionné de déclarations mentionnant des ICI pour l'un des trois groupes comparateurs prédéfinis (illustration n° 1). Les analyses de disproportionnalité du sous-groupe des femmes âgées de 20 à 44 ans ne révèlent aucun signal de sécurité,

ni pour les avortements spontanés, ni pour les prématurités quel que soit le groupe comparateur utilisé (illustration n° 1).

Discussion

La présente étude de pharmacovigilance dans VigiBase® rassemble la plus grande série à ce jour de cas exposés à des ICI pendant la période péri-gestationnelle et de dénouements de grossesses. Dans le droit fil des cas cliniques individuels qui ont été publiés précédemment (6–17), cette étude n’a identifié aucune toxicité spécifique récurrente pour la mère, le fœtus ou le nouveau-né. Aucun signal de déclarations disproportionnées d’avortements spontanés, de retards de croissance fœtale ou de prématurités n’a été détecté sous ICI.

La plupart des déclarations d’EI incluses dans la présente étude provenaient de professionnels de la santé, ce qui laisse penser que ces derniers prennent de plus en plus conscience des effets indésirables potentiels des ICI chez les femmes enceintes ou en âge de procréer. En outre, une petite moitié des déclarations faisaient état d’une exposition aux ICI pendant la période péri-gestationnelle sans relier de problème relatif à la grossesse. Ce constat pourrait confirmer qu’il reste contestable, aux yeux des professionnels de la santé, d’administrer des ICI à quelque moment que ce soit pendant la période péri-gestationnelle, incitant ainsi ces derniers à déclarer spontanément toute utilisation hors-AMM même en l’absence de complications gestationnelles.

La source de données qu’est VigiBase® a permis d’identifier et de décrire 104 événements liés à des grossesses concernant 56 patientes, soit un nombre bien plus élevé que les cas cliniques d’exposition gestationnelle aux ICI qui ont été publiés à ce jour (6–17). Malgré l’absence de détails cliniques importants pour caractériser de manière exhaustive la toxicité des ICI pendant la grossesse, VigiBase® contient un grand nombre de déclarations qui peuvent être utilisées à des fins d’exploitation de données (data mining). En effet, de plus en plus d’études de pharmacovigilance évaluent actuellement la sécurité des médicaments pendant la grossesse à l’aune d’analyses de disproportionnalité qui s’appuient sur des bases de données de

déclarations spontanées. Cependant, VigiBase® pâtit des principaux inconvénients des systèmes de déclarations spontanées, dont la sur-déclaration et la sous-déclaration, l’absence partielle ou totale de certaines informations, l’impossibilité de déterminer la causalité avec certitude, le manque d’informations sur les diagnostics différentiels et, en ce qui concerne cette étude-ci, l’absence de données de suivi des enfants.

Compte tenu du recours croissant aux ICI, y compris chez des femmes enceintes ou en âge de procréer, il est tout à fait justifié que des experts en clinique et en pharmacovigilance suivent en continu les systèmes de déclarations spontanées à grande échelle. Dans la mesure où les analyses de disproportionnalité dépendent du nombre de déclarations d’EI spontanées recueillies, les résultats de ces analyses sont appelés à évoluer au fil du temps. Il sera donc essentiel de réévaluer le profil de sécurité des ICI pendant la période péri-gestationnelle. De plus, il faudrait des études pharmaco-épidémiologiques portant sur d’autres sources de données issues du monde réel, comme les dossiers médicaux des naissances, pour évaluer précisément le moment où la patiente est exposée aux ICI au cours de la période péri-gestationnelle et pour caractériser plus avant les dénouements pertinents.

Références

- (1) Beenen, A.C.; Sauerer, T.; Schaft, N.; Dörrie, J. Beyond Cancer: Regulation and Function of PD-L1 in Health and Immune-Related Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 8599.
- (2) Borgers, J.S.W.; Heimovaara, J.H.; Cardonick, E.; Dierickx, D.; Lambertini, M.; Haanen, J.B.A.G.; Amant, F. Immunotherapy for cancer treatment during pregnancy. *Lancet Oncol.* 2021, 22, e550–e561.
- (3) Zhang, Y.H.; Tian, M.; Tang, M.X.; Liu, Z.Z.; Liao, A.H. Recent Insight into the Role of the PD-1/PD-L1 Pathway in Feto-Maternal Tolerance and Pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2015, 74, 201–208.
- (4) Poulet, F.M.; Wolf, J.J.; Herzyk, D.J.; DeGeorge, J.J. An Evaluation of the impact of PD-1 pathway blockade on reproductive safety of therapeutic PD-1 inhibitors. *Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol.* 2016, 107, 108–119.
- (5) Electronic Medicine Compendium Searched for Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Cemiplimab, Atezolizumab, Avelumab, Durvalumab, Dostarlimab. Available online: www.medicines.org.uk (accessed on 6 March 2023).
- (6) Mehta, A.; Kim, K.B.; Minor, D.R. Case Report of a Pregnancy During Ipilimumab Therapy. *J. Glob. Oncol.* 2018, 4, 1–3.
- (7) Burotto, M.; Gormaz, J.G.; Samtani, S.; Valls, N.; Silva, R.; Rojas, C.; Portiño, S.; de la Jara, C. Viable Pregnancy in a patient with metastatic melanoma treated with double checkpoint immunotherapy. *Semin. Oncol.* 2018, 45, 164–169.
- (8) Menzer, C.; Beedgen, B.; Rom, J.; Duffert, C.M.; Volckmar, A.L.; Sedlacek, O.; Richtig, E.; Enk, A.; Jäger, D.; Hassel, J.C. Immunotherapy with ipilimumab plus nivolumab in a stage IV melanoma patient during pregnancy. *Eur. J. Cancer* 2018, 104, 239–242.
- (9) Xu, W.; Moor, R.J.; Walpole, E.T.; Atkinson, V.G. Pregnancy with successful foetal and maternal outcome in a melanoma patient treated with nivolumab in the first trimester: Case report and review of the literature. *Melanoma Res.* 2019, 29, 333–337.
- (10) Bucheit, A.D.; Hardy, J.T.; Szender, J.B.; Glitza Oliva, I.C. Conception and viable twin pregnancy in a patient with metastatic melanoma while treated with CTLA-4 and PD-1 checkpoint inhibition. *Melanoma Res.* 2020, 30, 423–425.
- (11) Haiduk, J.; Ziemer, M. Pregnancy in a patient with metastatic uveal melanoma treated with nivolumab. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2021, 19, 762–765.
- (12) Salehi, I.; Porto, L.; Elser, C.; Singh, J.; Saibil, S.; Maxwell, C. Immune Checkpoint Inhibitor Exposure in Pregnancy: A Scoping Review. *J. Immunother.* 2022, 45, 231–238.
- (13) Anami, Y.; Minami, S.; Kumegawa, A.; Matsukawa, H.; Nishioka, K.; Noguchi, T.; Iwahashi, N.; Mizoguchi, M.; Nanjo, S.; Ota, N.; et al. Malignant melanoma treated with pembrolizumab during pregnancy: A case report and review of the literature. *Mol. Clin. Oncol.* 2021, 15, 242.
- (14) Andrikopoulou, A.; Korakiti, A.M.; Apostolidou, K.; Dimopoulos, M.A.; Zagouri, F. Immune checkpoint inhibitor administration during pregnancy: A case series. *ESMO Open* 2021, 6, 100262.
- (15) Hutson, J.R.; Eastabrook, G.; Garcia-Bournissen, F. Pregnancy outcome after early exposure to nivolumab, a PD-1 checkpoint inhibitor for relapsed Hodgkin's lymphoma. *Clin. Toxicol.* 2022, 60, 535–536.
- (16) Le-Nguyen, A.; Rys, R.N.; Petrogiannis-Haliotis, T.; Johnson, N.A. Successful pregnancy and fetal outcome following previous treatment with pembrolizumab for relapsed Hodgkin's lymphoma. *Cancer Rep.* 2022, 5, e1432.
- (17) Gambichler, T.; Susok, L. Uncomplicated pregnancy and delivery under ongoing nivolumab therapy for metastatic melanoma. *Melanoma Res.* 2022, 32, 131–132.
- (18) Nosedà R, Müller L, Bedussi F, Fusaroli M, Raschi E, Ceschi A. Immune Checkpoint Inhibitors and Pregnancy: Analysis of the VigiBase® Spontaneous Reporting System. *Cancers (Basel)*. 2022 Dec 28;15(1):173. doi: 10.3390/cancers15010173.

Liens entre ibrutinib – vénétoclax et la leucoencéphalopathie multifocale progressive

David Haefliger, MD ; Pr François Girardin, MD, MSc, eMBA

Centre régional de pharmacovigilance, Service de pharmacologie clinique,
Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne, Suisse

Introduction

La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est une infection opportuniste du système nerveux central (SNC) due au polyomavirus JC (1). La majorité des cas de LEMP concernent des patients co-infectés par le VIH. D'autres facteurs de risque incluent les hémopathies malignes, certaines maladies auto-immunes (sclérose en plaques, sarcoïdose, arthrite rhumatoïde), ainsi que l'immunosuppression à la suite d'une transplantation d'organe solide. Certains médicaments, dont les anticorps dirigés contre les lymphocytes B (rituximab) et les antagonistes de l'intégrine VLA4 (natalizumab) sont également associés à un risque accru de LEMP. Pour la majorité des autres médicaments, aucun lien n'a été à ce jour clairement démontré avec la survenue d'une LEMP (1–4). Les LEMP d'origine médicamenteuse se manifestent le plus souvent par des déficits moteurs ou cognitifs avec des lésions radiologiques situées essentiellement au niveau des régions frontales et pariétales (5). Dans un contexte oncologique, la LEMP médicamenteuse apparaît en moyenne 14 mois après l'introduction du médicament en cause (5). Notre rapport décrit un patient ayant développé une LEMP vraisemblablement favorisée par l'ibrutinib et le vénétoclax administrés dans le contexte d'une leucémie lymphocytaire chronique (LLC).

Description du cas

Il s'agit d'un patient septuagénaire diagnostiqué d'une LLC en 2014 et considéré en rémission après quinze cycles de rituximab et bendamustine (dernière administration en septembre 2019). En raison d'une rechute hématologique, un traitement de vénétoclax (Venclyxto®) 400 mg 1x/j et ibrutinib (Imbruvica®) 280 mg 1x/j a été initié en

janvier 2022. La dose prescrite à ce patient était inférieure au dosage standard de l'ibrutinib (420 mg 1x/j) en raison d'une interaction pharmacocinétique entre cette substance et certains inhibiteurs du CYP3A4 (amiodarone et diltiazem administrés pour un flutter auriculaire). Le reste du traitement consistait en de l'apixaban, de l'olmé-sartan et du cholécalférol/calcium. À partir de décembre 2022, le patient a progressivement développé des troubles cognitifs avec perte de mémoire et dysfonctionnement exécutif. Mi-février 2023, il est hospitalisé en raison d'un déficit moteur aigu. Les paramètres vitaux à l'admission sont les suivants : pression artérielle 140/73 mmHg, fréquence cardiaque à 67/min, saturation en O₂ à l'air ambiant 95 %, température 36,8 °C. Le patient est désorienté et l'examen neurologique objective une héminégligence multimodale droite, une ptose labiale droite ainsi qu'une parésie de l'hémicorps droit avec signe de Babinski. Les tests de laboratoire indiquent une fonction rénale stable avec une créatininémie à 136 µmol/l (N 62-106 µmol/l) et des valeurs hépatiques dans la norme. La formule sanguine complète ne révèle pas d'anomalie au niveau des neutrophiles. Concernant la numération des lymphocytes, on note des cellules B à 8 cellules/mm³ (N 80-490 cellules/mm³), des cellules T CD4+ à 359 cellules/mm³ (N 490-1640 cellules/mm³) et des cellules T CD8+ à 1709 cellules/mm³ (N 170-880 cellules/mm³). La sérologie VIH est négative. L'IRM cérébrale montre une atteinte compatible avec une LEMP sous forme de lésions multifocales dans les zones périventriculaires et sous-corticales avec un hypersignal T2 prédominant dans les régions fronto-pariéto-occipitales bilatérales. À la ponction lombaire, la protéinorachie est élevée à 707 mg/l (N 150-460 mg/l), mais le glucose et les lactates sont dans la norme.

La cellularité est normale et, en particulier, il n'y a pas de cellule tumorale au niveau de la cytologie. En revanche, les examens microbiologiques du LCR sont positifs pour le polyomavirus JC avec une PCR à 900 copies/ml. La réactivation du virus JC est attribuée à l'immunosuppression associée à la LLC, ainsi qu'au traitement de vénétoclax et ibrutinib (tous deux arrêtés). L'évolution du patient est défavorable et des soins de confort sont débutés. Il décède quatre semaines après son admission.

Analyse

Le patient a développé une LEMP dans un contexte de LLC environ un an après avoir débuté un traitement de vénétoclax et ibrutinib.

À l'instar du navitoclax, le vénétoclax est un inhibiteur sélectif de la protéine anti-apoptotique BCL-2 (lymphome à cellules B). Cette substance inhibe la protéine BCL-2, entraînant une apoptose des cellules par activation des caspases, une famille de protéases impliquées dans la mort cellulaire programmée. L'effet immunosuppresseur du vénétoclax est essentiellement dû aux cytopénies prolongées qu'il induit (6). La neutropénie et la lymphopénie associées à des infections du système respiratoire et urinaire sont des effets indésirables fréquents. Mais les infections opportunistes (comme la réactivation du virus JC) ne sont pas rapportées comme un effet indésirable de ce médicament, même sur le long terme. La base de données de l'Agence européenne du médicament ne recense que cinq cas de LEMP chez des patients sous vénétoclax. Selon une revue de la littérature, 3,6 % des patients sous vénétoclax développeraient des infections opportunistes (aspergillose, pneumocystose, nocardiose et toxoplasmose notamment). Toutefois, les auteurs ne font état d'aucune association entre le vénétoclax et la survenue d'une LEMP (7). À notre connaissance, il n'existe aucun rapport de cas décrivant un lien entre vénétoclax et LEMP. En revanche, un cas décrit un patient atteint de LLC compliquée d'une LEMP à laquelle il a survécu. Son cancer a récidivé environ sept ans après le diagnostic de LEMP et un traitement de vénétoclax a été introduit, sans entraîner de réactivation du virus JC (8).

L'ibrutinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) qui interfère avec la pathogenèse de

plusieurs cancers à cellules B. La BTK intervient au niveau de la prolifération, de la survie et de la différenciation des cellules B. Le fabricant rapporte la survenue de LEMP sous traitement par l'ibrutinib. La base de données de l'Agence européenne du médicament recense actuellement 31 cas de LEMP en lien avec l'ibrutinib. Dans une étude de la FDA basée sur des données après mise sur le marché et s'intéressant à la survenue d'une LEMP chez des patients traités par différents agents biologiques et traitements anticancéreux, les auteurs ont identifié dix cas de LEMP sous ibrutinib (9). Une série de cas rapporte cinq patients atteints de LLC qui sont décédés d'une LEMP après avoir reçu de l'ibrutinib (n = 1), de l'ibrutinib et du rituximab (n = 3) ou l'association ibrutinib + rituximab + bendamustine (n = 1). La durée médiane du traitement sous ibrutinib était de onze mois (intervalle de 1,5 à 24 mois) et la LEMP est apparue en moyenne huit ans après le diagnostic de LLC (intervalle entre 3 et 17 ans) (10). Le mécanisme suggéré pour expliquer l'association entre la LEMP et l'ibrutinib repose sur l'inhibition par l'ibrutinib de la prolifération des cellules B. Il semblerait que les cellules B et la réponse immunitaire humorale jouent un rôle crucial dans le contrôle de la réplication du virus JC (réponse antivirale induite par l'interaction entre les cellules B et T) (5, 11).

Chez ce patient, le rituximab et la bendamustine ont été administrés pour la dernière fois en septembre 2019. L'implication de ces substances dans l'apparition de la LEMP est donc peu probable. En effet, la majorité des LEMP en lien avec le rituximab apparaissent dans les deux ans après le début du traitement (12). En outre, l'association entre la bendamustine et la LEMP n'est pas confirmée dans la littérature et le long délai depuis l'administration de la dernière dose rend l'implication de cette substance peu vraisemblable (13–14).

Environ 10 à 20 % des LEMP surviennent chez des patients atteints d'hémopathies malignes. La majorité sont des lymphomes non-hodgkiniens et des LLC (1, 3). Les traitements administrés sont souvent des facteurs confondants pour expliquer la survenue d'une LEMP en cas d'hémopathie maligne. Toutefois, un rapport de cas décrit un patient chez lequel une LLC et une LEMP ont été diagnostiquées simultanément, à savoir sans chimiothérapie, ni traitement immunosuppresseur préalable (15).

Conclusion

La LEMP est une maladie rare qui apparaît surtout à la suite d'une immunosuppression impliquant une déplétion lymphocytaire. Dans ce cas précis, le vénétoclax et l'ibrutinib sont suspectés d'avoir participé à la survenue de la LEMP, même s'ils ne sont que rarement décrits comme un agent causal potentiel de la réactivation du virus JC. Dans la mesure où la LEMP est un événement rare, le recul après la mise sur le marché est encore insuffisant pour pouvoir raisonnablement exclure ou confirmer un lien de causalité entre cette maladie et l'un de ces deux médicaments (l'ibrutinib a été approuvé par la FDA en 2013 et le vénétoclax en 2016). Cependant, l'association de plus en plus courante d'un inhibiteur sélectif de BCL-2 et d'un inhibiteur de la BTK devrait inciter les prescripteurs à faire preuve de davantage de vigilance quant au rôle de cette association d'immunosuppresseurs dans l'apparition d'une LEMP.

Références

- (1) Cortese I, Reich DS, Nath A. Progressive multifocal leukoencephalopathy and the spectrum of JC virus-related disease. *Nat Rev Neurol*. 2021.
- (2) Joly M, Conte C, Cazanave C, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: epidemiology and spectrum of predisposing conditions. *Brain*. 2023.
- (3) Melis M, Biagi C, Småbrekke L, et al. Drug-Induced Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: A Comprehensive Analysis of the WHO Adverse Drug Reaction Database. *CNS Drugs*. 2015.
- (4) Pavlovic D, Patel MA, Patera AC, Peterson I; Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Consortium. T cell deficiencies as a common risk factor for drug associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Immunobiology*. 2018.
- (5) Maas RP, Muller-Hansma AH, Esselink RA, et al. Drug-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a clinical, radiological, and cerebrospinal fluid analysis of 326 cases. *J Neurol*. 2016.
- (6) Maschmeyer G, De Greef J, Mellinshoff SC, et al. Infections associated with immunotherapeutic and molecular targeted agents in hematology and oncology. A position paper by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL). *Leukemia*. 2019.
- (7) Reinwald M, Silva JT, Mueller NJ, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Intracellular signaling pathways: tyrosine kinase and mTOR inhibitors). *Clin Microbiol Infect*. 2018.
- (8) O'Connor-Byrne N, Quinn J, Glavey SV, Lavin M, Brett F, Murphy PT. Venetoclax for chronic lymphocytic leukemia associated immune thrombocytopenia following recovery from progressive multifocal leukoencephalopathy. *Leuk Res*. 2020.
- (9) Raisch DW, Rafi JA, Chen C, Bennett CL. Detection of cases of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with new biologicals and targeted cancer therapies from the FDA's adverse event reporting system. *Expert Opin Drug Saf*. 2016.
- (10) Bennett CL, Berger JR, Sartor O, et al. Progressive multi-focal leukoencephalopathy among ibrutinib-treated persons with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2018.
- (11) Lutz M, Schulze AB, Rebber E, et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy after Ibrutinib Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer Res Treat*. 2017.
- (12) Focosi D, Tuccori M, Maggi F. Progressive multifocal leukoencephalopathy and anti-CD20 monoclonal antibodies: What do we know after 20 years of rituximab. *Rev Med Virol*. 2019.
- (13) Warsch S, Hosein PJ, Maeda LS, Alizadeh AA, Lossos IS. A retrospective study evaluating the efficacy and safety of bendamustine in the treatment of mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2012.
- (14) D'Alò F, Malafrente R, Piludu F, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with follicular lymphoma treated with bendamustine plus rituximab followed by rituximab maintenance. *Br J Haematol*. 2020.
- (15) Jancar N, Sousa Gonçalves F, Duro J, Lessa Simões M, Aguiar P. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Chemotherapy-Naive Patient With Chronic Lymphocytic Leukemia: A Case Report. *Cureus*. 2022.

Innocuité du remdésivir en présence d'une myasthénie grave, expérience d'un hôpital universitaire

Kuntheavy-Roseline Ing Lorenzini, PhD ; Maja Ratajczak Enselme, PhD ; Pre Caroline Samer, MD

Centre régional de pharmacovigilance, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires de Genève, Suisse

Introduction

Le remdésivir (Veklury®) est un pro médicament, analogue des nucléotides qui inhibe les polymérase virales des virus à ARN (1) est administré par voie intraveineuse. Il est autorisé dans la prise en charge de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), soit chez des patients présentant une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie, soit chez des patients ne nécessitant pas d'oxygénothérapie mais à risque d'évolution vers une forme sévère de la maladie, par exemple lorsque le nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) est contre-indiqué en raison d'interactions médicamenteuses majeures. Chez les patients avec un COVID-19 sévère, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) émet une recommandation conditionnelle en faveur de l'administration du remdésivir. En effet cette molécule réduit possiblement la mortalité et réduit probablement la nécessité d'une ventilation mécanique non invasive. Dans les études cliniques, le médicament a été bien toléré et les événements indésirables étaient rares. Chez les patients avec un COVID-19 non sévère mais à haut risque d'hospitalisation, l'OMS émet également une recommandation conditionnelle en faveur du remdésivir (2).

Compte tenu de sa récente mise sur le marché, on manque encore de recul quant à son profil de sécurité dans certaines sous-populations, par exemple chez la femme enceinte, l'enfant, ou les adultes souffrant de certaines comorbidités : insuffisance rénale terminale dialysée ou non, myasthénie grave. Dans ce contexte, la surveillance post-marketing permet de fournir des données concernant d'éventuels risques. L'objectif du présent article est de rapporter notre expérience clinique sur l'utilisation du remdésivir chez des patients adultes atteints de myasthénie grave (MG).

Méthodologie

Nous avons revu le dossier médical de tous les patients connus pour une MG pour lesquels le service de pharmacologie et toxicologie cliniques a été sollicité en vue de l'introduction de remdésivir.

Résultats

Nous avons été sollicités pour l'introduction de remdésivir pour un total de 6 patients. L'une des patientes a été exclue de notre analyse car elle n'a pas reçu de remdésivir en raison d'une fonction rénale basse. Par ailleurs, la MG était uniquement suspectée et non pas avérée. Finalement, cinq patients (4 hommes, 1 femme) connus pour une MG âgés entre 27 et 84 ans ont reçu du remdésivir. La durée de traitement a été de 3 à 5 jours en fonction de l'indication. Tous ont également reçu un corticostéroïde. Aucun de ces cinq patients n'a présenté de péjoration de sa MG à la suite de la prise de remdésivir.

Discussion

La MG est une maladie auto-immune dans laquelle des anticorps se fixent sur les récepteurs de l'acétylcholine ou sur des molécules fonctionnellement apparentées dans la membrane postsynaptique de la jonction neuromusculaire, ce qui engendre une faiblesse des muscles squelettiques. La faiblesse peut être généralisée ou localisée, et inclut presque toujours les muscles oculaires, avec diplopie et ptosis. Sa prévalence est de 150 à 250 cas pour 1 million (3).

Certains médicaments peuvent avoir un impact négatif soit en déclenchant une MG, soit en conduisant à son exacerbation. Ceux causant une MG

de novo engendrent une réaction auto-immune contre la jonction neuromusculaire et comprennent principalement les inhibiteurs des check-points et les inhibiteurs des tyrosines kinases. Les médicaments altérant la transmission neuromusculaire peuvent causer une aggravation des symptômes de la maladie et comprennent principalement certains antibiotiques (macrolides, aminoglycosides, fluoroquinolones, pénicillines), les curares et les anti-rythmiques de classe IA. Pour de nombreux autres médicaments, les cas d'aggravation de la MG ont été rapportés sous forme de rapports de cas, impliquant notamment les statines, les bêtabloquants, les anticalciques ou le lithium (4).

Nous rapportons notre expérience clinique lors de l'utilisation de remdésivir chez cinq patients connus pour une MG sans péjoration de leur maladie sous-jacente. La MG n'est pas mentionnée dans les contre-indications de l'information professionnelle du remdésivir (5, 6). On manque néanmoins encore de recul concernant ce médicament récent. Son mécanisme d'action ne laisse pas supposer une action sur l'acétylcholine et ses récepteurs (7). La littérature rapporte 5 cas de patients avec MG chez qui le remdésivir a été utilisé (7–9). La première série décrit l'utilisation de remdésivir chez 3 patients sans observation de péjoration de leur myasthénie (7). Un rapport de cas décrit un patient admis pour une infection à SARS-CoV2 avec simultanément une exacerbation de sa MG. Il a été traité par dexaméthasone et remdésivir, ainsi que plasmaphérèse, et l'évolution clinique a été favorable (8). Le dernier cas décrit une jeune patiente admise avec un diagnostic de MG, chez qui une infection à SARS-CoV2 a ensuite été mise en évidence, nécessitant l'administration de dexaméthasone et remdésivir, avec une bonne réponse clinique (9).

Dans une cohorte de 93 patients atteints de MG et infectés par le SARS-CoV-2, dont 72 étaient traités avec un inhibiteur de l'acétylcholinestérase et un corticostéroïde, 44 par un immunosuppresseur (azathioprine, mycophénolate mofétil, cyclosporine ou tacrolimus) et 6 par un agent biologique, dont 4 sous rituximab, seuls 14 (15 %) ont eu une aggravation de leur MG à la suite de l'infection à SARS-CoV-2 (3 de ces patients sont décédés et tous les 3 recevaient du rituximab). Les traitements de remdésivir, favipiravir et de plasma convalescent

pris pour l'infection n'ont pas été associés à une exacerbation de la MG (10).

Dans une revue de la littérature sur les traitements du COVID-19 chez les patients avec MG, le remdésivir est considéré comme sûr en l'absence d'évidences d'effets négatifs sur la MG (11).

Selon le site des autorités de santé du Royaume-Uni (NHS – *National Health Service*), la prescription de remdésivir est indiquée chez les patients avec une maladie neurologique comme la MG (12).

La base de données mondiale des effets indésirables de l'OMS ne rapporte pas de cas de péjoration de MG sous remdésivir. Deux cas de crises de myasthénie ont été rapportés (vraisemblablement le même patient, donc doublon), sur un total de 10 706 annonces d'effets indésirables pour ce médicament. Aucune information détaillée n'est disponible, s'agissant d'une annonce spontanée sans détail clinique.

Conclusion

Lors de la mise sur le marché du remdésivir, on manquait encore de recul sur son utilisation dans certaines sous-populations, comme les patients atteints de MG. Dans notre hôpital, ce médicament a été utilisé chez cinq patients connus pour une MG sans qu'une péjoration de la maladie sous-jacente n'ait été rapportée dans le dossier médical. Notre expérience clinique ainsi que les données de la littérature nous rassurent quant à la possibilité d'utiliser ce médicament en cas de MG lorsqu'il y a une indication avérée.

Références

- (1) Humeniuk R, Mathias A, Kirby BJ, Lutz JD, Cao H, Osinusi A, et al. Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Drug-Interaction Profile of Remdesivir, a SARS-CoV-2 Replication Inhibitor. Clin Pharmacokinet. 2021;60(5):569-83.
- (2) WHO. Therapeutics and COVID-19: living guideline 2023 [Available from: <https://app.magicapp.org/#/guideline/nBkO1E/rec/noRNGw>].
- (3) Gilhus NE. Myasthenia Gravis. N Engl J Med. 2016;375(26):2570-81.
- (4) Sheikh S, Alvi U, Soliven B, Rezanian K. Drugs That Induce or Cause Deterioration of Myasthenia Gravis: An Update. J Clin Med. 2021;10(7).
- (5) EMA. Veklury. Public assessment report 2020. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/veklury-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- (6) Veklury. Summary of product characteristics. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_en.pdf.
- (7) Peters BJ, Rabinstein AA, DuBrock HM. Use of Remdesivir in Myasthenia gravis and COVID-19. Pharmacotherapy. 2021;41(6):546-50.
- (8) Bhagavan SM, Ramaswamy SB, Govindarajan R. A case report of COVID-19 in refractory myasthenia: Outcome with remdesivir and dexamethasone. Medicine (Baltimore). 2021;100(18):e25701.
- (9) Rahimian N, Alibeik N, Pishgar E, Dini P, Abolmaali M, Mirzaasgari Z. Manifestation of Ocular Myasthenia Gravis as an Initial Symptom of Coronavirus Disease 2019: A Case Report. Iran J Med Sci. 2022;47(4):385-8.
- (10) Jakubíková M, Týblová M, Tesař A, Horáková M, Vlažná D, Ryšánková I, et al. Predictive factors for a severe course of COVID-19 infection in myasthenia gravis patients with an overall impact on myasthenic outcome status and survival. Eur J Neurol. 2021;28(10):3418-25.
- (11) Županić S, Lazibat I, Rubinić Majdak M, Jeličić M. TREATMENT OF MYASTHENIA GRAVIS PATIENTS WITH COVID-19: REVIEW OF THE LITERATURE. Acta Clin Croat. 2022;60(3):496-509.
- (12) NHS. Who can and cannot have remdesivir 2022. Available from: <https://www.nhs.uk/medicines/remdesivir-veklury/who-can-and-cannot-have-remdesivir/>.

Inhibiteurs des JAK : un dosage individualisé est-il nécessaire ?

Jérémie Tachet, étudiant doctorant en pharmacie ; Pr François Girardin, MD, MSc, eMBA

Centre régional de pharmacovigilance, Service de pharmacologie clinique,
Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne, Suisse

Les Janus kinases (JAK) sont des protéines sans fonction réceptrice issues de la famille des tyrosines kinases intracellulaires. Ces protéines jouent un rôle essentiel dans la transduction des signaux et offrent des possibilités uniques de modulation et de contrôle à long terme de la réponse immunitaire dans de nombreuses pathologies (1). Les inhibiteurs des JAK (JAKi) servent à traiter de nombreuses affections inflammatoires et oncologiques, telles que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, la polyarthrite rhumatoïde, les affections dermatologiques et arthropathies à médiation immune (spondylarthrite notamment), les maladies myéloprolifératives, la polycythémie vraie, la thrombocytémie essentielle, et plus récemment, la maladie du greffon contre l'hôte (graft-versus-host disease ou GvHD). Les premiers JAKi approuvés en Suisse ont été le ruxolitinib (Jakavi®, 2012) et le tofacitinib (Xeljanz®, 2013).

Le type d'affinité des JAKi pour une kinase donnée joue un rôle-clé dans les propriétés du médicament et dans les maladies que ciblent ces produits hautement sélectifs. Toutefois, les JAKi traitant les maladies inflammatoires chroniques bloquent tous, du moins en partie, l'isoforme JAK 1 : cette inhibition spécifique pourrait être liée à un effet de classe inhérent à leur sécurité (1).

La vitesse élevée de resynthèse (2 à 4 heures) des isoformes JAK1, JAK2 et TYK2 a un effet sur l'ensemble des caractéristiques des JAKi et sur leur durée d'action (2), dans la mesure où l'inhibition d'une ou de plusieurs entités des JAK déclenche un large éventail de réponses biologiques (à la fois souhaitées et indésirables).

Les caractéristiques pharmacocinétiques des JAKi, telles que la demi-vie biologique, le pic de concen-

tration, le temps nécessaire pour obtenir la concentration maximale sur le site ciblé, la voie d'élimination, le type de liaison et l'affinité pour chacun des quatre isomères, affectent leur profil pharmacodynamique respectif.

Les JAKi constituent un groupe de médicaments chimiquement hétérogènes présentant divers profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques puisque les relations concentration-effets et concentration-effets indésirables varient selon la substance. L'efficacité et les effets indésirables dépendent essentiellement de la relation concentration-réponse permettant ainsi d'ajuster le dosage du médicament et d'obtenir des concentrations proches de la cible à l'intérieur de l'intervalle thérapeutique. Une relation a notamment été identifiée entre l'exposition plasmatique et l'efficacité chez les patients atteints de colite ulcéreuse ou de polyarthrite rhumatoïde traités avec de l'upadacitinib. D'autres liens similaires ont été identifiés notamment dans les cas d'infections graves, d'élévation des transaminases hépatiques ou de la CPK, de lymphopénie, ou lors d'une diminution de l'hémoglobine (3-5).

Les nouveaux mécanismes d'immunosuppression comportent inévitablement un risque d'efficacité insuffisante ou d'effets toxiques, soulevant ainsi des inquiétudes lorsqu'il s'agit d'optimiser le dosage pour un large éventail de patients « atypiques ». Les problèmes de sécurité liés aux JAKi (multiplication des événements cardiovasculaires indésirables, cancers, infections opportunistes, réactivation de zoonoses, hépatites virales chroniques et tuberculoses latentes) sont abordés dans un autre article de cette newsletter.

Tableau 1 : descriptions pharmacologiques des JAKi disponibles en Suisse

Molécule	Drug name	Indications	Half-life	Dosage	Pharmacokinetic / DDIs
Abrocitinib	Cibinqo®	<ul style="list-style-type: none"> • AD • Clinical studies: Prurigo nodularis, chronic pruritus, plaque psoriasis 	3–5 h	100–200 mg QD	<ul style="list-style-type: none"> • Elimination: mainly hepatic (<1% renal in unchanged form) • Substrate: CYP2C19 (major), CYP2C9 (major) • Active metabolites (renal elimination)
Baricitinib	Olumiant®	<ul style="list-style-type: none"> • RA, AD • Swissmedic, FDA: COVID-19 • FDA, EMA: alopecia areata • Clinical studies: SLE, lupus nephritis, type I diabetes, giant cell arteritis, PJA, Sjögren's syndrome, pyoderma gangrenosum, HIV, dermatomyositis, ... 	12-16 h	2–4 mg QD	<ul style="list-style-type: none"> • Elimination: mainly renal (69% renal in unchanged form) • Substrate: CYP3A4, P-gp (minor)
Fedratinib	Inrebic®	<ul style="list-style-type: none"> • MF • Clinical studies: chronic neutrophilic leukaemia, acute myeloid leukaemia, essential thrombocythaemia, chronic beryllium disease 	41 h	Depends on the platelet count and adverse effects: <ul style="list-style-type: none"> • Platelets $\geq 50 \times 10^9/l$:400 mg QD 	<ul style="list-style-type: none"> • Elimination: mainly hepatic (3% renal in unchanged form) • Substrate: CYP3A4 (major) and FMO3. • Inhibits: CYP2C19 (moderate), CYP3A4 (moderate).
Ruxolitinib	Jakavi®	<ul style="list-style-type: none"> • MF, PV, aGvHD • EMA, FDA: cGvHD • Clinical studies: AD, vitiligo, CAR-T cell therapy-related cytokine release syndrome, COVID-19, breast cancer, acute lymphoblastic leukaemia, chronic myeloid leukaemia ... 	3h-5.8h	Depends on the platelet count: <ul style="list-style-type: none"> • Platelets $> 200,000/mm^3$: <ul style="list-style-type: none"> • MF: 20 mg BID • PV: 10 mg BID • Platelets 100,000-200,000/ mm^3 <ul style="list-style-type: none"> • MF: 15 mg BID • PV: 10 mg BID • Platelets 50,000-100,000/mm^3 <ul style="list-style-type: none"> • MF: max. 10 mg BID • PV: 5 mg BID 	<ul style="list-style-type: none"> • Elimination: mainly hepatic (<1% renal in unchanged form) • Substrate: CYP3A4 (major) • Active metabolites (renal elimination)

Molécule	Drug name	Indications	Half-life	Dosage	Pharmacokinetic / DDIs
Tofacitinib	Xeljanz®	<ul style="list-style-type: none"> • RA, PsA, UC • EMA, FDA: AS, UC, PJI • Clinical studies: COVID-19, systemic sclerosis, Crohn's disease, alopecia areata, dermatomyositis, psoriasis, SLE, AD, AS, uveitis, sarcoidosis ... 	3 h	5–10 mg BID	<ul style="list-style-type: none"> • Elimination: mainly hepatic – 70% (30% renal in unchanged form) • Substrate: CYP3A4 (major)
Upadacitinib	Rinvoq®	<ul style="list-style-type: none"> • RA, PsA, AS, AD • EMA, FDA: UC • Clinical studies: Crohn's disease, PJI, hidradenitis suppurativa, vitiligo, SLE, giant cell arteritis, Takayasu's arteritis 	9–14 h	15–45 mg QD	<ul style="list-style-type: none"> • Elimination: mainly hepatic (24% renal in unchanged form) • Substrate: CYP3A4 (major)

AD, atopic dermatitis; aGvHD, acute graft versus host disease; AS, ankylosing spondylitis; BID, twice a day; CES, carboxylesterase; cGvHD, chronic graft versus host disease; CYP, cytochrome P450; DVT, deep vein thrombosis; FMO, Flavin-containing monooxygenase; GI, gastrointestinal; MACE, major adverse cardiovascular events; MF, myelofibrosis; PE, pulmonary embolism; P-gp, P glycoprotein; PJI, polyarticular juvenile idiopathic arthritis; PV, polycythaemia vera; PsA, psoriatic arthritis; QD, once a day; RA, rheumatoid arthritis; SLE, systemic lupus erythematosus; UC, ulcerative colitis. Table adapted from Tachet Revue Médicale Suisse, 2022 (7).

Le standard-of-care pour les administrations orales est la règle actuelle pour simplifier les traitements immunosuppresseurs, et ce indépendamment de l'âge, du sexe, du profil pharmacogénétique, des interactions médicamenteuses ou de la phénoconversion métabolique inhérente aux maladies inflammatoires (6). Les caractéristiques pharmacocinétiques et les interactions médicamenteuses des JAKi ont une incidence sur l'efficacité et la tolérance au traitement : les cytochromes P450 (CYP), dont l'activité est fortement influencée par le polymorphisme génétique et les interactions médicamenteuses (induction ou inhibition), jouent un rôle déterminant dans la biotransformation des JAKi en métabolites actifs.

Les caractéristiques pharmacocinétiques des JAKi sont résumées dans le [tableau 1](#).

L'efficacité et la spécificité des JAKi varient selon le dosage administré pour une exposition du médicament définie en fonction des indications comprenant un large éventail de maladies rhumatologiques, dermatologiques, hématologiques, infectieuses et immunologiques ([tableau 1](#)). Récemment, les indications du tofacitinib, du filgotinib, et de l'upadacitinib ont été étendues à la gastro-entérologie pour les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Dans les essais cliniques, les patients atteints de la maladie de Crohn ont été traités avec de l'upadacitinib (utilisation off-label), avec un triplement de la dose pour la phase d'induction (45 mg/j) et un doublement de la dose pour la phase d'entretien (30 mg/j) par rapport à la dose administrée pour la polyarthrite rhumatoïde ou la dermatite atopique (15 mg/j) (8, 9). Le tofacitinib et le filgotinib (approuvés dans l'UE, mais pas en Suisse) ont quant à eux échoué dans les essais cliniques pivots pour le traitement de la maladie de Crohn car les doses n'étaient a posteriori pas suffisamment élevées (phase 3), contrairement à la

colite ulcéreuse, qui nécessite des doses plus faibles (10 mg BID et 200 mg/jour dans le traitement d'induction respectivement) (10, 11). La différence entre les doses optimales pour ces populations de patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin serait liée à la différence dans la relation exposition-réponse et au compromis risque-bénéfice attendu (5).

Compte tenu des caractéristiques pharmacocinétiques inhomogènes et des variations de dosages qui impactent significativement les effets biologiques, les JAKi nécessiteraient un ajustement individuel de la posologie afin d'optimiser leur efficacité et leur profil de sécurité. Ainsi, les problèmes d'efficacité et de tolérance liés à la dose pourraient être résolus par des approches d'individualisation du traitement, telles que le suivi thérapeutique des médicaments (TDM), en utilisant la concentration sanguine comme marqueur pour l'optimisation de l'exposition et de la réponse au médicament (12).

En résumé, les JAKi dépendent d'un large spectre de facteurs intrinsèques et extrinsèques (interactions médicamenteuses, caractéristiques inhérentes au patient tel que le profil pharmacogénétique), qui ont un impact sur l'efficacité et la tolérance du médicament dans une maladie spécifique. Des études cliniques récentes ont fourni de nouvelles informations pertinentes sur le rôle crucial des relations concentration-réponse pour compenser les rapports risque-bénéfice attendus. En utilisant le suivi thérapeutique des médicaments pour l'individualisation du traitement, les relations concentration-effet et concentration-tolérance pourraient constituer un nouveau biomarqueur de suivi clinique pour mieux anticiper les problèmes d'efficacité et de sécurité liés aux JAKi.

Références

- (1) Hu X, Li J, Fu M, Zhao X, Wang W. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):402.
- (2) Eichner A, Wohlrab J. Pharmacology of inhibitors of Janus kinases – Part 2: Pharmacodynamics. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* 2022;20(12):1621-31.
- (3) Muensterman E, Engelhardt B, Gopalakrishnan S, Anderson JK, Mohamed MF. Upadacitinib pharmacokinetics and exposure-response analyses of efficacy and safety in psoriatic arthritis patients - Analyses of phase III clinical trials. (1752-8062 (Electronic)).
- (4) Nader A, Mohamed M-EF, Winzenborg I, Doelger E, Noertersheuser P, Pangan AL, et al. Exposure-Response Analyses of Upadacitinib Efficacy and Safety in Phase II and III Studies to Support Benefit-Risk Assessment in Rheumatoid Arthritis. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 2020;107(4):994-1003.
- (5) Ponce-Bobadilla AV, Stodtmann S, Eckert D, Zhou W, Liu W, Mohamed MA-O. Upadacitinib Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Relationships in Ulcerative Colitis Patients. (1179-1926 (Electronic)).
- (6) Ing Lorenzini K, Desmeules J, Rollason V, Bertin S, Besson M, Daali Y, et al. CYP450 Genotype—Phenotype Concordance Using the Geneva Micrococktail in a Clinical Setting. *Front Pharmacol.* 2021;12.
- (7) Tachet J, Dumusc A, Conrad C, Grandoni F, Chalandon Y, Ribi C, et al. Janus kinase inhibitors: new perspectives for precision medicine? *Revue Médicale Suisse.* 2022;8(800):1979-83.
- (8) Traboulsi C, Ayoub F, Silfen A, Rodriguez TG, Rubin DT. Upadacitinib Is Safe and Effective for Crohn's Disease: Real-World Data from a Tertiary Center. *Digestive Diseases and Sciences.* 2023;68(2):385-8.
- (9) Barberio B, Gracie DJ, Black CJ, Ford AC. Efficacy of biological therapies and small molecules in induction and maintenance of remission in luminal Crohn's disease: systematic review and network meta-analysis. *Gut.* 2023;72(2):264.
- (10) Panés J, Sandborn WJ, Schreiber S, Sands BE, Vermeire S, D'Haens G, et al. Tofacitinib for induction and maintenance therapy of Crohn's disease: results of two phase IIb randomised placebo-controlled trials. (1468-3288 (Electronic)).
- (11) Vermeire S, Schreiber S, Petryka R, Kuehbacher T, Hebuterne X, Roblin X, et al. Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease treated with filgotinib (the FITZROY study): results from a phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2017;389(10066):266-75.
- (12) Buclin T, Thoma Y, Widmer N, André P, Guidi M, Csajka C, et al. The Steps to Therapeutic Drug Monitoring: A Structured Approach Illustrated With Imatinib. *Front Pharmacol.* 2020;11:177.

Augmentation du risque d'infections graves, d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE), de tumeurs malignes, de thromboses et de mortalité globale lors du traitement des maladies inflammatoires chroniques sous inhibiteurs des Janus kinases (JAKi)

Mesures de réduction des risques et communication à ce sujet par la FDA, par l'EMA et par Swissmedic

Pr Oliver Wildner, MD

Division Sécurité des médicaments, Swissmedic

Messages-clés :

1. En comparaison avec les inhibiteurs du TNF (TNFi), les JAKi qui sont utilisés dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques vont de pair avec un risque accru d'infections graves, de MACE, de tumeurs malignes, de thromboses et de mortalité globale (1).
2. Les événements indésirables d'intérêt particulier (AESI) susmentionnés sont considérés comme un effet de classe des JAKi dans le traitement de ces maladies (2).
3. La toxicité de ces substances dépend de la dose administrée (1).
4. L'efficacité clinique du tofacitinib dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) n'étant pas dose-dépendante (1), il convient d'administrer, au nom de la sécurité, la dose efficace la plus faible qui est autorisée dans l'indication en question.
5. L'efficacité des TNFi étant similaire à celle des JAKi (1), il convient de prendre en compte les facteurs de risque du patient avant de débiter tout traitement sous JAKi.
6. Contrairement aux TNFi, les JAKi sont administrés par voie orale, ce qui peut être pertinent dans le traitement de la PR avancée.
7. La FDA, l'EMA et Swissmedic ont adopté des approches similaires tant en ce qui concerne les mesures de réduction des risques liés à l'administration des JAKi dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques, qu'en ce qui a trait à la communication sur ces risques (à l'exception de la limitation de l'indication aux patients qui ont déjà reçu des TNFi et de l'adaptation de la posologie pour certains groupes de patients présentant des facteurs de risque qui diffèrent selon les régions).

Introduction

Cet article de revue porte sur plusieurs inhibiteurs des Janus kinases (JAKi) – Cibinqo® (abrocitinib), Olumiant® (baricitinib), Rinvoq® (upadacitinib) et Xeljanz® (tofacitinib) – qui sont autorisés en Suisse dans le traitement de différentes affections inflammatoires chroniques, dont la polyarthrite rhumatoïde (PR), l'arthrite psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la colite ulcéreuse et la dermatite atopique. Les indications autorisées varient en fonction du produit thérapeutique et sont décrites dans les différents textes de l'information professionnelle.

Deux autres JAKi – Jakavi® (ruxolitinib) et Inrebic® (fedratinib) – autorisés dans le traitement des troubles myéloprolifératifs n'ont pas été inclus dans le présent rapport.

Les cytokines comptent parmi les principaux médiateurs de l'inflammation dans la PR et dans d'autres maladies inflammatoires chroniques. Or les JAKi ciblent et bloquent la signalisation par les cytokines, dont la médiation passe par la voie JAK-STAT (transduction du signal par les Janus kinases et activation de la transcription), régulant ainsi la réponse immunitaire et la croissance cellulaire (3). Ces substances bloquent les quatre isoformes des JAK (JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2) mais leurs profils d'inhibition sont différents (4) :

- tofacitinib (JAK3 > JAK2 > JAK1)
- baricitinib (JAK1 et JAK2, activité modérée contre TYK2)
- upadacitinib (JAK1 > JAK2 et JAK3)
- abrocitinib (JAK1)

Cependant, les JAKi visés dans ce rapport inhibent tous l'isoforme JAK1, suspectée d'être une cible-clé dans la PR et dans d'autres maladies inflammatoires puisqu'elle se lie aux récepteurs des cytokines γ_c , aux interférons, aux récepteurs des cytokines de type II (dont l'IL6), et à d'autres interleukines (5). Les effets de ces JAKi sur la signalisation au niveau des récepteurs des cytokines sont similaires à ceux des doses cliniquement efficaces [de TNFi] administrées pour traiter la PR (6, 7).

Toutefois, l'augmentation des taux de cholestérol et la multiplication des tumeurs malignes dans le programme de développement clinique du

tofacitinib ont conduit la FDA à demander une étude randomisée contrôlée post-commercialisation à long terme et à grande échelle (A3921133 ; étude ORAL Surveillance) (1).

Cette étude incluait 4362 patients atteints de PR et âgés de plus de 50 ans qui prenaient du MTX et qui présentaient au moins un facteur de risque cardiovasculaire. Ces patients ont été divisés en trois groupes égaux (randomisation 1:1:1, à savoir 5 mg de tofacitinib BID, 10 mg de tofacitinib BID, et inhibiteur du facteur de nécrose tumorale – TNFi). La FDA a pré-spécifié ≥ 1500 patients qui étaient suivis depuis trois ans, dont 103 étaient atteints d'un MACE et 138 de tumeurs malignes (sauf cancers de la peau non mélanomes – NMSC), des affections dont on savait déjà que l'incidence augmentait sous tofacitinib.

Les critères d'évaluation de cette étude étaient les suivants :

1. Sécurité : MACE (défini par la survenue d'une maladie cardiovasculaire létale, d'un infarctus du myocarde ou d'un accident vasculaire non fatal) et cancers, sauf NMSC.
2. Efficacité : indices SDAI (Simplified Disease Activity Index) et HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire–Disability Index)

Constats de l'étude ORAL Surveillance (8) :

1. Sécurité

- i. Les événements MACE et les tumeurs malignes (y compris les lymphomes et les cancers du poumon) étaient plus fréquents sous tofacitinib (5 et 10 mg) que sous TNFi. Cette recherche a montré qu'en comparaison avec un TNFi, le ratio interventions / préjudice (NNH – « number needed to harm » [nombre nécessaire pour nuire]) du tofacitinib dosé à 5 mg BID était de 567 années-patient pour les MACE et de 276 années-patient pour les cancers, ce qui signifie qu'il faudrait traiter 113 patients pendant cinq ans sous tofacitinib (au lieu d'un TNFi) pour induire un cas additionnel de MACE, et 55 patients pour induire un cancer de plus.

- ii. Dans une analyse en sous-groupes pré-spécifiés, les différences au niveau du risque de MACE et de cancer entre le tofacitinib et un TNFi étaient plus prononcées chez les patients ≥ 65 ans que chez les jeunes.
- iii. Le risque d'infection générale était lui aussi significativement plus élevé chez les patients traités sous tofacitinib (5 ou 10 mg) qu'avec un TNFi, tant en incluant qu'en excluant la réactivation des zones.
- iv. L'incidence des décès (toutes causes confondues) et des embolies pulmonaires était significativement plus élevée chez les patients traités sous tofacitinib dosé à 10 mg qu'avec un TNFi (mais pas chez les patients sous tofacitinib dosé à 5 mg).
- v. L'incidence des thromboses (embolies pulmonaires et thromboses veineuses et artérielles incluses) était également plus importante sous tofacitinib qu'avec un TNFi.

2. Efficacité

- i. L'efficacité des JAKi était similaire à celle des TNFi lorsqu'elle est évaluée à l'aune de l'amélioration des indices SDAI et HAS-DI.

3. Posologie

- i. La différence de fréquence des infections graves, des thromboses (EP, TEV) et des décès (toutes causes confondues) variait significativement en fonction de la dose administrée. Pour les MACE et les tumeurs malignes en revanche, les différences n'étaient pas significatives sur le plan statistique.
- ii. Aucune différence dose-dépendante n'a été relevée au niveau de l'efficacité clinique du tofacitinib (5 ou 10 mg) dans le traitement de la PR.

Discussion

Les déclarations spontanées d'effets indésirables médicamenteux présentent plusieurs limitations, qui sont essentiellement liées à la sous-déclaration (9). Les séries de données cliniques intégrées

peuvent améliorer la sensibilité de l'analyse en permettant de détecter des EI lorsque la durée du suivi, la taille des groupes traités et le groupe de contrôle choisi sont appropriés. Cependant l'étude ORAL Surveillance constitue de loin l'évaluation la plus approfondie de la sécurité d'un JAKi.

Malgré des différences au niveau des profils d'inhibition, les JAKi partagent tous le même mécanisme d'action. En l'absence de données de sécurité détaillées sur les JAKi autres que le tofacitinib, la FDA a conclu que les risques identifiés et observés pour cette substance dans le traitement des PR s'appliquent à tous les JAKi autorisés dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques, et a extrapolé ces données à tous les patients ainsi qu'à toutes les indications autorisées (2). Swissmedic et l'EMA ont également adopté cette approche (10, 11).

La FDA, l'EMA et Swissmedic ont ordonné les mesures de réduction des risques suivantes :

1. Mise à jour des mises en garde

- i. Compte tenu des résultats de l'étude ORAL Surveillance, ces autorités nationales compétentes ont toutes les trois ordonné le renforcement des mises en garde figurant sur l'étiquette des JAKi visés par le présent rapport au sujet des MACE, des tumeurs malignes, des thromboses et de l'augmentation de la mortalité globale.
- ii. De plus, les résumés des caractéristiques produits (SmPC) publiés par l'EMA et Swissmedic des JAKi visés par la présente publication doivent préciser que, chez les patients mentionnés ci-après, ces médicaments ne peuvent être utilisés que lorsqu'il n'existe aucune autre option thérapeutique appropriée :
 - patients âgés de plus de 65 ans ;
 - patients fumeurs ou anciens fumeurs ;
 - patients présentant d'autres facteurs de risque de cancer ;
 - patients présentant d'autres risques cardiovasculaires.

2. Mise en garde renforcée (« boxed warning »)

Les SmPC publiés par la FDA, l'EMA et Swissmedic des JAKi qui font l'objet de la présente publication incluent désormais une mise en garde renforcée (« boxed warning »), qui constitue la mise en garde la plus stricte et la plus sévère.

La FDA a mis à jour la mise en garde renforcée dans la partie supérieure du résumé des caractéristiques produit. Celui-ci mentionne désormais les infections graves, l'augmentation du taux de mortalité globale, les tumeurs malignes, les MACE et les thromboses. Swissmedic a ajouté, dans la partie supérieure du SmPC, une mise en garde renforcée similaire qui mentionne tous ces AESI importants.

Et la mise en garde renforcée qui figure à la section 4.4 du RCP de l'EMA « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » précise que chez les patients âgés de plus de 65 ans, les patients fumeurs ou anciens fumeurs, et les patients qui présentent d'autres facteurs de risque cardiovasculaire ou de cancer, le tofacitinib ne doit être utilisé que si aucune alternative thérapeutique appropriée n'existe.

3. Limitation de l'indication

La FDA a limité l'utilisation des JAKi visés dans le présent rapport à l'ensemble des indications autorisées pour les patients qui présentent une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs TNFi. L'étude ORAL Surveillance a montré que l'efficacité du tofacitinib est similaire à celle des TNFi, mais que ces derniers sont plus sûrs. Les résultats ont ensuite été extrapolés à toutes les populations de patients et à toutes les indications autorisées.

4. Mise à jour des recommandations posologiques pour les patients présentant des facteurs de risque

L'EMA a revu les recommandations posologiques pour certains groupes de patients présentant des facteurs de risque et a ordonné une réduction de la posologie à la dose inférieure autorisée dans certaines indications pour les patients présentant un risque accru de TEV, de MACE, et de tumeurs malignes, ainsi que pour les patients âgés de plus de 65 ans ou ayant des antécédents d'infections chroniques ou récurrentes.

Comme indiqué précédemment, l'étude ORAL Surveillance a mis en évidence la toxicité dose-dépendante du tofacitinib, alors que son efficacité ne l'est pas.

5. DSC / DHPC

Compte tenu des résultats de l'étude ORAL Surveillance, la FDA, l'EMA et Swissmedic ont ordonné l'envoi de communiqués sur la sécurité de ce médicament en 2019 et en 2021. Ensuite, les titulaires d'AMM des JAKi visés par le présent rapport ont fait circuler en mars 2023 des DHPC conjointes sur les effets de classe des JAKi à la demande de Swissmedic et de l'EMA.

En résumé, la FDA a ordonné la réalisation d'une grande étude post-commercialisation avec suivi à long terme afin de comparer la sécurité du tofacitinib à celle des TNFi chez les patients atteints de PR. Cette étude a révélé que le tofacitinib allait de pair avec un risque plus élevé d'infections graves, de MACE, de tumeurs malignes, de thromboses et de mortalité globale que les TNFi. Mais contrairement aux profils de sécurité, les trois bras traités affichaient une efficacité similaire / comparable.

En l'absence de données de sécurité détaillées sur les JAKi autres que le tofacitinib, la FDA, l'EMA et Swissmedic estiment que ces AESI constituent un effet de classe de tous les JAKi lors du traitement des maladies inflammatoires chroniques.

La FDA, l'EMA et Swissmedic ont pris des mesures similaires en matière de réduction et de communication des risques, à l'exception de la limitation de l'indication et de l'adaptation de la posologie pour les patients présentant des facteurs de risque ([tableau 1](#)).

Tableau 1 : résumé des communiqués au sujet des risques liés aux JAKi visés par la présente publication

	FDA	EMA	SMC
Label update of Warnings and Precautions	✓	✓	✓
Boxed warning in label	✓	✓ (Last line treatment in patients with risk factors)	✓
Limiting indication to post-TNFi	✓	-	- (Further measures are under evaluation)
Update of dose recommendations in patients with increased risk for thrombosis, MACE and malignancies	-	✓	- (Further measures are under evaluation)
DSC / DHPC	✓  Link	✓  Link	✓  Link

Abréviations

AESI	adverse event of special interest
BID	twice a day
DHPC	direct healthcare professional communication
DSC	drug safety communication
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration (USA)
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire–Disability Index
IL	interleukin
JAK	Janus kinase
JAKi	Janus kinase inhibitor
MACE	major adverse cardiovascular events
MAH	marketing authorisation holder
MTX	methotrexate
NMSC	non-melanoma skin cancers
PE	pulmonary embolism
RA	rheumatoid arthritis
SDAI	Simplified Disease Activity Index
SmPC	Summary of Product Characteristic
STAT	signal transducer and activator of transcription
TNFi	tumour necrosis factor inhibitor
VTE	venous thromboembolism

Références

- (1) U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research: NDA 203214 Tofacitinib for Rheumatoid Arthritis - Approval Letter. 2012; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203214Orig1s000Approv.pdf.
- (2) FDA Drug Safety Communication - FDA requires warnings about increased risk of serious heart-related events, cancer, blood clots, and death for JAK inhibitors that treat certain chronic inflammatory conditions. 2021; Available from: <https://www.fda.gov/media/151936/download>.
- (3) Shalabi, M.M.K., et al., Janus Kinase and Tyrosine Kinase Inhibitors in Dermatology: A Review of Their Utilization, Safety Profile and Future Applications. *Skin Therapy Lett*, 2022. 27(1): p. 4-9.
- (4) McLornan, D.P., et al., Current and future status of JAK inhibitors. *Lancet*, 2021. 398(10302): p. 803-816.
- (5) Clark, J.D., M.E. Flanagan, and J.B. Telliez, Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases. *J Med Chem*, 2014. 57(12): p. 5023-38.
- (6) Dowty, M.E., et al., Janus kinase inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis demonstrate similar profiles of in vitro cytokine receptor inhibition. *Pharmacol Res Perspect*, 2019. 7(6): p. e00537.
- (7) McInnes, I.B., et al., Comparison of baricitinib, upadacitinib, and tofacitinib mediated regulation of cytokine signaling in human leukocyte subpopulations. *Arthritis Res Ther*, 2019. 21(1): p. 183.
- (8) Ytterberg, S.R., et al., Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*, 2022. 386(4): p. 316-326.
- (9) Palleria, C., et al., Limitations and obstacles of the spontaneous adverse drugs reactions reporting: Two "challenging" case reports. *J Pharmacol Pharmacother*, 2013. 4(Suppl 1): p. S66-72.
- (10) EMA confirms measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders. 2023; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/janus-kinase-inhibitors-jaki-article-20-procedure-ema-confirms-measures-minimise-risk-serious-side_en.pdf.
- (11) Swissmedic DHPC – Inhibiteurs des Janus kinases (JAK) / Cibinqo® (Abrocitinib), Olumiant® (Baricitinib), Rinvoq® (Upadacitinib) et Xeljanz® (Tofacitinib) - Risque accru de tumeurs malignes, d'événements cardiovasculaires graves (MACE), d'infections graves, de thromboses et de mortalité globale. 2023; Available from: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/surveillance-du-marche/health-professional-communication--hpc-/dhpc-januskinase-jak-inhibitoren.html>.

Myocardites et péricardites suite à la vaccination de patients âgés contre le COVID-19 : évaluation des déclarations d'EI reçues par Swissmedic

Dr méd. Valeriu Toma ; Dre méd. Irene Scholz, MPH ; Dr méd. Thomas Schwartz ;
Tugce Akyüz, pharmacienne ; Dr méd. Thomas Stammschulte

Division Sécurité des médicaments, Swissmedic

Introduction

Les myocardites et les péricardites sont devenues un problème de sécurité important des vaccins à ARNm contre le COVID-19, en particulier pour les jeunes hommes, qui sont les plus touchés (1). Mais à ce stade, l'on ne sait pas grand-chose à propos des événements similaires survenus après la vaccination de personnes âgées, même si certaines publications récentes mentionnent des cas présumés dont l'issue a été fatale (2). La section Pharmacovigilance de Swissmedic s'est donc livrée à une analyse détaillée des déclarations reçues pour cette tranche d'âge en particulier.

Méthodologie

Étude statistique descriptive des déclarations concernant des patients âgés (≥ 65 ans) enregistrées dans la base de données de pharmacovigilance de Swissmedic.

Résultats

Fin 2022, Swissmedic avait reçu 32 déclarations faisant état de myocardites ($n = 9$), de péricardites ($n = 14$) ou de péri-myocardites ($n = 9$) chez des patients âgés. Sur ces 32 déclarations, 20 étaient associées au vaccin contre le COVID-19 de Moderna, et 11, à celui de Pfizer-BioNTech. En appliquant les critères du CDC américain (3), il a été estimé que dans la majorité des cas, le diagnostic clinique de myocardite ou de péricardite était « probable » ($n = 11$) ou « confirmé » ($n = 10$). Le nombre de cas non confirmés cliniquement était plus élevé pour les myocardites (5/9) et les péri-myocardites (4/9) que pour les péricardites (2/14).

Les patients concernés avaient entre 65 et 88 ans (moyenne : 72 ans), les hommes étant davantage

touchés ($n = 21$; 65,6 %) que les femmes ($n = 9$; 8 %). Au total, 13 patients sur les 32 présentaient des antécédents d'affections cardiovasculaires. Au moment de l'envoi des déclarations, 22 patients s'étaient rétablis sur le plan clinique ou étaient en cours de rétablissement, mais six avaient dû être admis en soins intensifs et un patient est décédé.

Davantage de cas ont été rapportés après la deuxième dose de vaccin ($n = 16$; 50 %) qu'après la première ($n = 9$; 28 %) ou la troisième ($n = 4$; 12 %). Le temps écoulé entre l'injection et l'apparition des symptômes (TTO, time to onset) variait entre < 1 et 327 jours (temps médian = 14,5 jours), mais les symptômes apparaissaient plus rapidement après la deuxième (TTO médian = 11,5 jours) et la troisième dose de vaccin (TTO médian = 12,5 jours) qu'après la première (TTO médian = 22 jours). Dans la majorité des 32 cas ($n = 23$; 72 %), le TTO était inférieur à 28 jours.

Conclusions

Ces constatations enrichissent les connaissances au sujet des effets indésirables cardiaques liés aux vaccins à ARNm contre le COVID-19 chez les patients âgés. En effet, Swissmedic a reçu des déclarations de myocardites et de péricardites confirmées qui avaient un lien temporel avec des vaccins à ARNm contre le COVID-19 pour cette tranche d'âge également. L'issue était favorable dans la plupart des cas, mais certains ont évolué vers des symptômes cliniques graves. Ces hypothèses diagnostiques devraient donc être prises en compte et analysées avec soin chez les patients âgés qui présentent des symptômes cardiaques suggestifs suite à l'administration de ces vaccins.

Références

- (1) [DHPC – Vaccins à ARNm contre le COVID-19 \(vaccins contre le COVID-19 de Moderna et Comirnaty\) - Risque de myocardite et de péricardite](#) Site web de Swissmedic, 13.08.2021.
- (2) Schwab C, Domke LM, Hartmann L, Stenzinger A, Longerich T, Schirmacher P. Autopsy-based histopathological characterization of myocarditis after anti-SARS-CoV-2-vaccination. Clin Res Cardiol. 2022 Nov 27.
- (3) CDC-Overview of Myocarditis and Pericarditis: www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-06/02-COVID-Oster-508.pdf.

Déclarations d'effets indésirables présumés après l'administration de vaccins bivalents contre le COVID-19

Dre méd. Irene Scholz, MPH ; Dr méd. Thomas Stammschulte

Division Sécurité des médicaments, Swissmedic

Swissmedic a approuvé, pour la vaccination de rappel, les vaccins bivalents contre le COVID-19 de Moderna en août 2022 (Spikevax bivalent Original / Omicron-BA.1) et en mars 2023 (Spikevax bivalent Original / Omicron BA.4-5), ainsi que le vaccin de rappel bivalent de Pfizer en octobre 2022. En sus de la souche originale du SARS-CoV-2, ces vaccins incluent également les sous-variants Omicron susmentionnés.

En date du 15 mars 2023, l'institut avait reçu un total de 299 déclarations d'effets indésirables liés à l'administration d'un vaccin bivalent. Swissmedic a en outre réceptionné 127 déclarations concernant des 4^e ou 5^e doses, qui ne mentionnaient pas clairement s'il s'agissait ou non du vaccin bivalent. Ces cas n'ont pas été inclus dans cette analyse.

Les 299 déclarations correspondent à un taux de 0,3 déclaration pour 1000 doses de vaccins bivalents, soit moins que celui des vaccins contre le COVID-19 dans leur ensemble (1). La majorité des déclarations (N = 166, soit 56 %) provenaient de professionnels de la santé, tandis que les 44 % restants (N = 133) avaient été envoyés par les personnes concernées ou par leurs proches. La plupart des déclarations (N = 221, 74 %) ont été considérées comme non graves. Au total, 121 d'entre elles (40,5 %) se rapportaient à des femmes, 73 (24,4 %) à des hommes, et dans les 105 autres cas (35,1 %) le sexe de la personne n'était pas connu. L'âge médian des individus en question était de 56 ans (entre 2 et 102 ans).

Les déclarations mentionnaient au total 980 réactions, à savoir trois réactions en moyenne par déclaration. Au moment de la rédaction de ces dernières, la plupart des auteurs ont indiqué que l'issue des réactions (« outcome ») était inconnue. Les événements les plus fréquemment mentionnés dans les déclarations faisaient partie de la catégorie

des « Erreurs de stockage du produit et problèmes dans l'utilisation du système du produit » (HLT « Product storage errors and issues in the product use system » dans MedDRA), et ne correspondaient donc pas à des effets indésirables de médicaments. Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés dans l'ensemble des déclarations étaient les céphalées, la fièvre, la fatigue, l'urticaire et les douleurs articulaires. Au niveau des déclarations d'EI graves, ce sont les céphalées, les nausées, la fatigue, la fièvre et les frissons qui reviennent le plus souvent. Le profil des effets indésirables des vaccins bivalents est donc similaire à celui des préparations monovalentes (1). Les déclarations n'ont par ailleurs mis en évidence aucun risque jusque-là inconnu de ces vaccins. Les évaluations que d'autres autorités de contrôle des médicaments ont réalisées concernant les déclarations portant sur des vaccins bivalents contre le COVID-19 adaptés à la souche Omicron livrent des conclusions similaires (2, 3).

Références

- (1) [Déclarations d'effets indésirables présumés de vaccins contre le Covid-19 évaluées en Suisse: 29ème mise à jour \(swissmedic.ch\).](#)
- (2) Hause AM, Marquez P, Zhang B, et al. Safety Monitoring of Bivalent COVID-19 mRNA Vaccine Booster Doses Among Persons Aged ≥ 12 Years — United States, August 31–October 23, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:1401–1406. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7144a3>.
- (3) Mentzer D, Keller-Stanislawski B. // Verdachtsfälle von Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen nach Impfung mit den Omikron-adaptierten bivalenten COVID-19-Impfstoffen Comirnaty Original/Omicron BA.1, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, Spikevax bivalent/ Omicron BA.1 (bis 31.10.2022 in Deutschland gemeldet). Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. Ausgabe 4. Dezember 2022.

Effets indésirables présumés après l'administration de vaccins contre la variole du singe en Suisse

Dr méd. Valeriu Toma

Division Sécurité des médicaments, Swissmedic

Introduction

Le vaccin contre la variole du singe de l'entreprise Bavarian Nordic, déjà autorisé en Europe et aux États-Unis, peut être administré en Suisse à titre prophylactique, depuis novembre 2022, aux personnes particulièrement à risque d'être infectées par ce virus. Ce sont les cantons qui sont responsables d'organiser et de mettre en œuvre la vaccination, et qui définissent les lieux où ces personnes peuvent se faire vacciner. L'Office fédéral de la santé publique (OFSP) a publié sur son site Internet des informations détaillées à propos de la campagne de vaccination actuelle, ainsi que sur le traitement des infections par la variole du singe (1).

En Suisse, la vaccination avec Jynneos® est provisoirement effectuée dans le cadre d'une utilisation sans autorisation de mise sur le marché appelée « no-label use », ce qui signifie que ce produit n'a pas été autorisé en Suisse par Swissmedic. Le vaccin Jynneos® est dès lors administré sans qu'il existe d'information destinée aux patients ou aux professionnels de la santé spécifique pour la Suisse. Fin 2022, le fabricant Bavarian Nordic a sollicité l'autorisation d'Imvanex®, un vaccin homologue, auprès de Swissmedic.

Swissmedic est responsable de la surveillance du marché des médicaments autorisés, des médicaments non soumis à autorisation, ainsi que des médicaments non autorisés en Suisse mais importés dans notre pays (en vertu de dispositions exceptionnelles).

En application de la loi sur les produits thérapeutiques, les professionnels de la santé sont tenus de déclarer à l'institut tout effet indésirable grave ou jusque-là inconnu, ainsi que tout incident médi-

calement important en rapport avec des produits thérapeutiques (art. 59, al. 3, LPTh).

Ces déclarations d'effets indésirables présumés constituent un pilier important de la sécurité des vaccins. Les professionnels de la santé peuvent se servir du portail ELViS pour transmettre leurs déclarations directement à Swissmedic (2, 3).

Les particuliers peuvent également déclarer les effets indésirables présumés de médicaments sur un portail en ligne de Swissmedic (4, 5).

Résultats

En date du 5 mars 2023, Swissmedic avait évalué 39 déclarations d'effets indésirables présumés (EI) survenus suite à l'administration du vaccin Jynneos®, ainsi que trois déclarations portant sur le vaccin Imvanex®.

Au total, 37 déclarations d'EI (88 %) survenus après un vaccin contre la variole du singe provenaient des personnes directement concernées / patients ou de leurs proches, et les cinq déclarations restantes (12 %), de professionnels de la santé. Et 39 déclarations (92,9 %) concernaient des hommes, qui constituent actuellement le groupe à risque de contracter la variole du singe.

Les personnes en question avaient toutes entre 18 et 64 ans (moyenne : 39,8 ans). La part des individus de plus de 44 ans était de 31 %, tandis que les 69 % restants avaient entre 18 et 44 ans.

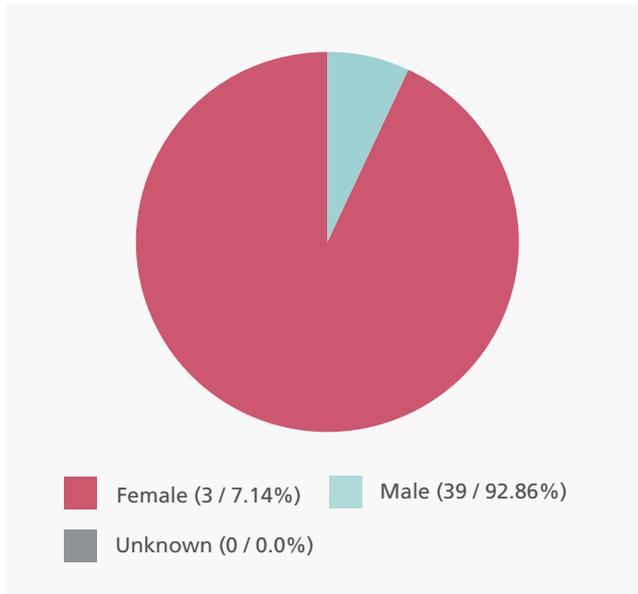


Illustration n° 1 : répartition par sexe

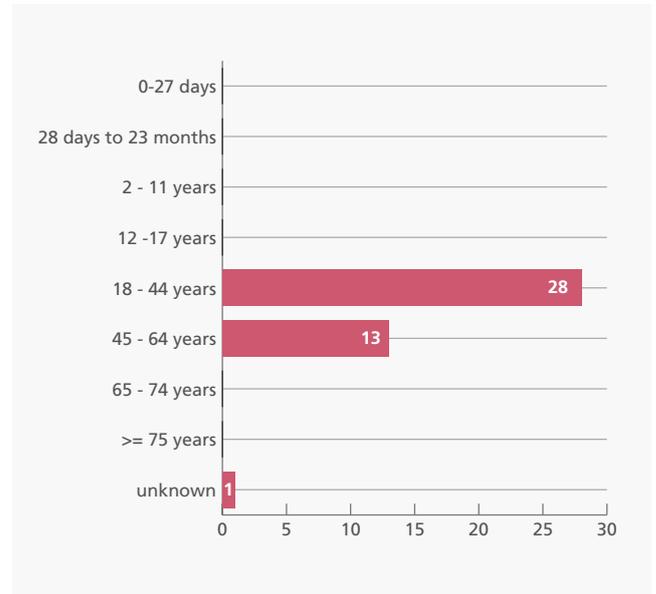


Illustration n° 2 : répartition par âge

Sur les 42 déclarations reçues, 40 (95,2 %) étaient présentées comme « non graves », tandis que les deux autres déclarations d'EI présumés (4,8 %) avaient été classées dans la catégorie des EI « graves » par leurs auteurs. La plupart des déclarations mentionnent plus d'une réaction. Au total, 90 réactions ont été rapportées, ce qui correspond à une moyenne de 2,1 réactions par déclaration.

Il s'agit le plus souvent de réactions locales au niveau du site d'injection, de céphalées, de fatigue et de fièvre.

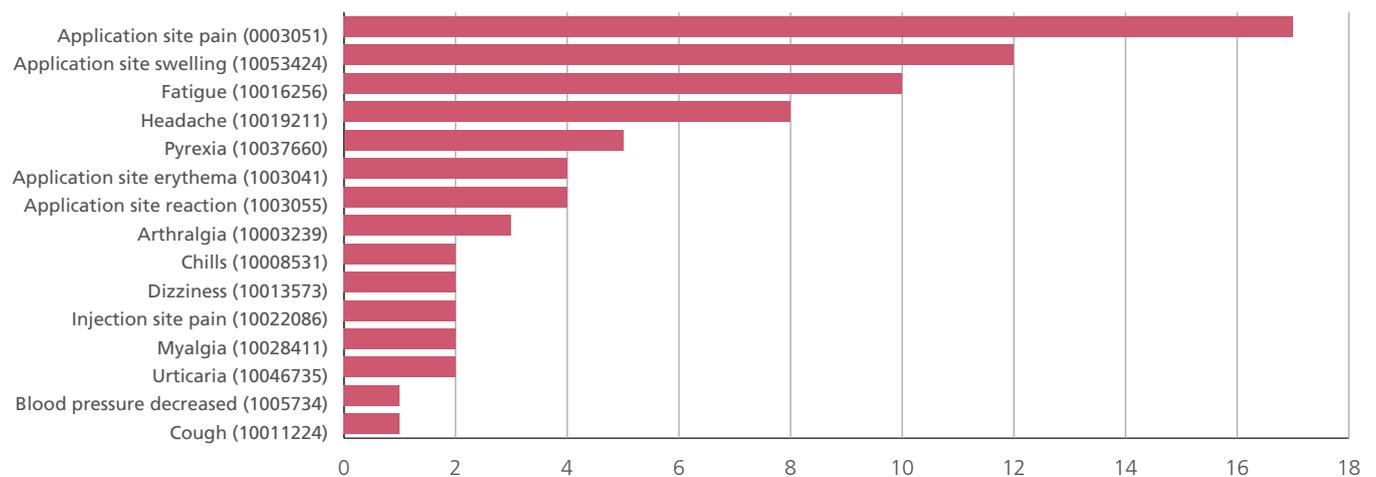


Illustration n° 3 : Top 15 preferred terms

Discussion

Une grande majorité des déclarations d'effets indésirables survenus en Suisse, reçues et évaluées par l'institut et en rapport avec le vaccin contre la variole du singe, étaient mineures et correspondaient au profil de risque connu du vaccin utilisé. Aucun risque jusque-là inconnu de ce vaccin n'a été mis en évidence. En outre, une évaluation réalisée par le système de pharmacovigilance néerlandais Lareb concernant 118 déclarations relatives à Imvanex® n'a révélé aucun nouveau signal de sécurité (6).

Les déclarations d'effets secondaires avérés ou présumés contribuent de manière significative à la sécurité du vaccin contre la variole du singe. Les liens vers les différents portails de déclaration figurent dans les références.

Références

- (1) [Variole du singe : vaccination et traitement \(admin.ch\)](#)
- (2) [Déclarations électroniques via le portail EIViS](#)
- (3) [Déclaration d'effets indésirables de médicaments par les médecins et les pharmaciens \(swissmedic.ch\)](#)
- (4) [Formulaire de déclaration en ligne pour les patients et leurs proches](#)
- (5) [Déclaration d'effets indésirables présumés de médicaments par les patients \(swissmedic.ch\)](#)
- (6) [Overview of reports after monkeypox vaccination \(lareb.nl\)](#)

Système suisse d'hémovigilance

Erreurs de transfusion (IBCT) et quasi-erreurs

Dre méd. Julia Engels ; Dr méd. Max Mendez Lopez

Division Sécurité des médicaments, Hémovigilance, Swissmedic

Résumé

La déclaration et le traitement des erreurs au niveau de la chaîne transfusionnelle représentent autant d'occasions d'accroître la sécurité des transfusions. Ces erreurs comprennent les erreurs transfusionnelles (« transfusion d'un produit sanguin incorrect », IBCT) et les erreurs détectées avant le début de la transfusion (quasi-erreurs ou événements « near miss » – NM). Leur analyse joue un rôle clé dans le domaine de l'hémovigilance. En Suisse, la loi fédérale rend d'ailleurs obligatoire la déclaration de ces événements.

En 2021, 2585 quasi-erreurs et 49 erreurs transfusionnelles ont ainsi été rapportées, dont cinq cas de « WCT » (wrong component transfused/ transfusion d'un composant sanguin incorrect).

Introduction

L'hémovigilance regroupe une série de procédures de surveillance qui couvrent l'ensemble de la chaîne transfusionnelle, des dons de sang jusqu'au suivi épidémiologique des patients, en passant par le traitement des produits sanguins (1). Dans l'édition précédente des Vigilance-News, nous avons dressé un aperçu des aspects réglementaires qui régissent le système d'hémovigilance en Suisse, en mettant l'accent sur les réactions transfusionnelles déclarées à Swissmedic en 2021. Dans cette édition-ci, nous nous concentrons sur la déclaration des erreurs dans le processus transfusionnel en 2021.

Parmi les erreurs dans la chaîne transfusionnelle, on trouve les erreurs transfusionnelles, connues sous l'abréviation IBCT (« transfusion d'un produit sanguin incorrect »), et les erreurs qui ont été détectées avant le début de la transfusion – qu'on appelle quasi-erreurs (ou événements « near miss » – NM).

Conformément à l'art. 58 LPT (loi sur les produits thérapeutiques ; RS 812.21), Swissmedic est chargé de contrôler la sécurité des produits thérapeutiques, dont celle du sang et des produits sanguins en application de l'art. 4, al. 1 de ladite loi. Dans ce contexte, il y a lieu de déclarer tout effet indésirable grave ou jusque-là inconnu, tout incident, et toute autre observation de faits graves ou jusque-là inconnus ainsi que les défauts qui sont déterminants du point de vue de la sécurité thérapeutique à Swissmedic (art. 59, al. 3, LPT et art. 63 OMéd [ordonnance sur les médicaments], RS 812.212.21). En font également partie les erreurs de transfusion et les erreurs de transfusion évitées de justesse (near misses), que le rapport explicatif relatif à l'ordonnance sur les médicaments (publié en septembre 2018) mentionne explicitement.

Lorsqu'on y regarde de plus près, les IBCT correspondent aux événements suivants : un composant sanguin a été transfusé à un patient auquel il n'était pas destiné mais le produit transfusé était compatible par chance, la transfusion n'était pas adaptée ou pas nécessaire, ou la transfusion a été postposée pendant un laps de temps significatif (2). Le risque d'occasionner des morbidités ou des décès varie en fonction de la nature de l'erreur. Les quasi-erreurs sont des erreurs qui n'ont causé aucun préjudice mais qui constituent des incidents dans le cadre desquels un processus prévu a échoué.

Par conséquent, l'analyse structurée de ces événements contribue à identifier les lacunes dans les mécanismes de sécurité, les sources d'erreurs, les barrières effectives, ainsi que les aspects qui peuvent être améliorés. Cette analyse permet donc de renforcer la sécurité des transfusions.

Erreurs transfusionnelles en 2021

Swissmedic classe les IBCT selon les critères SHOT (Serious Hazards of Transfusion), du système d'hémovigilance britannique – cf. [tableau 1](#) (3). Une erreur transfusionnelle peut survenir à n'importe quelle étape de la chaîne transfusionnelle : au moment de la commande du produit sanguin, du prélèvement de l'échantillon de sang, de l'analyse en laboratoire, de la libération du produit ou de la transfusion en tant que telle. Pour l'analyse, les déclarations d'erreurs mentionnent la cause et la nature de la déviation (communication, documen-

tation, erreur technique, etc.) ainsi que les modalités de découverte de l'erreur et les mesures prises sur place.

En termes de gravité, les IBCT et les NM sont classées selon le préjudice qu'elles auraient pu occasionner ou – dans le cas des quasi-erreurs – selon le risque lié à la confusion. Des explications détaillées sur le degré de gravité ainsi que d'autres exemples figurent dans le Rapport annuel d'hémovigilance 2021 (Publications & Manifestations, [swissmedic.ch](https://www.swissmedic.ch)).

Tableau 1 : classification des IBCT

Wrong component transfused (WCT)

Cases in which a patient was transfused with a blood product different from the one prescribed (e.g. platelets instead of RBC), in which the blood product was of an incorrect blood group or was intended for another patient (and was ABO/RhD incompatible), or where the blood product was transfused to another patient and was compatible by chance.

Specific requirements not met (SRNM)

Cases in which the transfused blood component did not meet the required specifications because of an error (e.g. irradiated products or HLA-matched platelets when indicated). **If the deviation is the result of a deliberate clinical decision (e.g. because of an emergency situation) it is not considered an SRNM** (one exception here is the deliberate administration of Rhesus D-positive blood to Rhesus D-negative recipients in the context of a mass transfusion – this situation should be reported).

Handling and storage errors (HSE)

Cases in which a blood product is selected and tested correctly, but its quality or safety are compromised due to errors in handling or storage (e.g. interruption of the cold chain, incorrect thawing of plasma, shelf life exceeded).

Avoidable, delayed or under-/over-transfusion (ADU)

ADU is the term used to describe errors in the quantity and timing of transfusions:

Avoidable transfusions: Transfusions in which the indication was incorrect, e.g. due to incorrect laboratory results (such as false low haemoglobin or platelet values), errors in transmitting results or incorrect clinical decisions. The term also covers the avoidable use of emergency products (0 RhD neg).

Delayed transfusions: Clinically indicated transfusions, which were not given or were given with a relevant delay. These include, for example, the delayed provision of blood products in an emergency situation with relevant delays in patient care (e.g. rescheduling of surgery)

Over-/under-transfusion: Transfusion of too large or too small a quantity of a product, e.g. due to incorrect prescription or the malfunction of an infusion pump.

Right blood, right patient (RBRP)

Incidents in which the transfusion was correct but there were relevant errors in identifying or prescribing the blood products. These include, for example, damaged or incomplete labelling, a missing patient ID bracelet, a missing official prescription or missing signatures.



Illustration n° 1 : taux de déclaration des IBCT et des NM

Le taux de déclaration des IBCT en 2021 reste dans la moyenne quinquennale de 0,16/1 000. Le taux de déclaration des quasi-erreurs a augmenté en 2021 (9,1 déclarations pour 1000 transfusions en 2021, contre 8,7 en 2020).

Au total, 49 IBCT et 2585 quasi-erreurs ont été rapportées à Swissmedic en 2021, ce qui correspond à des taux de déclaration de 0,18/1 000 transfusions (IBCT) et de 9,1/1 000 transfusions (NM). Le

taux de déclaration des IBCT est légèrement supérieur à celui de 2020 (0,14/1 000), mais reste dans la moyenne quinquennale de 0,16/1 000 transfusions (illustration n° 1).

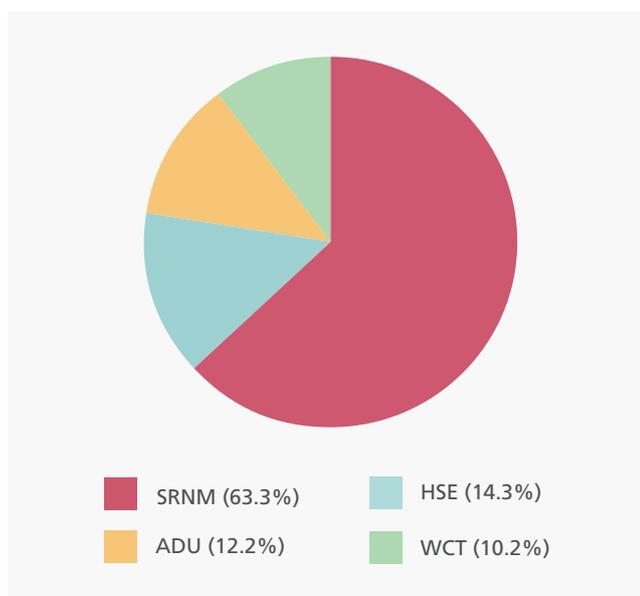


Illustration n° 1 : erreurs transfusionnelles / IBCT rapportées en 2021

Les SRNM représentent la catégorie d'erreurs transfusionnelles / d'IBCT les plus déclarées.

Au sein des sous-catégories d'IBCT, les SRNM (« specific requirements not met » – non respect des spécifications requises) représentaient la majorité des déclarations en 2021 (n = 31 ; 63,3 %), suivies des HSE (« handling and storage errors » – erreurs de manipulation ou de stockage) (n = 7, 14,3 %) (illustration n° 2). La majorité des SRNM se sont produites au moment de la sélection du composant sanguin (n = 26, 84 %) et il s'agissait dans la plupart des cas d'un « changement de rhésus D » (transfusion de sang rhésus D positif à des patients rhésus D négatif ; n = 11, 35 %). Aucune transfusion ABO-incompatible n'a été rapportée en 2021, tandis que trois événements où la compatibilité était fortuite ont été déclarés (6 %).

En 2021, la cause des IBCT (toutes sous-classes confondues) se situait en milieu clinique dans 56 % des cas – avec une distribution similaire entre les sous-classes des SRNM et des ADU (« avoidable, delayed or under-/overtransfusion » – transfusions évitables, retardées, transfusion d'une quantité trop faible ou trop élevée). Les HSE se sont surtout

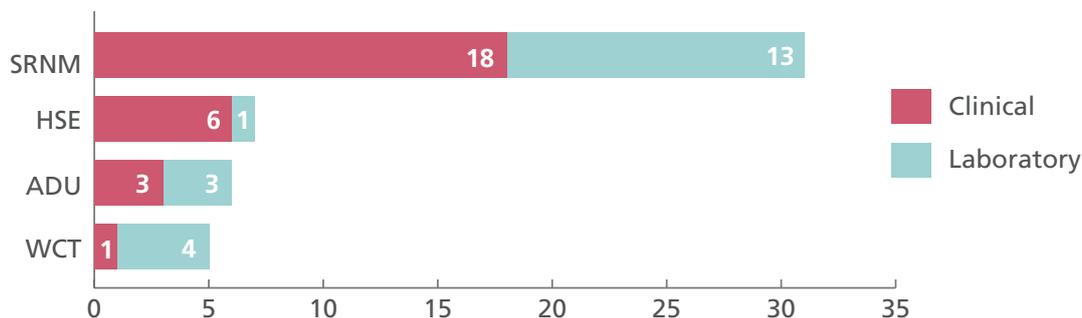


Illustration n° 3 : localisation des IBCT rapportées en 2021

Localisation des IBCT. Les chiffres correspondent aux nombres absolus de déclarations.

produites en milieu clinique, tandis que la majorité des WCT (« wrong component transfused » – transfusion d'un composant erroné) provenaient du laboratoire (illustration n° 3). La majorité des quasi-erreurs sont survenues en milieu clinique (préparation et administration, 96 % au total), et 89 % des erreurs de grade 3 étaient localisées au niveau de la préparation clinique. La plupart de ces erreurs ont été découvertes au laboratoire (81 % des déclarations de quasi-erreurs), ce qui démontre l'importance des contrôles séquentiels (ainsi que la possibilité de découvrir les erreurs) à chaque étape du processus de transfusion.

Différents facteurs et situations contribuent à l'émergence des erreurs transfusionnelles. Si la moitié des IBCT rapportées en 2021 étaient liées à des erreurs humaines (51 %), la plupart des situations se distinguent par l'existence de facteurs contributifs et par l'absence de barrières. Les facteurs contributifs qui ont été identifiés dans les cinq WCT sont les suivants : situations d'urgence assorties de confusions dues à l'identification provisoire du patient, confusions liées à des prescriptions orales, et transfert de l'information (interface).

Conclusion

Un des objectifs principaux de l'hémovigilance consiste à améliorer la sécurité transfusionnelle. Pour ce faire, on s'intéresse proactivement aux lacunes dans la sécurité et aux sources des erreurs, afin de prendre des mesures qui mèneront à une diminution des risques. L'analyse structurée des IBCT et des quasi-erreurs vise à identifier les mécanismes de contrôle qui ont fait défaut ainsi que les éléments de la chaîne transfusionnelle qui peuvent être améliorés. En outre, les exemples individuels peuvent être utiles pour attirer l'attention sur certains processus particulièrement critiques. La déclaration et le traitement des erreurs représentent autant d'occasions d'accroître la sécurité des transfusions.

Références

- (1) EDQM, CD-P-TS Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. 2020, Council of Europe.
- (2) S Narayan (Ed), D.P., et al. on behalf of the Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Steering Group, The 2021 Annual SHOT Report. 2022.
- (3) SHOT, SHOT Definitions 2021. 2021.

Informations sur le site web de Swissmedic

Gros plan sur la pharmacovigilance :

Enseignements à tirer des déclarations d'effets secondaires – quelques cas issus de la pharmacovigilance

09.05.2023

Métamizole et agranulocytose



11.04.2023

Surdosage intentionnel du lopéramide



08.02.2023

Pancréatite d'origine médicamenteuse



26.11.2022

Fluoroquinolones et inflammations / ruptures des tendons



21.11.2022

Amiodarone et hyperthyroïdie



En savoir plus sur notre site web :

www.swissmedic.ch/pv-in-the-spotlight-fr

Effets indésirables des vaccins contre le COVID-19 en Suisse

24.02.2023

Déclarations d'effets indésirables présumés de vaccins contre le COVID-19

16 855 déclarations d'EIV évaluées

Vous trouverez l'aperçu complet sur notre site web :

www.swissmedic.ch/covid-19-fr



Healthcare Professional Communication

24.05.2023

DHPC – Simponi® (golimumab)

Modifications importantes des remarques concernant la manipulation du stylo prérempli

05.05.2023

HPC – Becetamol (propylène glycol)

En cas d'utilisation de la préparation Becetamol Gouttes à la posologie recommandée, la concentration en propylène glycol dépasse les seuils définis chez les nouveau-nés et les enfants de moins de 5 ans

13.04.2023

DHPC – Simulect (basiliximabum)

Information importante concernant Simulect préparation injectable à 10 mg et 20 mg

01.03.2023

DHPC – Inhibiteurs des Janus kinases (JAK) / Cibinco® (abrocitinib), Olumiant® (baricitinib), Rinvoq® (upadacitinib) et Xeljanz® (tofacitinib)

Risque accru de tumeurs malignes, d'événements cardiovasculaires graves (MACE), d'infections graves, de thromboses et de mortalité globale

09.12.2022

DHPC – Mitem 20 mg, poudre pour la préparation d'une solution injectable ou perfusable ou pour l'administration par voie intravésicale

Levée de la mesure de précaution de la filtration supplémentaire avant administration

Communications

17.05.2023

Autorisation d'exploitation délivrée à l'entreprise Dr. Heinz Welti AG : révocation de la suspension pour le site de Gebenstorf

Autorisation d'exploitation délivrée à l'entreprise Dr. Heinz Welti AG : révocation de la suspension pour le site de Gebenstorf

11.05.2023

Autorisation d'exploitation d'Amino AG : réautorisation de la fabrication des médicaments non stériles sur le site de Gebenstorf

Les activités de fabrication et de distribution sur le site de Belp restent suspendues

01.05.2023

Adaptation du Guide complémentaire Conformité aux BPF des fabricants étrangers et Formulaire Déclaration du responsable technique pour les fabricants étrangers

Précision des prescriptions applicables au dépôt de rapports d'audit

01.05.2023

Adaptation des formulaires concernant les nouvelles autorisations et modifications de médicaments à usage humain et vétérinaire

Indications relatives au plan d'étude et aux sources de données concernant les preuves concrètes (RWE) dans les formulaires de demande

21.04.2023

Swissmedic met en garde contre l'achat en ligne de stimulants de l'érection

Un homme hospitalisé après avoir pris des stimulants de l'érection illégaux – Swissmedic met en garde contre l'achat de stimulants de l'érection sur Internet

11.04.2023

Swissmedic approuve le vaccin bivalent contre le COVID-19 Comirnaty Original / Omicron BA.4-5 de Pfizer SA pour la vaccination de rappel des personnes de 12 ans et plus

Autorisation du vaccin bivalent à ARNm Original / Omicron BA.4-5 (tozinaméran / famtozinaméran)

04.04.2023

Update – Avertissement concernant des produits prétendument végétaux

Swissmedic met instamment en garde contre la prise de produits amincissants et autres articles prétendument naturels

31.03.2023

Autorisations et sécurité des médicaments 2022

Le prospectus que la division Médicaments vétérinaires publie pour la première fois donne un aperçu des activités de cette dernière au cours des trois dernières années et, plus particulièrement, de l'année passée.

27.03.2023

Vaccins Comirnaty® contre le COVID-19 de Pfizer AG : octroi d'autorisations de mise sur le marché ordinaires (sans charges particulières)

Autorisation de trois formulations (nos d'aut. 68225 et 68710 – 30 et 10 µg/dose) pour cinq ans

17.03.2023

Publication de l'Implementation Guide eCTD v4.0

Swissmedic publie l'Implementation Guide de l'eCTD v4.0. Celui-ci peut être téléchargé dès maintenant.

15.03.2023

Adaptation des modèles d'information destinée aux patients des médicaments phytothérapeutiques et d'information destinée aux patients des médicaments homéopathiques et anthroposophiques

Les modèles ont été actualisés et mieux structurés

08.03.2023

Swissmedic autorise la dose de rappel du vaccin bivalent contre le COVID-19 Original / Omicron BA.4-5 de Moderna pour une durée illimitée

Autorisation du vaccin bivalent à ARNm Spikevax Original / Omicron BA.4-5 pour les personnes âgées de 18 ans et plus

03.03.2023

Autorisations de mise sur le marché de médicaments complémentaires et de phytomédicaments en 2022

Le présent rapport a notamment pour but de présenter le nombre d'autorisations ayant été délivrées à des médicaments complémentaires et phytomédicaments avec indication ainsi qu'à des médicaments complémentaires sans indication au cours de l'année 2022.

02.03.2023

Autorisations de médicaments à usage humain contenant un nouveau principe actif et d'extensions d'indications en 2022

47 médicaments à usage humain contenant de nouveaux principes actifs ont été autorisés

01.03.2023

Adaptation du Guide complémentaire Information sur le médicament pour les médicaments à usage humain

Le modèle détaillé de l'information professionnelle et de l'information destinée aux patients des médicaments à usage humain va être supprimé

01.03.2023

Nouveau Guide complémentaire Technologies mobiles concernant les médicaments à usage humain et vétérinaire

Prescriptions relatives à l'utilisation de codes QR sur les emballages et dans les informations sur les médicaments

15.02.2023

Adaptation du Guide complémentaire Exigences formelles

Précision concernant les documents à fournir pour les médicaments en co-marketing ; les charges peuvent faire l'objet d'une demande groupée

13.02.2023

Ouverture en Suisse de la consultation publique concernant la ligne directrice ICH M13 « Bioequivalence for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms »

Swissmedic ouvre la consultation publique concernant la ligne directrice M13 du Conseil international sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des médicaments à usage humain (lignes directrices de l'ICH) et fixe la date butoir pour la soumission des commentaires au 26 mai 2023

13.02.2023

Les demandes d'essais cliniques de médicaments et d'ATMP (Advanced Therapy Medicinal Products) pourront être soumises via un portail

À partir du début de l'été 2023

10.02.2023

Importations illégales de médicaments en 2022 : de nombreux envois saisis contiennent des stimulants de l'érection

Moins d'envois de médicaments importés illégalement saisis qu'en 2021

01.02.2023

Efficacité des anticorps monoclonaux contre les variants du SARS-CoV-2

23.01.2023

Validité des certificats de BPF pendant la pandémie de COVID-19

Mise à jour de la durée de validité des certificats de BPF de l'EMA

20.01.2023

Objectifs stratégiques pour 2023-2026

La stratégie 2023-2026 a été élaborée en s'appuyant sur des méthodes de développement stratégique reconnues et qui ont fait leurs preuves.

17.01.2023

Coopération entre les autorités

Certains produits et substances sont difficiles à classer – un produit contenant du chanvre ou des extraits de chanvre par exemple (une huile de CBD notamment) est-il une denrée alimentaire, un produit thérapeutique, un produit cosmétique ou un produit chimique ? La loi à appliquer et l'autorité compétente dépendront de la réponse à cette question. Et telles sont les questions de délimitation qu'examine régulièrement un comité d'experts composé de représentants de différentes autorités, dont des autorités cantonales.

15.01.2023

Adaptation du Guide complémentaire Autorisation d'un médicament à usage humain selon l'art. 13 LPT

Application de l'art. 13 LPT possible pour les extensions d'indications à durée limitée

15.01.2023

Adaptation des Guides complémentaires Procédure rapide d'autorisation et Autorisation à durée limitée d'un médicament à usage humain

Prolongation du délai pour la finalisation du procès-verbal de décision. Échange de documents concernant l'AAA désormais possible via le portail eGov

10.01.2023

Importations illégales de médicaments : Swissmedic met en garde contre le risque de dépendance lié aux sprays contre le rhume et aux laxatifs en cas d'utilisation prolongée

Augmentation des importations illégales de sprays contre le rhume et de laxatifs

01.01.2023

Adaptation du Guide complémentaire SwissPAR HMV4

La partie 5 de l'Assessment Report ouvert aux parties de la division Clinical Assessment ne fait pas partie intégrante du SwissPAR

15.12.2022

Précision de la terminologie relative aux produits de combinaison (médicaments avec une composante dispositif médical)

État des lieux et révision des documents prescriptifs

13.12.2022

Déclarations d'effets indésirables présumés survenus suite à l'administration de vaccins contre la variole du singe (Mpox)

Les suspicions d'effets indésirables peuvent être déclarées par voie électronique

02.12.2022

Vigilance dans le domaine des médicaments vétérinaires 2021

Effets indésirables en 2021

01.12.2022

Extension du champ d'application des autorisations à durée limitée

À partir du 1^{er} janvier 2023, l'autorisation d'extensions d'indications pour une durée limitée sera également possible

30.11.2022

Rencontre du Conseil international sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des médicaments à usage humain (ICH)

Avancées majeures réalisées par les experts des groupes de travail de l'ICH à Incheon, en République de Corée

28.11.2022

Ouverture en Suisse de la consultation publique concernant la ligne directrice ICH M11 « Clinical electronic Structured Harmonised Protocol (CeSHarP) »

28.11.2022

Ouverture en Suisse de la consultation publique concernant la ligne directrice ICH Q5A(R2) « Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin »

21.11.2022

Déclaration du Consortium Access sur la confiance et la reconnaissance en matière d'inspections des bonnes pratiques de fabrication (BPF)

Les membres du Consortium Access consolident l'engagement à faire davantage confiance aux résultats des inspections BPF menées parmi leurs membres

La liste complète se trouve à l'adresse suivante : www.swissmedic.ch/updates-fr





Schweizerisches Heilmittelinstitut
Institut suisse des produits thérapeutiques
Istituto svizzero per gli agenti terapeutici
Swiss Agency for Therapeutic Products

Swissmedic, Institut des produits thérapeutiques
Division Sécurité des médicaments
Hallerstrasse 7
3012 Berne
Suisse
www.swissmedic.ch