

Direction de la surveillance
Pôle pilotage
Personne en charge : B. Jacquot

Comité scientifique permanent de surveillance et pharmacovigilance – Formation restreinte expertise Séance du 20 octobre 2020

Ordre du jour

Points	Sujets abordés	Action
1.	Introduction	
1.1	Ordre du jour	Pour adoption
1.2	Point sur les déclarations d'intérêts (DPI) et les situations de conflits d'intérêts	Pour information
2.	Dossiers Produits – Substances	
2.1	Enquête nationale de PV relative aux effets indésirables chez les patients diagnostiqués positifs au COVID-19	Pour information
2.2	Suivi national de PV de la spécialité ENTYVIO (védolizumab)	Pour discussion
2.3	Suivi national de PV de la spécialité COSENTYX (sécukinumab)	Pour discussion
2.4	Enquête nationale de PV des spécialités contenant de la colchicine	Pour discussion
2.5	Suivi national de PV des spécialités contenant de l'aripiprazole	Pour discussion
2.6	Enquête nationale de PV relative aux triptans et aux effets indésirables vasculaires artériels	Pour discussion
2.7	Enquête et suivis nationaux de pharmacovigilance des spécialités GARDASIL, GARDASIL9 et CERVARIX	Pour discussion
3.	Points divers	

Participants

Nom des participants	Statut	Présent	Excusé
Membres			
BAUDRU Patrick	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DRICI Milou-Daniel	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GERSON Michel	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JONVILLE BERA Annie-Pierre	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LAGARCE Laurence	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAMBERT Didier	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LEBRUN-VIGNES Bénédicte	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MASMOUDI Kamel	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MIREMONT SALAME Ghada	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PELÉ Gérard	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PERAULT-POCHAT Marie-Christine	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIERSON Marie-Michèle	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TRENQUE Thierry	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Experts			
GENIAUX Hélène	Experte ponctuelle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GRANDVUILLEMIN Aurélie	Experte ponctuelle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
KHOURI Charles	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LENGELLE Céline	Experte ponctuelle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PINZANI Véronique	Experte ponctuelle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM			
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
MOUNIER Céline	Directrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VIAL Thierry	Conseiller médical	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle sécurisation			
FERARD Claire	Cheffe de pôle / Modérateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ABANE Mouna	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ABOU TAAM Malak	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ALLUE Delphine	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle pilotage			
JACQUOT Baptiste	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAGUIDE Christine	Chargée de supervision	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, RHUMATOLOGIE, STOMATOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, ALLERGOLOGIE			
Pôle cardiovasculaire, thrombose, métabolisme, rhumatologie, stomatologie			
ARIBAUD Alice	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANESTHESIE, ANTALGIE, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS, PSYCHOTROPES ET MEDICAMENTS DES ADDICTIONS			
VELLA Philippe	Directeur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle neurologie, psychiatries, anesthésie, et médicaments de l'addiction à l'alcool			
LEUNG Floriane	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DOYEN Emmanuel	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Présent	Excusé
DIRECTION DES VACCINS, DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROENTEROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, DE THERAPIE GENIQUE ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES			
Pôle vaccins, antibiotiques, antifongiques et antiparasitaires			
JACQUET Alexis	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle hépato-gastro-entérologie, dermatologie, maladies métaboliques rares, solutés de perfusion, nutrition parentérale et antidotes			
HUEBER Stéphanie	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Introduction

1.1. Adoption de l'ordre du jour

L'ordre du jour a été adopté.

1.2. Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

Le modérateur, après avoir vérifié que les membres n'ont pas de nouveaux liens à déclarer et que les DPI sont à jour, a précisé qu'aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalé au regard des dossiers à l'ordre du jour.

Lien(s) identifié(s)					
Dossier	Nom Prénom	Type de lien	Niveau de lien	Période	Si lien niveau 2
2.5 et 2.6	GERSON Michel	Réalisation d'une vidéo financée par Mylan	1	2017	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
2.5	DRICI Milou-Daniel	Participation à des travaux scientifiques financés par Otsuka	1	2013 à 2017	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
2.3	LEBRUN-VIGNES Bénédicte	Participation à des travaux scientifiques financés par Novartis	1	2010 à aujourd'hui	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
2.5 à 2.7	MASMOUDI Kamel	Invitation à des congrès de neurologie organisés par Teva et MSD	1	01/01/2013 à aujourd'hui	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
2.6 et 2.7	PELE Gérard	Administrateur d'activités qui ont bénéficié d'un financement par MSD	1	2018	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
2.2 et 2.3	PERAULT-POCHAT Marie-Christine	Présidence d'activités qui ont bénéficié d'un financement par Novartis	1	2014 et 2016	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

Dossiers

Nom du dossier : Enquête nationale de PV relative aux effets indésirables chez les patients diagnostiqués positifs au COVID-19

Laboratoire(s)	Tous
Direction produit concernée	Toutes
Expert	Aurélie Grandvullemin (CRPV de Dijon)

Présentation du dossier

Le rapport du CRPV de Dijon datant du 29 septembre 2020 et disponible au lien ci-dessous a été présenté

[https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Systemes-de-vigilances-de-l-Agence/COVID-19-Dispositif-renforce-de-Pharmacovigilance-et-d-Addictovigilance/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Systemes-de-vigilances-de-l-Agence/COVID-19-Dispositif-renforce-de-Pharmacovigilance-et-d-Addictovigilance/(offset)/0)

Les discussions ont porté sur :

- la fin de l'autorisation temporaire d'utilisation du Remdésivir et l'ouverture d'une enquête nationale de pharmacovigilance relative à ce produit ;
- le rapport d'expertise portant sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens et la COVID-19. Ce rapport sera présenté lors d'une prochaine séance à la demande de plusieurs membres du CSP ;
- les cas issus des essais cliniques qui ne sont pas l'objet de ce rapport qui peut tout de même en comporter du fait des déclarations d'effets indésirables qui peuvent contenir à la fois des médicaments qui ont une autorisation de mise sur le marché et des médicaments inclus dans des essais cliniques ;
- les effets indésirables qui sont pour la plupart attendus avec les différents traitements mais dont la fréquence est plus importante.

Nom du dossier : Suivi national de PV de la spécialité ENTYVIO (védolizumab)

Laboratoires	Takeda
Direction produit concernée	Direction des vaccins, des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares
Experts	CRPV de Dijon

Présentation du dossier

Introduction

Le védolizumab est un immunosuppresseur, de type anticorps monoclonal humanisé, qui se lie spécifiquement à l'intégrine $\alpha 4\beta 7$, exprimée préférentiellement sur les lymphocytes T auxiliaires soumis à l'écotaxie intestinale.

ENTYVIO® est commercialisé en France depuis le 15 septembre 2014. Il est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique (RCH) active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF. Il est également indiqué dans la maladie de Crohn (MC) active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF. L'autorisation de mise sur le marché a été accompagnée de la mise en place d'un plan de gestion des risques (PGR) européen et d'un suivi national de

pharmacovigilance en France en novembre 2014. Trois présentations ont eu lieu au comité technique de pharmacovigilance en février 2016, juillet 2017 et juin 2019.

L'objectif de ce quatrième rapport est l'analyse de tous les effets indésirables « graves » et des effets indésirables « non graves » identifiés comme signaux de sécurité dans les rapports précédents.

Méthode

L'analyse a été faite à partir des cas français issus de la notification spontanée, enregistrées par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) et envoyés par la firme entre le 01/03/2019 et le 31/05/2020. Les données issues de la détection automatisée du signal de la BNPV, les cas marquants envoyés par les CRPV à l'ANSM ont également été analysés ainsi que les rapports périodiques de sécurité (PSUR) envoyés par la firme, une requête dans la base de données mondiale de pharmacovigilance VigiBase® via VigiLyze® et les données de la littérature concernant les effets indésirables sous védolizumab.

Résultats et discussion du rapporteur

Les données françaises analysées pour ce quatrième rapport sont basées sur 62 cas (53 cas « graves » et 9 cas « non graves » d'intérêt) regroupant 106 effets indésirables. Le taux de notification des cas « graves » est en baisse par rapport aux 2 précédents rapports.

Un cas de décès a été rapporté et concerne une exposition au cours de la grossesse avec syndrome polymalformatif. Le profil des effets indésirables analysés est globalement attendu, avec des effets musculosquelettiques, cutanés, des complications infectieuses, des manifestations digestives.

Parmi les effets ciblés dans le PGR, les rapporteurs ont retrouvé 5 cas de réactions à la perfusion, 8 cas d'infections (dont 5 cas d'infections virales, non spécifiquement ciblées par le PGR ; ajout récent de la mention de zona dans le résumé des caractéristiques du produit). Trois cas de tumeurs malignes ont été notifiés, sans signal particulier à ce stade. Neuf cas d'atteinte hépatique ont été identifiés. Toutefois, il est difficile de conclure au vu des diagnostics évoqués dans ces cas car la maladie inflammatoire digestive sous-jacente est aussi associée à la survenue de telles atteintes.

Parmi les autres effets indésirables, non ciblés dans le PGR, au vu des données nationales et mondiales, un signal semble se confirmer pour :

- Les atteintes cutanées psoriasiques : pas de nouveau cas au niveau français mais deux nouvelles publications pertinentes ;
- Les atteintes rénales de type néphrites interstitielles avec un nouveau cas ;
- Les anémies hémolytiques avec deux nouveaux cas ;
- Les hémophilies acquises avec deux nouveaux cas ;
- Les pancréatites avec un nouveau cas.

Conclusions du rapporteur

Le profil de sécurité d'ENTYVIO®, au regard des données analysées dans ce quatrième rapport, est globalement conforme aux effets attendus et listés pour ce médicament. Toutefois, il apparaît plusieurs signaux potentiels :

- Les atteintes cutanées psoriasiques (signal à investiguer) ;
- Les anémies hémolytiques (signal à investiguer) ;
- Les hémophilies acquises (signal à investiguer) ;
- Les atteintes rénales de type néphrites interstitielles (signal potentiel à surveiller) ;
- Les pancréatites (signal potentiel à surveiller) ;
- Les infections virales (signal potentiel à surveiller).

Le rapporteur propose de poursuivre le suivi national de pharmacovigilance.

Discussion en CSP

Les discussions ont essentiellement porté sur les effets indésirables des anticorps monoclonaux humanisés. Ces effets sont similaires en ce qui concerne les réactions à la perfusion. Il n'y a pas eu d'autre comparaison effectuée. En revanche, les hémophilies acquises ne ressortent pas avec les anti-TNF alpha (dans la même indication que le védolizumab) ni avec le natalizumab.

Au niveau européen, la France avait souligné en 2019 la nécessité d'investiguer le risque d'anémie hémolytique auto-immune. L'agence européenne du médicament a adressé un signal aux Etats membres sur le risque de syndrome d'Evans, d'anémie hémolytique auto-immune et de purpura thrombocytopenique et ce signal avait alors été confirmé par le rapporteur européen. Le laboratoire a fourni des données supplémentaires sur les cas en lien avec le signal. Le pays rapporteur a conclu qu'au regard des données fournies, il n'existait pas actuellement de preuves suffisantes pour mettre à jour le résumé des caractéristiques de ce produit concernant ces risques. Le comité européen pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance a adopté le rapport et les recommandations du rapporteur européen.

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP sont favorables aux propositions du rapporteur. Ils proposent de poursuivre le suivi national de PV.

Références documentaires

Rapports du CRPV de Dijon

Nom du dossier : Suivi national de PV de la spécialité COSENTYX (sécukinumab)

Laboratoires	Novartis
Direction produit concernée	Direction des vaccins, des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares
Experts	CRPV de Tours

Présentation du dossier

Introduction

Le sécukinumab est un anticorps monoclonal anti-IL17 indiqué chez l'adulte dans le psoriasis en plaques modéré à sévère, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante, et chez l'enfant (à partir de 6 ans) dans le psoriasis modéré à sévère nécessitant un traitement systémique.

Le premier suivi présenté en mai 2018 avait permis de pointer plusieurs effets indésirables inattendus : aphtose digestive (orale et œsophagienne), exacerbation de Crohn, colite et iléite, infection grave en particulier bactérienne pulmonaire et cutanée, psoriasis (première atteinte ou aggravation), éruption psoriasiforme pour lesquels une information était souhaitable en raison du nombre de cas notifiés. La poursuite du suivi national avait été décidée, ainsi que la transmission aux autorités européennes d'une demande de contre-indication en cas d'infection fongique en cours, d'un renforcement des mises en garde et précautions d'emploi concernant les risques de maladie inflammatoire du tube digestif, d'infection fongique et de pathologie cardiovasculaire grave. Par ailleurs, le suivi attentif des événements cardiovasculaires majeurs et des dépressions et suicides était nécessaire. L'agence européenne du médicament (EMA) a proposé une modification du RCP (résumé des caractéristiques du produit) avec ajout dans les mises en garde du risque d'infections graves et de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (rectocolite hémorragique), et ajout dans les effets indésirables de maladie inflammatoire chronique de l'intestin et dermatite exfoliative. Le PGR intègre maintenant les comportements et idées suicidaires comme risque potentiel à la demande du Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC).

Méthode

Tous les cas (graves et non graves) déclarés aux CRPV (BNPV) ou à la firme entre le 01/01/2018 et le 31/12/2019 pour lesquels COSENTYX® était imputé « suspect » ou « interaction » ont été analysés.

Résultats et discussion du rapporteur

Entre le 01/01/2018 et le 31/12/2019 (24 mois), 1749 cas ont été enregistrés. Après exclusion de 201 cas (doublons et défauts qualité), l'analyse porte sur 1545 cas, dont 321 (21%) graves (162 à la firme et 159 aux CRPV) et 1224 (79%) cas non graves (1071 à la firme et 153 aux CRPV) comptabilisant 1845 EI.

Les effets les plus fréquemment notifiés restent les infections (18%) suivies des effets cutanés (16%) puis digestifs (12%). Parmi les effets indésirables graves, les plus fréquemment notifiés sont les infections (20%), les effets digestifs (17%) puis les effets oncologiques (12%) avec une incidence plus élevée qu'au cours du premier suivi (0.7 versus 0.22). Il s'agit principalement de cancers solides (31/38, 81%) chez des patients jeunes (âge médian = 57 ans). Cependant, bien que les résultats des études précliniques soient contradictoires, les données chez l'Homme sont plutôt en faveur d'un rôle pro-cancérigène de l'IL-17. Le risque de tumeurs malignes est un risque identifié comme potentiel dans le PGR. Toutes ces données constituent un signal fort qui doit conduire à un suivi attentif de ce type d'effets indésirables, avec la réalisation d'une étude de pharmacoépidémiologie s'appuyant sur les données qualitatives de pharmacovigilance.

Les infections sont au premier rang des effets indésirables graves (20%). Elles sont essentiellement bactériennes (66%) et majoritairement cutanées. Dans le dernier PSUR, figurent 2369 infections graves (36%) dont 35 (0.54%) se sont compliquées de décès, et une revue cumulative rapporte 335 cas de sepsis. Ce risque est connu, car rapporté dès les essais cliniques et s'explique également par le rôle des IL17 dans les processus infectieux. Suite au premier suivi, une information sur le risque d'infections graves a été ajoutée dans les mises en garde, mais ne figure pas dans la rubrique effets indésirables. Les infections graves, particulièrement cutanées doivent faire l'objet d'un suivi attentif.

Les effets indésirables digestifs sont au second rang des effets indésirables graves (17%) Il s'agit principalement d'atteintes iléales ou coliques à type de maladie de Crohn *de novo* ou de poussée chez un patient déjà porteur d'une MICI. Ces données confirment celles du premier suivi qui avaient conduit à les ajouter au RCP. Dans ce suivi, les cas d'atteintes digestives hautes (aphtoses et ulcérations buccales) sont toujours non graves (9.7% des effets indésirables digestifs non graves).

Les EI cardiovasculaires, représentent 10% des effets indésirables graves, ce qui est comparable au suivi précédent. Il s'agit d'accident vasculaire ischémique dans 30 % des cas, et pour 5 patients (55%), il existait un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire. Le mécanisme d'action, les données des essais cliniques, les cas observés en post-autorisation de mise sur le marché (AMM) et l'existence d'effets similaires avec un autre anticorps diminuant l'IL17 sont en faveur d'un possible lien entre le sécukinumab et les effets indésirables cardiovasculaires artériels, principalement chez les patients à risque. Ceci est à confirmer par des études de pharmacoépidémiologie.

Les effets indésirables cutanés sont nombreux mais rarement graves (11%) à type d'eczémas (18%) et de psoriasis (33%). Comme pour les anti-TNF, un effet paradoxal de l'IL17 pourrait être évoqué. Les effets indésirables psychiatriques sont peu nombreux (n=33) mais plus d'un tiers (36%) sont graves. Parmi eux, seuls 3 patients (25%) ne présentaient aucun antécédent personnel et/ou familial de troubles psychiatriques. Ces données confirment celles du premier suivi.

Conclusions du rapporteur

Le taux de notification des effets indésirables graves rapportés avec le sécukinumab, déjà élevé dans le rapport précédent, est en augmentation. Les infections et les effets indésirables digestifs sont toujours les plus fréquemment notifiés, ce qui confirme les signaux du premier suivi. Les infections bactériennes sont les plus fréquentes, en particulier de localisation cutanée (une a été compliquée de décès). Les cancers, identifiés comme un risque potentiel dans le PGR du sécukinumab et très peu notifiés au cours du premier suivi, voient leur incidence augmenter (0.7 versus 0.22). A ce jour, aucune information n'est disponible dans le RCP, notamment dans les mises en garde. En conclusion, les nouveaux signaux potentiels identifiés sont : le risque de sepsis et de cancer solide (recommandations émises par les sociétés savantes), à valider par une étude de pharmaco-épidémiologie.

Les signaux déjà identifiés dans le premier rapport et confirmés dans le second sont les infections bactériennes graves, en particulier cutanées, les effets cardiovasculaires artériels (à confirmer par une étude de pharmaco-épidémiologie), les effets psychiatriques (à confirmer par une étude de pharmaco-épidémiologie), le psoriasis, et les aphtoses et ulcérations buccales. Le rapporteur propose de poursuivre le suivi en le limitant aux effets indésirables graves.

Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur la réalisation de certaines études de pharmacoépidémiologie pour confirmer ou non certains signaux (oncologiques, cardiovasculaires, et psychiatriques notamment). L'étude prioritaire serait celle sur les cancers solides avec COSENTYX®. En effet, le rôle pro et anti-tumoral de l'IL-17, en fonction du type de tumeur, est décrit dans la littérature. Les données précliniques disponibles mériteraient également d'être étudiées. Pour réduire le risque de survenue de cancers digestifs, la question d'une coloscopie avant l'initiation du traitement a été évoquée, pour rechercher une lésion précancéreuse qui pourrait évoluer en cours du traitement.

Concernant le risque cardiovasculaire, il a été demandé si les effets survenaient rapidement (dans les mois suivants) après l'instauration du traitement, et plus particulièrement chez les patients avec des facteurs de risque cardiovasculaire comme ce qui a déjà été mis en évidence avec l'ustékinumab. En effet, cela permettrait de donner une conduite à tenir ou des mises en garde ciblées dans un temps donné et pour des patients à risque. Cependant, les cas rapportés sont très peu informatifs sur les délais de survenue et les données cliniques. Les résultats de l'étude PSOLAR, attendus en 2022, en particulier sur les risques cardiovasculaires avec l'ustékinumab, pourraient apporter de nouveaux éléments.

Les effets psychiatriques, pour lesquels il est difficile de faire la part des choses avec la maladie sous-jacente (notamment le psoriasis), ont également été discutés.

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP sont favorables aux propositions du rapporteur. Ils proposent de poursuivre ce suivi national de pharmacovigilance limité aux effets indésirables graves.

Références documentaires

Rapports du CRPV de Tours

Nom du dossier : Enquête nationale de PV des spécialités contenant de la colchicine

Laboratoires	Mayoli-Spindler
Direction produit concernée	Direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, orl, allergologie
Experts	CRPV de Limoges

Présentation du dossier

Introduction

La colchicine préoccupe la pharmacovigilance depuis de nombreuses années. Plusieurs mesures ont été successivement mises en place afin de limiter les risques associés à sa prise (modification du

RCP, points d'information, sécabilité, réduction du conditionnement, etc.). En 2016, à la suite de nouveaux cas d'effets indésirables graves, certains d'issue fatale, une mise à jour du RCP et de la notice des spécialités à base de colchicine a été effectuée avec, en particulier, un schéma posologique visant à diminuer la dose de charge. Une lettre aux professionnels de santé (DHPC) avec rappel des règles de bon usage avait été largement diffusée et mise en ligne sur le site de l'ANSM en juillet 2016. En décembre 2019, un nouveau cas marquant de décès par surdosage accidentel en colchicine est présenté. Ce cas mettait en exergue plusieurs problèmes récurrents avec la colchicine (prescription pour une indication de goutte non formelle chez un patient avec insuffisance rénale sévère, et probable défaut d'information du malade des signes de surdosage). Devant ce nouveau décès dans un contexte d'usage non conforme, une enquête de pharmacovigilance a été confiée au CRPV de Limoges. Son objectif principal est de comparer quantitativement et qualitativement les cas graves associés à la prise de colchicine dans un contexte de surdosage, issus de la BNPV, avant et après la diffusion de la DHPC de 2016, afin de caractériser le risque et mesurer l'impact de la DHPC. L'objectif secondaire est d'identifier la persistance d'une ou plusieurs situations problématiques avec la colchicine entre les deux périodes pour cibler les prochaines actions de l'ANSM.

Méthode

Une comparaison quantitative et qualitative des cas graves associés à la prise de colchicine enregistrés dans la BNPV en lien avec un surdosage entre les périodes P1 (01/12/2012 au 30/06/2016) et P2 (01/07/2016 au 31/01/2020) a été réalisée. Cette étude a été complétée par :

- une analyse de la littérature sur les recommandations actuelles françaises et européennes sur le traitement de la goutte ;
- des données sur la connaissance du risque chez les prescripteurs issues d'une enquête réalisée au CHU de Limoges.

Résultats et discussions du rapporteur

Pour les périodes P1 et P2, l'enquête met en évidence respectivement 73 et 70 cas de surdosage graves associés à la prise de colchicine et la persistance de situations problématiques avec, dans plus de 80% des observations analysées, au moins un usage non conforme de colchicine, quelle que soit la période considérée. La DHPC de 2016 semble ne pas avoir eu d'impact sur le nombre et la nature des cas impliquant la colchicine. La banalisation ou la méconnaissance du risque associé à sa prescription chez des patients insuffisants rénaux apparaît préoccupante. De plus, un défaut d'information des patients sur la conduite à tenir en cas de signes de toxicité ou une attitude thérapeutique inadaptée est retrouvé dans près d'un tiers des cas pour P1 et près d'un quart des cas pour P2. En parallèle, l'analyse de la littérature met en évidence une inadéquation entre les posologies du RCP et les schémas thérapeutiques actuellement proposés par les sociétés française (SFR) et européenne (EULAR) de rhumatologie. Les formes galéniques disponibles des spécialités COLCHICINE OPOCALCIUM et COLCHIMAX (comprimé sécable à 1 mg) ne sont plus en adéquation avec ces nouveaux schémas posologiques.

Conclusions du rapporteur

Dans ce contexte, une mise en adéquation des RCP avec les schémas thérapeutiques de l'EULAR et de la SFR apparaît nécessaire ainsi que la mise à disposition d'une forme galénique à 0,5 mg. Un nouveau point d'information précisant les nouveaux schémas posologiques est à prévoir. Celui-ci rappellera les situations d'usage non conformes et les règles de bon usage. Un rappel de la contre-indication en cas d'insuffisance rénale sévère et de l'importance d'un contrôle de la fonction rénale avant toute prescription semble indispensable. La classification des surdosages en colchicine en *never event* pourrait être appuyée au regard de ces éléments.

Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

- le plan d'action de l'ANSM concernant l'information du produit, la communication et l'éducation thérapeutique du patient ;
- l'ancien antidote qui n'est plus disponible actuellement ;

- le masquage des diarrhées par la poudre d'opium contenue dans COLCHIMAX® alors que les diarrhées sont des effets indésirables de la colchicine elle-même et les premiers symptômes de surdosage en colchicine ;
- la cible de la communication. Différents professionnels de santé pourraient être destinataires de la communication comme les médecins, les pharmaciens et les infirmiers. Un membre ajoute que certaines associations de patients concernés pourraient également en être destinataires (insuffisants rénaux, personnes avec des pathologies cardiovasculaires) ;
- les nouvelles indications à moyen terme (post infarctus du myocarde, angor) : chez des patients fragiles, poly vasculaires, insuffisants rénaux, polymédiqués : qui incitent à redoubler de prudence et agir vite pour l'information des professionnels de santé ;
- la possibilité de refaire une mesure d'impact après la mise en place des nouvelles mesures (RCP, forme à 0,5 mg, communication).

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP sont favorables aux propositions du rapporteur. Ils proposent de clore cette enquête nationale de pharmacovigilance.

Références documentaires

Rapports du CRPV de Limoges

Nom du dossier : Suivi de PV des spécialités contenant de l'aripiprazole

Laboratoires	Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd, Accord, Arrow génériques, Biogaran, Cristers, Eg Labo, Focus, Mylan Pharma, Pharmaki Generics LTD, Sandoz, Sanofi, Teva, Zydus, Krka
Direction produit concernée	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions
Experts	CRPV de Montpellier

Présentation du dossier

Introduction

L'aripiprazole est un antipsychotique atypique (2ème génération) caractérisé par une forte affinité et une activité d'agoniste partiel pour les récepteurs dopaminergiques D2 et D3 et pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT1A et une activité antagoniste plein pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT2A. Son AMM en France a été délivrée pour le traitement de la schizophrénie à partir de l'âge de 15 ans ; dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I et dans la prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez l'adulte ayant présenté des épisodes à prédominance maniaque et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par l'aripiprazole ; dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus pour une durée allant jusqu'à 12 semaines. ABILIFY® MAINTENA, formulation retard, est indiquée dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés avec l'aripiprazole oral. Le métabolisme hépatique de l'aripiprazole, faisant intervenir les cytochromes CYP3A4 et CYP2D6, expose les patients à de possibles variations des concentrations plasmatiques selon le polymorphisme du 2D6 et à de nombreuses interactions médicamenteuses.

En 2005, la France a notifié aux Etats membres de l'EMA, un rapport sur 13 cas de suicide de patients traités par l'aripiprazole. Le 12 février 2016. A la suite d'un nouveau cas de suicide d'un enfant de 13 ans, autiste et traité hors AMM par l'aripiprazole, l'ANSM a communiqué sur l'utilisation hors AMM de l'aripiprazole et sur le risque suicidaire. Parallèlement, un suivi national de Pharmacovigilance sur le profil de sécurité des spécialités à base d'aripiprazole a été mis en place. Par ailleurs, dès 2011, les premiers cas notifiés de jeux pathologiques ont été publiés, complétés rapidement par d'autres publications amenant la Food and Drug Administration à communiquer sur ce sujet le 3 mai 2016. Une alerte sur les comportements addictifs (achats compulsifs) a été émise au PRAC par le Portugal en date du 24 mai 2016. Le 24 août 2017, une variation de type 2 a été émise renforçant le paragraphe « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » sur les risques d'addictions et jeu compulsif au sein du RCP.

Deux présentations ont été réalisées par le CRPV de Montpellier en Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV). La première présentation a eu lieu le 15 septembre 2016 et concluait à une poursuite de la surveillance de la population pédiatrique, des expositions pendant la grossesse, des conduites suicidaires et addictives, et enfin le suivi des pathologies cardiaques et thrombogènes. La seconde présentation a eu lieu le 6 juillet 2018. Le suivi ne mettait pas en évidence de nouveau risque. Néanmoins, le suivi a été poursuivi en particulier sur les risques liés à l'activité agoniste partiel dopaminergique de l'aripiprazole, sur les risques d'inefficacité et sur l'utilisation de la nouvelle forme retard ABILIFY® MAINTENA.

Méthode

Dans le présent rapport, l'ensemble des cas graves notifiés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance et l'ensemble des cas graves français notifiés aux divers laboratoires du 01/01/2018 au 31/03/2020 ont été pris en compte. Les doublons ont été recherchés dans les fiches CIOMS. Les recherches bibliographiques se sont basées à la fois sur les données de la littérature scientifique (Pubmed) et sur les données des différents rapports produits par les laboratoires concernés.

Résultats et discussions du rapporteur

Le nombre de cas graves s'élève à 434 pour cette période. L'aripiprazole (ABILIFY® ou ses formes génériques) était utilisé dans 348 cas (80,2%), et en association avec ABILIFY® MAINTENA dans 38 cas (8,8%) ; ABILIFY® MAINTENA était utilisé de façon isolée dans 48 cas (11%). Pour les 391 cas dont l'âge était connu, 13% (51/391) des cas concernent des patients âgés de moins de 18 ans et 12,8% (50/391) des patients de plus de 65 ans.

Durant cette dernière période, les risques importants du PGR ont été analysés : décès et troubles neurologiques. Il n'y a pas de nouveau signal et ce bilan est conforme aux précédents réalisés en 2016 et en 2018. Le CRPV rapporteur a relevé 19 décès, dont 36,8% (7/19) de suicides, 36,8% (7/19) de décès d'origine cardiaque (comprenant les morts subites). Les 5 autres causes de décès sont choc septique (1 patient), infarctus mésentérique (1 patient), hémorragie cérébrale (1 patient), décès in utero (1 fœtus, sexe non précisé), mort fœtale (1 garçon). Concernant les effets indésirables neurologiques, le CRPV rapporteur a relevé 16 Syndromes Malins des Neuroleptiques (SMN) et 48 pathologies neurologiques type dyskinésies et syndrome extrapyramidal dont les akathisies (7 cas) et les dyskinésies (19 cas).

Les risques potentiels inscrits dans le PGR ont également été revus : l'hypotension artérielle, les risques métaboliques, les conduites suicidaires et addictives. Il n'a pas été observé de nouveau signal par rapport aux deux précédentes présentations.

Les autres effets indésirables graves ont également été revus et notamment les effets cardiovasculaires, respiratoires, hépatiques et les inefficacités médicamenteuses. Le CRPV rapporteur a ainsi relevé une augmentation des déclarations de cardiomyopathies (4 cas) et d'embolies pulmonaires (14 cas) ainsi que des troubles hépatobiliaires au nombre de 24 dont 8 pancréatites. Les cardiomyopathies touchaient des patients âgés de 42 à 63 ans, avec un délai de survenue entre 9 jours et 4 ans. Dans deux cas, l'aripiprazole était considéré comme le seul médicament suspect.

Les inefficacités regroupent 43 observations dont 17 ont été éliminées pour prise accidentelle, erreur médicamenteuse, arrêt ou mauvaise observance par le patient. Parmi les 26 observations restantes, 13 étaient avec l'aripiprazole, 7 sous l'association aripiprazole / ABILIFY® MAINTENA et 6 sous ABILIFY® MAINTENA. Ces données sont stables également par rapport au suivi précédent.

Enfin la sécurité de l'utilisation de l'aripiprazole a été étudiée au cours de l'exposition durant la grossesse et chez l'enfant ainsi que l'utilisation de ABILIFY® MAINTENA dans la population gériatrique. Il n'existe pas de nouveau signal dans ces populations à risque.

Conclusions du rapporteur

Le rapporteur propose l'arrêt du suivi national de pharmacovigilance. Selon les données du prochain PSUSA sur les cardiomyopathies, un commentaire pourra être proposé.

Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

- le nombre de prescriptions qui a augmenté chez la personne âgée avec des effets indésirables cardiovasculaires et respiratoires en hausse ;
- le mésusage chez l'enfant puisque les spécialités n'ont pas d'AMM dans le traitement de la schizophrénie chez les enfants âgés de moins de 15 ans ni dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez les enfants âgés de moins de 13 ans, la difficulté étant de poser un diagnostic chez l'enfant (point d'attention pour le prochain PSUSA). Un membre a mentionné l'augmentation de l'utilisation de médicament dans la population pédiatrique et l'intérêt d'échanger avec les sociétés savantes concernées pour communiquer sur les risques liés à cette utilisation.
- la difficulté d'interprétation des cas de cardiomyopathies (multifactoriels) ;
- la possibilité de survenue de troubles de rythme induits par l'aripiprazole en agissant sur les canaux potassiques ;
- la pertinence d'informer sur les comportements addictifs ou compulsifs et pas seulement le jeu pathologique ;
- le prochain PSUSA qui sera l'occasion d'observer si de nouvelles informations sont disponibles notamment sur les cardiomyopathies.

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP sont favorables aux propositions du rapporteur. Ils proposent de clore ce suivi national de pharmacovigilance.

Références documentaires

Rapports du CRPV de Montpellier

Nom du dossier : Enquête nationale de PV relative aux triptans et aux effets indésirables vasculaires artériels

Laboratoires	Grünenthal, GlaxoSmithKline, Menarini France, MSD France, Pfizer et Almirall SAS.
Direction produit concernée	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions

Présentation du dossier

Introduction

Le suffixe « triptan » désigne des molécules ayant en commun le noyau indole de la sérotonine. Ce sont des agonistes sélectifs des récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D} (et pour certains 5-HT_{1F}) de la sérotonine. En 2020, suite à un cas marquant de dissection de l'artère carotide sous deux triptans utilisés en association, il est décidé par l'ANSM d'ouvrir une enquête de pharmacovigilance sur l'ensemble de la classe afin d'investiguer ce potentiel signal et plus largement de synthétiser tous les cas d'effets indésirables vasculaires artériels des triptans.

Méthode

L'ensemble des cas rapportés dans la BNPV au sein du SOC (System Organ Class) « Affections vasculaires » ont été extraits puis analysés par le CRPV de Grenoble. Des analyses de disproportionnalité ont également été réalisées sur la base européenne EudraVigilance et la base de l'Organisation Mondiale de la Santé, VigiBase®. Les données des derniers PSUSA (Periodic Safety Update Single Assessment) de tous les triptans ont été synthétisées. Enfin, une revue systématique de la littérature a été réalisée sur les événements inattendus mis en évidence lors de l'enquête.

Résultats et Discussion du rapporteur

Au cours de cette enquête, 75 cas d'effets indésirables vasculaires artériels ont été notifiés dans la base nationale de pharmacovigilance. Parmi ces cas, 7 cas graves de dissections artérielles, cervicales et coronaires ont été identifiés et 1 cas de rupture d'anévrisme cérébral. Ils constituent les seuls événements inattendus au regard des connaissances actuelles sur cette classe médicamenteuse. Les analyses de disproportionnalité réalisées mettent en évidence des signaux de dissections artérielles, coronaire et carotidienne notamment, avec plusieurs triptans. Enfin l'analyse des PSUSA et de la littérature confirme l'absence d'identification préalable de ces signaux.

Par ailleurs, le lien entre prise de triptan et précipitation d'une dissection artérielle coronaire ou carotidienne paraît plausible biologiquement et pharmacologiquement.

Conclusions du rapporteur

Malgré le faible nombre de cas de dissections artérielles notifiés dans la base nationale de pharmacovigilance et dans les bases de pharmacovigilance internationales (EudraVigilance, VigiBase), la chronologie évocatrice dans certains cas et la plausibilité pharmacologique constituent selon l'avis du CRPV rapporteur une raison suffisante pour investiguer ce signal potentiel par d'autres études plus approfondies, par exemple une étude de pharmacoépidémiologie à partir des données du système national de données de santé (SNDS).

Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

- une éventuelle étude de pharmacoépidémiologie à partir du SNDS de l'assurance maladie, dont la faisabilité va être étudiée par l'ANSM ;
- les dissections coronariennes et la possibilité de prospecter dans les unités vasculaires pour avoir connaissance de cas de dissections aortiques.

Un membre s'est abstenu lors des discussions sur ce rapport, n'ayant pas eu le temps de l'examiner en amont du comité.

Conclusions du CSP

Conclusions

Excepté le membre qui s'est abstenu, les autres membres du CSP sont favorables aux propositions du rapporteur. Ils proposent de clore cette enquête nationale de pharmacovigilance.

Références documentaires

Rapports du CRPV de Grenoble

Nom des dossiers relatifs aux vaccins anti papillomavirus humains (HPV) : Suivi national de PV de la spécialité CERVARIX, suivi national de PV de la spécialité GARDASIL et enquête nationale de la spécialité GARDASIL9

Laboratoires	GlaxoSmithKline Biologicals et MSD vaccins
Direction produit concernée	Direction des vaccins, des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares
Experts	CRPV de Bordeaux

Présentation du suivi national de PV de la spécialité CERVARIX

Introduction

Le vaccin HPV bivalent CERVARIX® est commercialisé en France depuis mars 2008 et fait l'objet d'un suivi national, dans le cadre d'un plan de gestion de risque (PGR) national, qui complète un PGR européen. Le bilan du dernier rapport du suivi national présenté au Comité technique de Pharmacovigilance (CTPV) en septembre 2018 recensait 158 cas d'effets indésirables, médicalement confirmés, pour le vaccin CERVARIX® depuis la commercialisation, dont 59 graves (37,3 %). Au total, 17 cas médicalement confirmés évoquant une maladie auto-immune potentielle avaient été notifiés en France, dont deux cas de syndrome de Guillain-Barré. Le taux de notification était en baisse, sans nouveau signal de sécurité, d'où la décision adoptée en CTPV de restreindre le périmètre de l'enquête de pharmacovigilance aux cas graves d'effets indésirables.

Méthode

L'analyse porte sur les cas graves signalés en France (Base nationale de pharmacovigilance et données du laboratoire) pour la période allant du 01/07/2018 au 30/06/2020, les données de détection de signal et de la littérature.

Résultats et discussion du rapporteur

Au cours de la période de suivi, cinq cas d'effets indésirables graves ont été notifiés pour le vaccin CERVARIX®, dont trois médicalement confirmés. Depuis la commercialisation en 2008 jusqu'au 30 juin 2020, 62 cas graves médicalement confirmés ont été notifiés pour le vaccin CERVARIX®. Au total, depuis la commercialisation en France, 19 cas d'effets indésirables médicalement confirmés évoquant une maladie auto-immune potentielle ont été notifiés, dont quatre cas de thrombopénie ou de purpura thrombopénique immunologique, trois cas de thyroïdite, et deux syndromes de Guillain-Barré. Les données de la notification spontanée en France, sont limitées pour le vaccin CERVARIX®, avec peu de doses vendues et très peu de cas notifiés. Le taux de notification est en baisse au cours de cette période de suivi, sans élément en faveur d'un nouveau signal de sécurité parmi les cas notifiés. Il n'y a

pas eu de nouvelles données modifiant les connaissances concernant le risque de maladies auto-immunes potentielles.

Conclusions du rapporteur

Le profil des effets indésirables notifiés pour CERVARIX® et GARDASIL® est assez proche. Au vu du faible nombre de cas notifiés au cours de cette période de suivi du 01/07/2018 au 30/06/2020 et de l'absence de nouveau signal de sécurité, le rapporteur propose la clôture du suivi national de pharmacovigilance de CERVARIX®.

Présentation du suivi national de PV de la spécialité GARDASIL

Introduction

Le vaccin quadrivalent contre le papillomavirus humain GARDASIL® est commercialisé en France depuis novembre 2006 et fait l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance, dans le cadre d'un PGR national, qui complète un PGR européen. Le bilan du dernier rapport du suivi national présenté au Comité technique de Pharmacovigilance (CTPV) en septembre 2018, portant sur une période de 33 mois (21/09/2015 - 30/06/2018), recensait 332 cas d'effets indésirables médicalement confirmés, dont 103 graves (31,0 %), parmi lesquels 49 cas de maladies auto-immunes potentielles ou d'autres maladies d'intérêt ont été identifiés. Au total depuis la commercialisation et jusqu'au 30 juin 2020, 2809 cas d'effets indésirables dont 742 graves avaient été notifiés. Aucun nouveau signal de sécurité n'était mis en évidence, d'où la décision adoptée en CTPV de restreindre le périmètre de l'enquête de pharmacovigilance aux cas graves d'effets indésirables.

Méthode

L'analyse porte sur les cas graves notifiés en France (BNPV et données du laboratoire), les données de détection de signal et de la littérature. Pour l'identification des cas potentiels de maladie auto-immune, toutes les fiches denses et les fiches CIOMS ont été relues et tous les « *preferred terms* ou PT » (nomenclature MedDRA) enregistrés, quel que soit le rang de saisie de l'effet indésirable, ont été revus avec une recherche la plus large possible, privilégiant la sensibilité.

Résultats et discussion du rapporteur

Au cours de cette période de suivi de deux ans, 70 cas graves d'effets indésirables ont été notifiés pour le vaccin GARDASIL®, dont 55 cas médicalement confirmés. Il s'agissait presque exclusivement de patientes (n= 68, 97%), d'âge moyen de 15,7 ans. Les effets indésirables principaux les plus fréquemment notifiés par système-organe sont les affections du système nerveux (n = 29 ; 41,4%), suivis à égalité par les affections musculo-squelettiques, les troubles généraux et anomalies au site d'administration et les affections gastro-intestinales (respectivement n = 5 ; 7,1 %). Parmi les effets indésirables du système nerveux, on note d'une part des effets indésirables pouvant être rattachés à des maladies auto-immunes potentielles, ainsi que des syncopes / pré-syncopes, parfois accompagnées de convulsions ou de mouvements tonico-cloniques. Trente-six cas de maladies auto-immunes potentielles ou d'autres maladies d'intérêt ont été identifiés, dont 26 médicalement confirmés.

Conclusions du rapporteur

Ce bilan du suivi national portant sur la période du 01/07/2018 au 30/06/2020 ne fait pas apparaître de nouveau signal de sécurité, par rapport aux données antérieures de notification spontanée. Au vu de l'arrêt de commercialisation prévu fin 2020 du vaccin quadrivalent GARDASIL® et de l'absence de nouveau signal de sécurité, le rapporteur propose la poursuite de l'enquête de pharmacovigilance ciblée sur les effets indésirables graves et la présentation d'un rapport final avec les données cumulées sur les maladies auto-immunes potentielles et les autres effets indésirables d'intérêt dans 18 mois, soit avec un recul d'environ de plus d'un an après l'arrêt de commercialisation.

Présentation du suivi national de PV de la spécialité GARDASIL 9

Introduction

En France, trois vaccins contre les papillomavirus sont actuellement commercialisés : le vaccin quadrivalent GARDASIL® depuis novembre 2006, le vaccin bivalent CERVARIX® depuis mars 2008 et le vaccin GARDASIL 9® depuis le 28 août 2018. GARDASIL 9® comprend 5 types supplémentaires de papillomavirus humain par rapport au vaccin quadrivalent GARDASIL® et est destiné à le remplacer, puisqu'un arrêt de commercialisation en France du vaccin quadrivalent GARDASIL® est prévu le 31 décembre 2020. Les profils de sécurité des deux premières spécialités de vaccin HPV commercialisées en France, GARDASIL® et CERVARIX®, sont surveillés dans le cadre d'une enquête de pharmacovigilance et d'un plan de gestion de risque, avec une surveillance particulière des maladies auto-immunes potentielles. Une enquête de pharmacovigilance a été ouverte en septembre 2018 pour surveiller le profil de sécurité de cette nouvelle spécialité.

Méthode

L'analyse porte sur les données de notification spontanée en France (BNPV et données du laboratoire) depuis la commercialisation au 30/06/2020, des données de détection de signal et de la littérature. Pour l'identification des cas potentiels de maladie auto-immune, toutes les fiches denses et les fiches CIOMS ont été relues et tous les PT enregistrés, quel que soit le rang de saisie de l'effet indésirable, ont été revus pour rechercher ceux pouvant évoquer une maladie auto-immune, avec une recherche la plus large possible, privilégiant la sensibilité.

Résultats et discussion du rapporteur

Au cours de la période de suivi, 219 cas d'effets indésirables ont été notifiés, dont 47 graves (21,5%). Il s'agissait en majorité de patientes (n=206, 94,1 %), d'âge moyen de 14,7 ans. Parmi les cas graves, 45 étaient confirmés médicalement. Toute gravité confondue, les effets principaux les plus fréquemment notifiés par système-organe sont les troubles généraux et anomalies au site d'administration (n = 85 ; 38,8 %), les affections du système nerveux (n = 53 ; 24,2 %) et les affections de la peau et du tissu sous-cutané (n = 25 ; 11,4%). Pour les cas graves, les effets indésirables principaux les plus fréquents sont les affections du système nerveux (n =22 ; 46,8%), suivis des troubles généraux et anomalies au site d'administration (n=8 ; 17,0 %). Parmi les troubles généraux et anomalies au site d'administration, les effets indésirables les plus fréquents sont les réactions au site d'injection. Parmi les affections du système nerveux, les effets indésirables les plus fréquents étaient les syncopes, pré-syncopes, parfois accompagnés de mouvements tonico-cloniques, voire de chute dans un cas.

Dix cas notifiés avec un effet indésirable évoquant une maladie auto-immune potentielle ont été identifiés dont deux cas de sclérose en plaques, deux cas de syndrome de Guillain-Barré et deux cas de cas de thrombopénie immunologique. Si pour chacun de ces cas, le contexte et le délai de survenue après la vaccination, le bilan étiologique, etc. permettent d'évaluer le rôle éventuel du vaccin au niveau individuel, ces données de notification spontanée ne permettent pas d'évaluer le risque de survenue de ces maladies auto-immunes dans la population vaccinée. Il n'y a pas à ce jour d'étude épidémiologique publiée portant spécifiquement sur le vaccin HPV nonavalent et le risque de maladie auto-immune. Cependant, les données disponibles à ce jour avec les nombreuses études pharmaco-épidémiologiques réalisées pour les deux premiers vaccins HPV mis sur le marché, GARDASIL® et CERVARIX®, permettent d'écarter une augmentation significative du risque de plusieurs catégories de maladie auto-immune dans la population vaccinée.

Conclusions du rapporteur

Le profil de sécurité GARDASIL 9® est très proche de celui du vaccin quadrivalent GARDASIL® et aucun signal n'a été détecté à partir des données de ce premier rapport de pharmacovigilance. Au vu de la commercialisation récente de GARDASIL 9® en France et de l'extension de la vaccination aux garçons prévue en 2021, le rapporteur propose la poursuite de l'enquête nationale de pharmacovigilance en ciblant les effets indésirables graves.

Discussion en CSP des trois rapports

Les questions ont porté sur :

- le taux de notification de maladies auto-immunes chez des patients vaccinés et la fréquence de survenue de celles-ci dans la population générale : selon les données des nombreuses études pharmaco-épidémiologiques disponibles à ce jour, la fréquence de survenue de plusieurs catégories de maladies auto-immunes est équivalente ou inférieure dans la population vaccinée en comparaison avec celle de la population générale. ;
- le mésusage relatif à la vaccination de sujets plus âgés que l'âge mentionné dans les recommandations vaccinales ;
- l'expérimentation en cours dans les régions Grand Est et Guyane pour une durée de 3 ans. Ces expérimentations visent à améliorer les pratiques des professionnels pour le développement de la vaccination contre les HPV vers les publics pour lesquels elle est recommandée et contribuer ainsi à augmenter la couverture vaccinale.

Un membre s'est abstenu lors des discussions sur ce rapport, n'ayant pas eu le temps de l'examiner en amont du comité.

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP sont favorables aux propositions du rapporteur. Ils proposent de clore le suivi national de PV de la spécialité CERVARIX® et de poursuivre le suivi national de PV de la spécialité GARDASIL® ainsi que l'enquête GARDASIL9®, tous deux ciblés sur les effets graves.

Références documentaires

Rapports du CRPV de Bordeaux

Le compte-rendu a été adopté à la majorité.