

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

Comité scientifique permanent de surveillance et pharmacovigilance – Formation restreinte expertise Séance du 22 septembre 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 EI cardiaques avec les spécialités utilisées pour traiter les patients diagnostiqués COVID-19 positifs	Pour information
2.2	Suivi national de PV du vaccin BCG Biomed Lublin	Pour discussion
2.3	Enquête nationale de PV des vaccins tétravalents antigrippaux	Pour discussion
3.	Points divers	

Participants

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Membres			
BAUDRU Patrick	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DRICI Milou-Daniel	Membre titulaire et expert ponctuel	<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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAGARCE Laurence	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAMBERT Didier	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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"/>
Experts			
DURRIEU Geneviève	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MORAGNY Julien	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM			
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
MOUNIER Céline	Directrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle sécurisation			
FERARD Claire	Cheffe de pôle / Modérateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PAGE Annabelle	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle pilotage			
JACQUOT Baptiste	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
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 anti-parasitaires			
JACQUET Alexis	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEPAGE Cecilia	Apprentie	<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
2.2 et 2.5	GERSON Michel	Réalisation d'une vidéo financée par Mylan	1	2017	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
2.4 et 2.5	DRICI Milou-Daniel	Participation au comité de surveillance et de suivi d'un essai clinique mené par Sanofi	1	2015 à aujourd'hui	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

Dossiers

Nom du dossier : Enquête nationale de PV relative aux EI cardiaques avec les spécialités utilisées pour traiter les patients diagnostiqués COVID-19 positifs

Laboratoires	Tous
Direction produit concernée	Toutes
Experts	CRPV de Nice

Présentation du dossier

Le rapport du CRPV de Nice datant du 26 août 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)

Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

- La sous notification des cas d'effets indésirables. Cette sous notification ne change pas la qualité des cas de pharmacovigilance mais la quantité d'effets indésirables déclarés. Les enquêtes de PV n'ont pas pour objectif de calculer un taux d'incidence d'effet indésirable contrairement aux études de pharmaco-épidémiologie ;
- L'usage de certains médicaments. Sur son site internet, EPIPHARE publie des rapports sur l'étude sur la dispensation des médicaments remboursés sur ordonnance en pharmacie d'officine depuis le début de l'épidémie de COVID-19 en France : <https://www.epiphare.fr/rapports-detudes-et-publications/covid-19-usage-des-medicaments-rapport5/>. D'autres données concernant les études pharmaco épidémiologiques en cours sont disponibles sur le site de l'European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP®) : <http://encepp.eu/index.shtml>.
- La réalisation d'examen cardiaques préconisés avant l'instauration d'un traitement par hydroxychloroquine. Le CRPV rapporteur a précisé que cette information n'était pas renseignée pour tous les cas. Pour les cas où l'information figurait, environ un tiers des patients n'auraient pas dû recevoir d'hydroxychloroquine, de lopinavir ou ritonavir du fait de différentes contre-indications.
- La répartition régionale des cas d'effets indésirables qui est une information qui ne figure jamais dans les rapports de pharmacovigilance.

Nom du dossier : Suivi national de pharmacovigilance du vaccin BCG BIOMED-LUBLIN®

Laboratoires	Sanofi
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 Toulouse

Présentation du dossier

Introduction

Pour rappel, suite à l'introduction du vaccin BCG SSI en 2006, un nombre important d'effets indésirables (BCGites) et de mésusages (sous-dosage/surdosage, site ou voie d'administration incorrecte) avait été notifié, entraînant la mise en place d'une enquête de pharmacovigilance et d'un plan de gestion des risques (PGR). Malgré les actions de communication de l'ANSM, en 2014, une nouvelle enquête nationale a été initiée en raison de la persistance de notifications de cas de surdosages et d'erreurs médicamenteuses. Cette analyse a permis de rappeler l'existence de BCGites généralisées associées à des déficits immunitaires de l'enfant. En novembre 2014, le vaccin BCG SSI® utilisé de manière exclusive en France depuis 2006 a été en rupture de stock prolongée et la distribution a été contingentée. A compter du 31 mars 2016, la rupture de stock du vaccin BCG SSI a été effective. L'ANSM a alors autorisé l'importation du vaccin BCG Biomed-Lublin® (vaccin utilisé uniquement en Pologne) et sa commercialisation en France. La mise à disposition de ce vaccin s'est terminée en mars 2019. Durant cette période, un suivi national de pharmacovigilance a été effectué.

Méthode

L'objectif principal de ce suivi consistait à décrire les effets indésirables et erreurs médicamenteuses du vaccin BCG Biomed-Lublin® rapportés aux CRPV et à la firme pharmaceutique sur la période du 01/04/2016 au 31/12/2019. Chaque mois, la firme pharmaceutique a transmis les chiffres de vente à partir du 01/04/2016 jusqu'au 31/12/2019.

Résultats

Un total de 127 cas (60 pour la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) et 67 pour la firme) a été analysé sur cette période de 45 mois. Parmi ces cas 36 (28,3%) ont été considérés comme "graves". L'âge moyen des patients était de $4,9 \pm 9,0$ ans pour la BNPV et de $4,8 \pm 12,8$ ans pour la firme pharmaceutique.

Les systèmes organes classe (SOC) "Troubles généraux et anomalies au site d'administration" (65,0%; 39/60) et "Infections et infestations" (41,7% ; 25/60) comprenaient la majorité des cas de la BNPV. Pour les cas de la firme, les effets indésirables (EI) du SOC " Lésions, intoxications et complications d'interventions" étaient les plus fréquemment rapportés (68,6% ; 46/67) suivis par les "Troubles généraux et anomalies au site d'administration" (38,8% ; 26/67) et les "Infections et infestations" (22,4% ; 15/67). L'abcès au site d'injection représentait l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté parmi les réactions locales (44,8% ; 30/67). Sur les 8 cas de BCGites disséminées, seuls 4 ont pu être analysés dont une méningite tuberculeuse chez un enfant de 6 mois d'évolution fatale, 2 ostéomyélites multifocales à BCG et 1 infection à BCG. Pour les 3 derniers cas, les enfants présentaient un déficit immunitaire.

Un total de 49 cas d'erreurs médicamenteuses ou mésusage a été identifié et analysé, 3 dans la BNPV et 46 pour la firme. Sur ces 49 cas, 13 (26,5%) ont été associés à un EI, dont 3 cas étaient considérés comme "graves". L'erreur médicamenteuse la plus fréquente était des conditions de stockage incorrectes (n=16, 35%). La deuxième erreur la plus notifiée correspondait à une voie d'administration incorrecte (n=7, 14,3%) avec 4 injections sous-cutanée, 2 injections intradermiques incorrectes et une voie incorrecte non précisée.

Discussion et conclusions du rapporteur

Comparé au vaccin BCG SSI[®], on constate une baisse des chiffres de vente pour le vaccin BCG Biomed-Lublin[®]. Cette baisse peut résulter des modifications des recommandations vaccinales, de la pénurie du vaccin et d'un accès restreint à la vaccination. La baisse du taux de notification suggérée par les données de l'enquête pourrait s'expliquer par une meilleure pratique d'injection intradermique des professionnels de santé de ces structures de vaccination.

Le profil d'effet indésirable du vaccin BCG Biomed-Lublin est proche de celui du BCG SSI[®]. Les abcès au site de vaccination restent les EI les plus fréquemment rapportés qui ne semblent pas associés à une erreur médicamenteuse ou un mésusage. Quatre cas de BCGites disséminées ont été retenus dont une d'issue fatale. Ce cas correspond à une méningite tuberculeuse d'issue fatale chez un nourrisson sans antécédent connu et hospitalisé pour des épisodes de fixité du regard sans mouvements anormaux environ trois mois après la vaccination par le BCG LUBLIN BIOMED[®]. Cet enfant, en grande précarité sociale, avait été vacciné avant l'âge de 3 mois. Dans ce contexte, l'IDR avant vaccination n'a pas été réalisée. Par ailleurs, dans son entourage mais sans lien direct, il était signalé un malade tuberculeux bacillifère. Les trois cas restants concernaient des enfants avec un déficit immunitaire, confirmant le risque élevé de BCGites disséminées chez ces patients. Enfin, parmi les erreurs médicamenteuses ou mésusage rapportés pour le vaccin BCG Biomed-Lublin[®] persistent toujours les voies d'administration incorrectes et des expositions accidentelles.

En raison de l'arrêt de commercialisation du vaccin BCG Biomed-Lublin[®] et des données de ce suivi, le CRPV de Toulouse propose de clore ce suivi national de pharmacovigilance. Les données attendues pour le vaccin BCG AJ Vaccine[®], actuellement sur le marché, permettront de compléter ce dossier.

Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

- l'estimation du nombre de personnes vaccinées
- le fait d'avoir privilégié les structures habituées à pratiquer des vaccinations groupées tels que les centres de Protection Maternelle Infantile (PMI), les Centres de Lutte AntiTuberculeuse (CLAT) et les centres de vaccination publics en lien avec le contingentement mis en place dans le contexte des tensions d'approvisionnement
- les nombreuses ruptures de stock en lien avec les différents vaccins BCG
- les effets indésirables en lien avec les conditions de stockage
- la formation des professionnels de santé à l'injection intradermique

Conclusions du CSP

Question posée : Clore le suivi national de PV

Votes

Nombre de votants	11
Nombre d'avis favorables	11
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0

Conclusions

Le CSP propose de clore le suivi national de pharmacovigilance.

Références documentaires

Rapports du CRPV de Toulouse

Nom du dossier : Enquête nationale de PV des vaccins tétravalents antigrippaux

Laboratoires	Mylan medical SAS et Sanofi pasteur
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 d'Amiens

Présentation du dossier

Introduction

Avec l'arrivée sur le marché de formes quadrivalentes du vaccin antigrippal pour la campagne vaccinale 2018-2019, un suivi de la sécurité de ces médicaments a été engagé et poursuivi sur la période 2019-2020.

Méthode

L'ensemble des cas de pharmacovigilance, issus de la BNPV et des laboratoires exploitants, signalés entre le 1er septembre 2019 et le 30 juin 2020 ont été analysés pour les deux spécialités INFLUVAC TETRA® et VAXIGRIPTETRA®. Ont également été analysés les Periodic Safety Update Reports (rapports européens) correspondant à cette période. La veille bibliographique a utilisé les termes « quadrivalent influenza vaccine ».

Résultats et discussion du rapporteur

Au total, 894 cas ont été communiqués dont 149 étaient communs aux données BNPV et laboratoire. Cent-trente-neuf cas ont été exclus de l'analyse des effets indésirables. Il s'agit essentiellement de cas ne contenant pas d'effet indésirable (Preferred term : absence d'effet indésirable), d'erreurs médicamenteuses interceptées ou sans effet, d'exposition de populations particulières sans EI (en particulier femmes enceintes), d'erreurs de conditions de stockage ou de posologies erronées sans EI. Une analyse spécifique des erreurs sans effet a été réalisée et n'a pas retrouvé de signal relatif aux produits en eux-mêmes.

Parmi les 606 cas uniques analysés, le sexe ratio M/F est de 0,64 ; l'âge moyen est de 55,6 ans \pm 19,1, l'âge médian de 58 ans, le patient le plus jeune avait 23 jours et le plus âgé 99 ans. Les cas non graves représentent 82,1% (498/606) du total.

Les taux de notifications sont globalement similaires aux taux de notifications de la campagne précédente.

En France, sur la campagne 2019-2020, aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'émerge après analyse des données disponibles, les effets retrouvés restent majoritairement des atteintes locales et des symptômes généraux non-spécifiques. Ce profil n'a pas évolué par rapport à la campagne précédente.

Conclusions du rapporteur

Le profil de sécurité n'a pas évolué depuis la campagne 2018-2019 et l'ajout d'une quatrième valence au vaccin contre la grippe saisonnière n'a pas fait varier son profil de sécurité par rapport aux vaccins trivalents.

Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

- le prochain rapport d'enquête. Un membre a suggéré d'y ajouter une analyse plus fine des EI chez les plus de 65 ans.
- Le fait de prendre en compte le phénomène d'immuno-sénescence chez les personnes âgées
- Le risque d'erreur médicamenteuse au moment de la délivrance avec la différence entre les vaccins hautement dosés destinés aux personnes âgées et les autres vaccins contre la grippe

Conclusions du CSP

Question posée : Poursuivre l'enquête nationale de PV uniquement sur les nouveaux vaccins contre la grippe hautement dosés

Votes

Nombre de votants	11
Nombre d'avis favorables	3
Nombre d'avis défavorables	8
Nombre d'abstention	0

Conclusions

Le CSP propose de poursuivre l'enquête sur l'intégralité des vaccins quadrivalents ainsi que des nouveaux vaccins disponibles (trivalents et quadrivalents) pour la campagne vaccinale 2020/2021 (vaccins hautement dosés ou non) en revoyant la méthodologie de l'enquête.

Références documentaires

Rapports du CRPV d'Amiens

Ce compte-rendu a été adopté à la majorité.