

Annexe I

**Conclusions scientifiques et motifs de modification des termes de la/des
autorisation(s) de mise sur le marché**

Conclusions scientifiques et motifs de modification des termes de la /des autorisation(s) de mise sur le marché

1. Pneumocéphale :

Cumulativement, 51 cas de pneumocéphale ont été identifiés avec l'implant de carmustine. L'accumulation d'air dans la cavité endocrânienne est une observation normale après une craniotomie ; elle est généralement asymptomatique et l'air se résorbe spontanément. Il convient toutefois de noter que pour 26 de ces 51 cas, le pneumocéphale était associé à d'autres événements, incluant œdème cérébral (27 cas), hémiplégie (10 cas), aphasie (4 cas) et crises convulsives (7 cas). La possibilité que l'apparition d'un pneumocéphale entraîne des événements indésirables graves ne peut pas être réfutée et il est impossible d'exclure complètement une relation entre le pneumocéphale et GLIADEL. Par conséquent, il est considéré qu'il est nécessaire d'actualiser les rubriques 4.4 et 4.8 du RCP européen de GLIADEL en mentionnant l'effet indésirable de pneumocéphale, dans la catégorie de fréquence « peu fréquent » selon les données issues des études cliniques interventionnelles.

2. Modifications des vaisseaux sanguins locaux :

Sur les 219 cas d'événements indésirables associés à des hémorragies cérébrales et à des accidents vasculaires cérébraux identifiés avec l'implant de carmustine, 13 rapports comportent des informations sur des modifications vasculaires. Huit rapports décrivent des événements survenus pendant la période postopératoire (spasmes vasculaires [6], accident vasculaire cérébral ischémique [1], dissection vasculaire [1]) et les cinq autres rapports décrivent un événement survenu plus de 6 mois après l'intervention chirurgicale (anévrisme [2], AVC ischémique [2], vascularite [1]). Dans les deux cas d'anévrismes bien documentés, il était mentionné une altération de la paroi vasculaire, très friable dans un cas, et une dissection de l'intima dans le second cas.

Selon les données précliniques et les données disponibles concernant les propriétés pharmacocinétiques chez l'homme, l'inflammation locale causée par la carmustine peut avoir certains effets sur les vaisseaux sanguins situés à proximité. Cela concorde également avec plusieurs recommandations cliniques qui préconisent d'éviter la mise en place des implants de carmustine à proximité des gros vaisseaux cérébraux.

Par conséquent, du fait de la gravité des événements et compte tenu du faisceau d'arguments actuel, il est recommandé d'actualiser la rubrique 4.4 du RCP européen de GLIADEL pour informer les professionnels de santé de ce risque potentiel de modifications de la paroi des vaisseaux sanguins cérébraux situés à proximité des implants GLIADEL, et notamment du risque d'anévrisme, susceptibles de contribuer à la survenue d'une hémorragie cérébrale ou d'accidents vasculaires cérébraux plusieurs mois après l'implantation de GLIADEL et pour recommander d'éviter la mise en place des implants GLIADEL à proximité des gros vaisseaux cérébraux. En outre, il est noté que ce risque potentiel peut être réduit en évitant une implantation à proximité des gros vaisseaux cérébraux.

Motifs de la modification des termes de la /des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à la carmustine (implant), le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant la carmustine (implant) demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiée(s).

Dans la mesure où d'autres médicaments contenant la carmustine (implant) sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les Etats membres concernés et le demandeurs/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

Annexe II

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des
médicament(s) autorisé(s) au niveau national**

Les modifications suivantes des informations sur le produit des médicaments contenant la substance active carmustine (implant) sont recommandées (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé ~~est barré~~) :

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4

Une mise en garde doit être ajoutée comme suit :

Les patients subissant une craniotomie en raison d'un glioblastome et l'implantation de GLIADEL Implant doivent faire l'objet d'un strict suivi, étant donné les complications connues de la craniotomie, à savoir convulsions, infections intracrâniennes, cicatrisation anormale, ~~et~~ œdème cérébral **et pneumocéphale** (voir rubrique 4.8).

...//...

« Des modifications de la paroi des vaisseaux sanguins cérébraux situés à proximité des implants Gliadel, notamment des cas d'anévrisme entraînant une hémorragie cérébrale plusieurs mois après la mise en place des implants GLIADEL, ont été décrites. La mise en place des implants GLIADEL à proximité des gros vaisseaux cérébraux doit être évitée. »

- Rubrique 4.8

L'effet indésirable « pneumocéphale » doit être ajouté dans la SOC « Lésions, intoxications et complications liées aux procédures » dans la catégorie de fréquence « **peu fréquent** ».

...//...

Les événements indésirables suivants, non énumérés dans le tableau ci-dessus, ont été rapportés dans toutes les études chez des patients traités par GLIADEL Implant. Les événements énumérés étaient soit absents avant l'opération soit ont empiré après l'intervention. Il n'est pas possible de déterminer si ces événements sont dus à GLIADEL Implant.

Événements indésirables chez les patients recevant GLIADEL Implant

Classe d'organe		Evènements indésirables
...//...		
<u>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</u>	<u>peu fréquent</u>	<u>« Pneumocéphale »</u>
...//...		

« Des cas d'accumulation d'air au site d'implantation, parfois associée à des symptômes neurologiques (hémiplégie, aphasie, crises convulsives), ont été rapportés avec GLIADEL.»

Notice

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Effets indésirables peu fréquents (peuvent concerner entre 1 et 10 patients sur 1 000)

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

- Pneumocéphale (accumulation d'air au site d'implantation)

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh :	Réunion du CMDh de mai 2019
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	12 juillet 2019
Mise en œuvre de l'avis par les Etats membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	11 septembre 2019