

## **Annexe I**

### **Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché**

## **Conclusions scientifiques**

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur le PSUR concernant l'acide désoxycholique, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Un examen complet de la base de données des essais cliniques concernant les événements de cicatrices a été réalisé sur la base des données cumulatives collectées à partir des 16 études interventionnelles ATX-101 achevées. Les essais cliniques ont permis d'identifier onze cas (10 cas dans le groupe de traitement et 1 cas dans le groupe placebo). Une cicatrice a été observée chez trois patients ; parmi ces trois patients, deux présentaient une cicatrice au site d'injection. Une fibrose au site d'injection a été observée chez cinq patients et une croûte au site d'injection a été signalée par un patient. Dans les trois cas où les événements de cicatrice et de cicatrice au site d'injection ont été estimés être associés au médicament à l'étude, les patients avaient précédemment présenté un ulcère au site d'injection.

Les résultats issus d'une recherche cumulative dans la Base de données mondiale sur la sécurité d'Allergan ont révélé 43 cas indiquant des événements de cicatrices dont la majorité des PT (5 principaux) étaient : cicatrice au site d'injection (11 cas), cicatrice (7 cas), croûte au site d'injection (6 cas), marque (4 cas) et atrophie au site d'injection (3 cas). Dans 11 cas, des cicatrices sont apparues sur la peau suite à un ulcère au site d'injection, une nécrose/nécrose des tissus mous ou, dans un cas, une lésion cutanée. L'association entre des erreurs médicamenteuses et une cicatrice au site d'injection a été évaluée dans 8 cas. Dans trois cas, aucun événement correspondant aux critères de signalement de cicatrice n'a été rapporté ; ces cas n'ont pas été inclus dans l'analyse des données.

Deux articles de la littérature rapportant des événements de cicatrices au site d'injection ont été trouvés. L'un d'eux (Ramirez et al. 2019) présente deux cas chez qui des EI permanents ont été observés après une injection d'ADC, dont une escarre, une cicatrice hypertrophique et des cicatrices déprimées permanentes. L'un des patients a développé une « plaie et une escarre » quelques jours après l'injection. Chez un second patient, un mois après la seconde séance de traitement, de multiples cicatrices déprimées ont été observées sur la partie antérieure du cou, surtout visibles en hyperextension du cou, correspondant aux sites d'injection de l'ADC. Dans un second article de la littérature (Sachdev et al. 2018) les auteurs décrivent un événement de plaque érythémateuse linéaire indurée le long de la mandibule, observé suite à une injection d'ADC dans l'artère faciale, provoquant une nécrose cutanée.

Selon une revue cumulative des données disponibles et la plausibilité biologique, des preuves suffisantes existent pour établir un lien de causalité entre l'apparition d'une cicatrice au site d'injection et l'utilisation d'acide désoxycholique. Sur la base de cette évaluation, il est recommandé d'ajouter l'événement de cicatrice au site d'injection aux informations sur le produit. Sur la base des données issues des essais cliniques, le titulaire de l'AMM a proposé d'ajouter cet effet indésirable à la liste des événements peu fréquents.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

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

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

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle les autorisations de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette procédure d'évaluation unique du PSUR, doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de l'acide désoxycholique sont actuellement autorisés au sein de l'UE ou vont faire l'objet de futures procédures d'autorisation au sein de l'UE, le CMDh recommande aux États

membres et aux demandeurs/titulaires de l'autorisation de mise sur le marché de tenir compte de la présente position du CMDh.

## **Annexe II**

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

**Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit** (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé est barré)

## Résumé des caractéristiques du produit

- **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

<...>

### Injections dans ou à proximité de zones sensibles

<...>

Une attention particulière est nécessaire afin d'éviter toute injection intradermique ou intramusculaire accidentelle. BELKYRA doit être injecté à mi-profondeur du tissu adipeux sous-cutané sus-platysmal (pré-platysmal) dans la zone sous-mentonnière. Une mauvaise technique d'injection, comme des injections superficielles, des injections dans les vaisseaux sanguins et des injections sans utiliser la grille de marquage cutané, peuvent entraîner un ulcère et une nécrose cutanés **ainsi que des cicatrices (voir rubrique 4.8)**. Au cours de l'injection, l'aiguille ne doit pas être retirée de la graisse sous-cutanée, car cela pourrait augmenter le risque de diffusion intradermique et conduire à d'éventuelles ulcérations cutanées ainsi qu'à une nécrose cutanée. BELKYRA ne devra pas être ré-administré en cas de survenue d'ulcère au site d'injection ou de nécrose au site d'injection.

- **4.8 Effets indésirables**

Le ou les effets indésirables suivants doivent être ajoutés dans le SOC trouble général et anomalies au site d'administration, avec une fréquence « peu fréquent » :

Trouble général et anomalies au site d'administration	Peu fréquent	Site d'injection : alopecie, urticaire, ulcère, hypersensibilité, <b>cicatrice**</b>
-------------------------------------------------------	--------------	--------------------------------------------------------------------------------------

<...>

**\*\* Des cicatrices au site d'injection ont été rapportées à la suite d'un ulcère ou d'une nécrose cutanés (voir rubrique 4.4) et en tant que tissu cicatriciel post-injection.**

## Notice

## Notice

- **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser BELKYRA**

<...>

Une lésion tissulaire autour de la zone de traitement (c'est-à-dire érosion de la peau, ulcération, nécrose) peut apparaître. **Cela peut entraîner des cicatrices.** En cas d'ulcération ou de nécrose, vous ne devrez jamais être traité par BELKYRA de nouveau (voir rubrique 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?).

~~Ces effets indésirables ont tous entièrement disparu sans laisser d'effets permanents et sans traitement.~~

- **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

- Une lésion temporaire du nerf situé dans la mâchoire peut se produire provoquant un sourire asymétrique ou une faiblesse des muscles du visage.
- Une lésion tissulaire autour de la zone de traitement (c'est-à-dire érosion cutanée, ulcération, nécrose) peut apparaître. **Cela peut entraîner des cicatrices.**

Si vous présentez l'un des effets indésirables ci-dessus, contacter immédiatement votre médecin.

<...>

**Effets indésirables peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :**

Réactions au niveau du site d'injection :

- <...>
- **Cicatrice**

### **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 décembre 2020
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	24 janvier 2021
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	25 mars 2021