

Rapport d'événements indésirables pour une immunoglobuline : enquête et mesures de la FDA

DIAPOSITIVE 1

Cette présentation a trait aux activités de la Clinical Review Branch (branche Examen clinique) et de la Division of Hematology, Office of Blood Research and Review (division Hématologie, bureau de recherche et d'examen du sang), du Center for Biologics Evaluation and Research (centre d'évaluation et de recherche sur les produits biologiques).

La Division of Hematology réglemente un large spectre de produits, allant des immunoglobulines aux succédanés du sang. Cette présentation fournit un exemple du suivi qu'effectue la FDA en cas d'événement indésirable qui a été signalé, en particulier un événement indésirable grave, ou EIG, de toutes les mesures et enquêtes qu'elle entreprend et de ce qui se passe par la suite. L'exemple spécifique porte sur un produit d'immunoglobuline.

DIAPOSITIVE 2

Comment la FDA prend-elle connaissance d'un événement indésirable grave qui est apparu une fois que le produit a été approuvé ? De différentes façons, la première étant un rapport MedWatch. Les rapports MedWatch s'appliquent à tous les types de produits réglementés par la FDA : produits biologiques, médicaments, appareils, produits à base de cellules et de tissus, produits nutritionnels spéciaux et cosmétiques. Les informations expliquant la procédure d'envoi d'un rapport figurent à la page Web illustrée sur la diapositive.

Pour les vaccins, toutefois, un autre système d'envoi de rapport est utilisé : le Vaccines Adverse Event Reporting System (système de rapport d'événements indésirables liés aux vaccins), ou VAERS. Voir le site Web pour accéder aux systèmes de rapport VAERS.

Le rapport MedWatch peut être adressé à la FDA par le fabricant du produit en personne. Le fabricant est tenu informé des événements indésirables par les personnes de terrain, à savoir les médecins et les enquêteurs ; il les signale ensuite à la FDA. Ou encore, ce sont les médecins eux-mêmes qui envoient des rapports. Ces informations peuvent également être communiquées par un simple appel téléphonique au bureau de renseignements de la FDA ou par le biais d'articles publiés dans des revues médicales. La FDA parcourt très souvent les articles publiés dans des revues médicales pour y rechercher les événements indésirables cumulatifs ; elle prend ensuite les mesures nécessaires.

DIAPOSITIVE 3

Un événement indésirable grave est lié à un décès, à un cas constituant un danger de mort, à une admission à l'hôpital, à la prolongation d'une hospitalisation, à un handicap, à une anomalie congénitale ou à un cas nécessitant une intervention, qu'elle soit chirurgicale ou médicale, pour prévenir un handicap ou un préjudice permanent. Dans la plupart des cas, les événements indésirables sont évalués par rapport au produit.

DIAPOSITIVE 4

Voici quelques exemples d'événements indésirables graves qui ont été signalés au CBER à propos de l'IgIV, ou immunoglobuline intraveineuse :

Réactions allergiques sévères. La plupart d'entre elles sont liées à un ou plusieurs lots spécifiques. Dans ce cas, lorsqu'un rapport a été établi, la FDA a rappelé les lots en question ou a demandé au fabricant de les rappeler volontairement.

L'insuffisance rénale est un autre cas qui a été associé à l'IgIV. Pour minimiser le risque, la FDA a mis en place un avertissement à encadré noir sur toutes les étiquettes d'IgIV, qui alerte les médecins sur le lien entre la saccharose de l'IgIV et l'insuffisance rénale. Les risques d'insuffisance rénale associés à l'IgIV sont par ailleurs publiés dans MMWR, qui fait paraître les rapports hebdomadaires de morbidité et de mortalité publiés par les CDC.

Un rapport relativement récent sur l'IgIV, qui a été inclus dans les avertissements à encadré noir, avait trait aux interférences des produits d'IgIV sur la surveillance de la glycémie, en particulier lorsque la formule des produits contient du maltose. Le rapport a conduit à des révisions des notices d'accompagnement et à la publication d'un communiqué par la FDA sous forme de lettre adressée aux fournisseurs de soins de santé et alertant les médecins de cette interférence.

L'hémolyse intravasculaire associée au produit anti-D WinRho a également conduit à la révision de la notice d'accompagnement, à la section Mises en garde et précautions, ainsi qu'à la publication d'une lettre adressée aux fournisseurs de soins de santé sur la page Web de la FDA.

DIAPOSITIVE 5

Examinons les mesures ou les enquêtes qui ont lieu lorsque la FDA a reçu un rapport d'événement indésirable. Afin d'établir s'il s'agit ou non d'un événement indésirable grave, la FDA tente de rassembler dès que possible toutes les informations médicales détaillées. Des décisions sont prises sur le bien-fondé d'une mesure immédiate pour la sécurité des patients – en d'autres termes, sur le rappel éventuel du produit par la FDA.

L'avertissement à encadré noir n'est pas diffusé immédiatement. Des délibérations ont lieu sur la révision de la notice d'accompagnement.

DIAPOSITIVE 6

Les mesures ultérieures sont basées sur les données reçues et produites. La première d'entre elles consiste à éviter ou à atténuer l'EIG qui a été signalé. Elle peut prendre les formes suivantes :

premièrement, un communiqué sur les risques, sous forme d'une page « événement », dans laquelle est publiée une lettre ouverte de la FDA aux fournisseurs de soins de santé et soulignant le risque ou l'événement indésirable ;

deuxièmement, une présentation des soucis de sécurité lors d'un forum public, par exemple celui du Blood Product Advisory Committee (comité consultatif sur les produits sanguins) ; et

troisièmement, la publication du souci de sécurité. En 2006, la FDA a publié dans Transfusion Medicine un rapport sur les données de sécurité cumulatives des IgIV. Ces données avaient été tirées de rapports publiés dans des revues. L'article a lui aussi conduit à une révision de la notice d'accompagnement de tous les IgIV.

Il arrive parfois que la FDA présente également ces données à des groupes d'intérêt et à des organisations professionnelles, par exemple l'Immune Deficiency Foundation (IDF). Le rappel d'un lot donné, en particulier quand une réaction allergique a été signalée, ou des rappels précédents, peuvent être dus à des écarts de fabrication. À titre d'exemple, citons Albuminar et PlasmaPlex, lors de la découverte d'une sepsie due à la contamination des flacons. Dans ce cas précis, tous les lots ont été rappelés parce qu'il y avait eu un écart de fabrication.

DIAPOSITIVE 7

Dans cette présentation, l'étude de cas servant d'exemple est celle de l'hémolyse intravasculaire associée à la RhoD quand elle est administrée aux patients atteints de PTI, ou purpura thrombopénique idiopathique. L'Office of Biostatistics and Epidemiology (bureau des biostatistiques et d'épidémiologie), ou OBE, du CBER a reçu par courriel un rapport d'hémolyse au sujet d'un patient à qui une IgIV avait été administrée pour le PTI. Le courriel a été transmis au spécialiste des produits.

DIAPOSITIVE 8

Après réception du courriel, une enquête a été ouverte. Une fois que le rapport a été reçu, le CBER a appelé le médecin pour obtenir un complément d'informations, car le premier rapport ne mentionnait pas toutes les informations pertinentes.

Le CBER a obtenu des informations sur le numéro de lot de l'IgIV, sur les détails cliniques et sur la dose qu'avait reçue le patient.

Il a ensuite appelé le fabricant pour demander les résultats de test du lot en question – en d'autres termes, pour demander si le lot répondait aux caractéristiques de l'anti-A, l'anti-B et l'anti-D – et a également demandé d'autres rapports d'EIG sur le lot en question. L'OBE a été informé, de même que la direction du CBER et l'équipe de Sécurité du sang.

DIAPOSITIVE 9

En fonction des informations recueillies, le CBER a établi que l'hémolyse a été associée dans le temps au traitement par IgIV et tous les paramètres de laboratoire ont confirmé qu'il s'agissait d'une hémolyse.

Les tests en vue de la mise en circulation du lot, qui sont fournis par le fabricant, ont permis de constater que toutes les caractéristiques d'anti-A, B et D étaient dans les

normes. L'hémolyse figure comme événement indésirable dans la notice d'accompagnement de l'IgIV. Par conséquent, en se fondant sur cette évaluation préliminaire, le CBER a conclu qu'un rappel du lot n'était pas indiqué à ce stade.

DIAPOSITIVE 10

Entretiens, le CBER a recueilli d'autres informations dans les bases de données de la FDA ; il a également cherché à savoir si d'autres cas d'hémolyse avaient été rapportés à la FDA et s'ils avaient tous un lien avec le lot que le patient avait reçu. Aucun cas groupé ayant un lien avec le lot en question n'a été rapporté au fabricant ou à la FDA.

La FDA a testé le produit en laboratoire pour l'anti-A, l'anti-B et l'anti-D et a convenu qu'il répondait à la spécification indiquée par le fabricant.

Elle a obtenu des renseignements supplémentaires dans le dossier médical du patient. Le patient avait reçu un second produit anticorps expérimental, susceptible d'avoir contenu des anticorps anti-globules rouges. Il avait également reçu des doses d'IgIV plus élevées que les doses recommandées dans la notice d'accompagnement.

DIAPOSITIVE 11

Une analyse plus poussée a montré que le patient atteint d'hémolyse avait reçu deux produits anticorps, mais que tous deux répondaient aux spécifications. Dans les deux cas, la notice d'accompagnement mentionnait l'hémolyse comme effet secondaire possible, mais aucune autre hémolyse n'a été rapportée pour les lots utilisés avec ce patient.

La FDA a conclu qu'il était possible que la combinaison des traitements ait prédisposé ce patient à l'hémolyse ou que le patient présentait une cause ou un risque sous-jacent susceptible d'avoir précipité l'hémolyse.

DIAPOSITIVE 12

Le lien avec l'hémolyse a été établi parce que deux produits ont été utilisés pour ce patient, le Produit 1 et le Produit 2.

Souvenez-vous que le Produit 2 était expérimental. Par conséquent, un rappel de lot n'était pas indiqué. La FDA et les fabricants ont convenu de continuer de surveiller étroitement ces lots spécifiques au cas où une autre hémolyse se produirait. Les sections Mise en garde et précautions de la notice d'accompagnement, qui soulignent les facteurs de risque susceptibles d'entraîner une hémolyse chez les patients à qui une IgIV est administrée pour le PTI, ont été améliorées.

DIAPOSITIVE 13

Durant une enquête sur un EIG qui a lieu après la commercialisation, les points les plus importants de l'évaluation sont les suivants :

premièrement, se procurer les numéros de lot du produit ;

deuxièmement, se renseigner sur les événements associés au lot et signalés aux organismes de réglementations ou à l'industrie, car ils ne sont pas toujours identiques ;

troisièmement, se procurer auprès des fabricants les derniers résultats de tests ou des informations sur des écarts de fabrication éventuels ;

quatrièmement, vérifier les renseignements concernant le patient. N'oubliez pas que les vérifications obtenues oralement ou par téléphone peuvent être incomplètes ou mal communiquées, que les rapports écrits peuvent être incomplets et que les dossiers médicaux sont probablement les documents les plus complets, mais qu'il faut du temps pour les obtenir ;

cinquièmement, si possible, vérifier les résultats des tests du produit.

DIAPOSITIVE 14

Pour décider d'une mesure à prendre, une équipe est créée, composée d'un groupe de régulateurs spécialisés. Il convient en premier d'identifier le lot et de se procurer des renseignements sur le patient. La FDA obtient autant de renseignements que possible sur celui-ci. Cette décision peut être revue, en fonction des nouvelles informations susceptibles d'être mises au jour durant l'enquête.

Chaque fois que possible, la FDA analyse la cause fondamentale de l'EIG.

DIAPOSITIVE 15

L'équipe qui évalue les rapports d'événements indésirables se compose de vérificateurs médicaux, de vérificateurs de produits, d'épidémiologistes et d'évaluateurs de sécurité de l'OBE, ainsi que de vérificateurs de l'Office of Compliance and Biologics Quality (bureau de conformité et de qualité des produits biologiques).

DIAPOSITIVE 16

L'équipe de sécurité du sang, créée en 2006, a été une initiative lancée par le CBER pour se procurer rapidement ce type d'informations, les évaluer et, si nécessaire, alerter rapidement la communauté médicale de la survenue d'un EIG.

La tâche de cette équipe est de régulariser les procédures opérationnelles centrales, d'établir les rôles et responsabilités en matière de gestion de la sécurité du sang et d'améliorer les communications internes et externes aussi rapidement et efficacement que possible.

DIAPOSITIVE 17

Les objectifs de cette équipe sont les suivants :

améliorer les interventions du CBER sur les questions de sécurité du sang par le biais de collaborations définies entre les bureaux, qui engendrent une sensibilisation accrue aux signaux de sécurité ;

améliorer la valeur des informations de sécurité et élargir l'accès du public et des organismes de réglementations à l'information ;

améliorer le traitement des informations de sécurité sur le sang en établissant un forum d'examen et d'évaluation permettant les discussions hors-crise et facilitant l'anticipation des événements ;

enfin, et surtout, améliorer l'évaluation de la diffusion externe et la communication des risques.

DIAPOSITIVE 18

L'équipe de sécurité du sang coordonne les enquêtes et interventions sur les questions de sécurité identifiées, les enquêtes sur les pénuries potentielles de sang et de produits sanguins susceptibles de se produire à la suite de modifications de fabrication, de rapports d'événements indésirables ou de rapports de stabilité réduite ; elle recherche ensuite les voies réglementaires qui permettront d'éviter les pénuries.

DIAPOSITIVE 19

Cette diapositive passe en revue quelques-uns des acronymes utilisés dans cette présentation.

DIAPOSITIVE 20

Ceci conclut la présentation « Une étude de cas - rapport d'événements indésirables pour une immunoglobuline : enquête et mesures de la FDA ».

Nous souhaitons remercier les personnes qui ont contribué à son élaboration. Merci.