

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

### Comité scientifique permanent de surveillance et pharmacovigilance – Formation restreinte expertise Séance du 27 avril 2021

#### Ordre du jour

##### Programme de séance

	Sujets abordés	Action
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>	
1.1	Ordre du jour	Pour adoption
1.2	Gestion des liens d'intérêts	Pour information
<b>2.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances</b>	
2.1	Suivi national des spécialités PROLIA® et XGEVA® (déno sumab)	Pour discussion
<b>3.</b>	<b>Points divers</b>	

## Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Excusé
<b>Membres</b>			
BAUDRU Patrick	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DRICI Milou-Daniel	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GENIAUX Hélène	Membre suppléant	<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"/>
LAMBERT Didier	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAGARCE Laurence	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEBRUN-VIGNES Bénédicte	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MASMOUDI Kamel	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MIREMONT-SALAME Ghada	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
PERAULT-POCHAT Marie-Christine	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
PELÉ Gérard	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIERSON Marie-Michèle	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PINEL Sylvine	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TRENQUE Thierry	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Experts</b>			
MOREL Aurore	Experte ponctuelle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>ANSM</b>			
<b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>			
MOUNIER Céline	Directrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FAIDI Souad	Chargée de mission	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VIAL Thierry	Conseiller scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle sécurisation</b>			
FERARD Claire	Cheffe de pôle / Modérateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEVRAUT Mathieu	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MIZES Albane	Apprentie	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PAGE Annabelle	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TONNAY Véronique	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle pilotage</b>			
JACQUOT Baptiste	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAGUIDE Christine	Chargée de supervision	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QUERO Nolwenn	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle gestion du signal</b>			
BIENVENU Jean-Baptiste	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIERON Evelyne	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION DE LA COMMUNICATION</b>			
GOYET Anne-Claire	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION MEDICALE MEDICAMENT 1</b>			
<b>Pôle 1 : Oncologie solide</b>			
BRETON Emilie	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Excusé
BRUNEL Liora	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MAHUNGU Janine	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION MEDICALE MEDICAMENT 2</b>			
<b>Pôle 2 : Antalgie, anesthésie, médicaments des addictions, rhumatologie</b>			
ABOU-TAAM Malak	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JAIDI Samia	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RAVEAUX Isis	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle 4 : Vaccins, anti-infectieux</b>			
JAQUET Alexis	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAMBART Léo	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PARENT Isabelle	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SHAIM Youssef	Evaluateur	<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.

## Dossier

### Nom du dossier : Suivi national des spécialités PROLIA® et XGEVA® (déno-sumab)

Laboratoire	AMGEN
Directions médicales médicaments concernées	1 et 2
Expert	CRPV de Reims

## Présentation du dossier

### Introduction

La spécialité PROLIA® fait, depuis décembre 2011, l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance et la spécialité XGEVA® depuis octobre 2013. En effet, le déno-sumab est le premier inhibiteur spécifique du ligand RANK et le premier anticorps monoclonal utilisé dans l'ostéoporose.

### Méthode

L'analyse des cas nationaux a été effectuée du 01/01/2019 au 31/12/2020. Les cas analysés correspondent aux observations saisies par les CRPV (Centres Régionaux de Pharmacovigilance) dans

la BNPV (Base Nationale de Pharmacovigilance) et aux cas français du laboratoire AMGEN obtenus via les fiches CIOMS. Une analyse de la littérature a également été effectuée.

### Résultats et Discussion du rapporteur

#### PROLIA®

En France, du 01/01/2019 au 31/12/2020, 405 notifications ont été enregistrées dont 205 graves, correspondant à 677 effets indésirables. La moyenne d'âge des patients est de 69,86 +/- 10,66 ans.

#### XGEVA®

En France, du 01/01/2019 au 31/12/2020, 515 notifications ont été enregistrées dont 209 graves, correspondant à 623 effets indésirables. La moyenne d'âge des patients est de 66,52 +/- 12,11 ans.

Pour PROLIA® et XGEVA® une diminution du nombre de déclarations est observée malgré une exposition en hausse.

Les taux de notification des ostéonécroses de la mâchoire pour PROLIA® et XGEVA® diminuent au niveau national et à l'international. De la même manière, les taux de notification des hypocalcémies diminuent pour XGEVA® et les taux de notification de fractures sous PROLIA® diminuent. Depuis le début de la commercialisation, 62 cas de fractures vertébrales multiples à l'arrêt de PROLIA® et un seul cas de fractures vertébrales multiples à l'arrêt de XGEVA® ont été rapportés en France.

Le CRPV rapporteur réitère sa remarque concernant le risque infectieux sous XGEVA®. De plus, le CRPV rapporteur remarque un manque d'harmonisation entre les RCP (résumés des caractéristiques des produits) de PROLIA® et XGEVA®.

### Conclusions du rapporteur

Le CRPV rapporteur propose la clôture du suivi de pharmacovigilance des spécialités PROLIA® et XGEVA® étant donné qu'aucun nouveau signal n'a été identifié dans ce sixième rapport d'expertise.

### Discussion en CSP

Les discussions ont principalement porté sur :

- La diminution du taux de notification des fractures rapportées avec PROLIA®, notamment à l'arrêt du traitement.
- La diminution du taux de notification des ostéonécroses de la mâchoire rapportées avec XGEVA® et PROLIA®.
- Le risque potentiel important d'infection associé à XGEVA® suivi dans le PSUR qui à ce stade n'est pas confirmé et est en cours de discussion au niveau européen.
- L'intérêt d'une diffusion de l'information auprès des prescripteurs et des associations de patients sur la mise à jour récente de la notice au niveau européen. Cette mise à jour consiste en l'ajout d'une mention rappelant aux patients de bien suivre leur traitement et de ne pas l'arrêter sans contacter leur médecin. Cela n'a pas encore été implémenté au niveau national.
- L'harmonisation des résumés des caractéristiques des produits XGEVA® et PROLIA®.
- Les cas d'erreurs médicamenteuses et de mésusages décrits dans le rapport, des cas non graves sans effets associés.
- Le cas de DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse) mentionné dans le rapport. Les DRESS n'ont pas été ajoutés dans le RCP, il y a peu de cas français.
- Le cas de syndrome néphrotique mentionné dans le rapport, il s'agit d'un effet qui nécessite d'être surveillé mais qui ne constitue pas de signal.

## Conclusions du CSP

### Conclusions

Les membres du CSP sont d'accord avec les propositions du rapporteur. Ils proposent de clore le suivi national de pharmacovigilance mais de poursuivre la surveillance via la pharmacovigilance de routine (PSURs) notamment par rapport au risque infectieux.

### Références documentaires

Rapport du CRPV de Reims

### Point divers

La direction de la communication a présenté les outils de communication mis en place dans le cadre de la vaccination COVID-19. Les outils mentionnés sont :

- Des fiches sur les effets indésirables des différents vaccins mis à disposition en France disponibles sur le site de l'ANSM (<https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/effets-indesirables-lies-aux-vaccins-autorises-contre-la-covid-19-ce-quit-faut-savoir>) ;
- Des affiches informant sur les effets indésirables, à destinations des professionnels de santé et des personnes vaccinées et leur entourage qui vont prochainement être déployées dans les centres de vaccination (<https://ansm.sante.fr/actualites/vaccination-covid-19-des-outils-pour-sinformer-et-mieux-declarer-les-effets-indesirables>).

Une fiche de synthèse et les rapports de l'enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins contre la COVID-19 sont publiés de façon hebdomadaire sur le site de l'ANSM (<https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/covid-19-suivi-hebdomadaire-des-cas-deffets-indesirables-des-vaccins>). Des modifications ont été apportées sur la fréquence de mise en ligne et la présentation des rapports de l'enquête nationale de pharmacovigilance. La stabilité des résultats de l'enquête nationale de pharmacovigilance au cours des dernières semaines a conduit à décider d'espacer la publication des rapports détaillés de pharmacovigilance. Ces derniers seront maintenant publiés de façon bimensuelle, avec la publication des rapports des vaccins à ARN messenger une semaine, et celui sur les vaccins à adénovirus la semaine suivante. La surveillance de la sécurité des vaccins demeurant continue via le suivi de pharmacovigilance rapproché mis en place, une fiche de synthèse mettant à jour les données analysées au cours de chaque semaine continuera d'être publiée sur un rythme hebdomadaire.

De plus, un suivi particulier des femmes enceintes et allaitante exposées aux vaccins contre la COVID-19 a été mis en place récemment sous forme d'une enquête nationale de pharmacovigilance également.

Concernant la partie communication, il a été mentionné par l'un des membres un souhait de renforcement de la communication sur l'immunisation progressive et la nécessité de maintenir les gestes barrières, ainsi qu'une demande de communication de l'agence sur son rôle dans la libération des lots.

Par la suite, la direction médicale médicament en charge des vaccins a réalisé un bilan de pharmacovigilance sur les événements thromboemboliques (TBE) déclarés avec le vaccin

VAXZEVRIA®. Ces événements sont mentionnés dans les différents rapports de pharmacovigilance publiés sur le site internet. Le 11/03/2021, un signal européen a été déclenché concernant les risques thromboemboliques suite notamment à la survenue de rares événements en Europe et à la décision de certains pays de l'UE de suspendre leur campagne de vaccination avec VAXZEVRIA®.

Il a été établi suite aux différentes investigations menées sur ce signal :

- une modification du RCP,
- l'envoi d'un courrier aux professionnels de santé (DHPC),
- de ne rendre éligible à la vaccination avec ce vaccin que les personnes âgées de plus de 55 ans en France,
- la formation d'un groupe de travail expert,
- un plausible lien entre la vaccination et la survenue de ces TBE,
- une demande d'études complémentaires au laboratoire,
- le déclenchement d'un arbitrage,
- une balance B/R globale toujours en faveur du vaccin.

En conclusion, le signal a été confirmé, un lien plausible entre la vaccination par VAXZEVRIA® et la rare survenue de thromboses en association avec une thrombocytopenie est établi (<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/vaxzevria-covid-19-vaccine-astrazeneca-lien-entre-le-vaccin-et-la-survenue-de-thromboses-en-association-avec-une-thrombocytopenie>).

Les discussions ont ensuite porté sur les recommandations pour les patients primo-vaccinés par ce vaccin. A ce jour, pour la 2<sup>ème</sup> dose, il est recommandé de vacciner les patients de moins de 55 ans avec un vaccin ARN et les patients de plus de 55 ans avec le vaccin VAXZEVRIA® ([https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3260335/fr/covid-19-quelle-strategie-vaccinale-pour-les-moins-de-55-ans-ayant-deja-recu-une-dose-d-astrazeneca](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3260335/fr/covid-19-quelle-strategie-vaccinale-pour-les-moins-de-55-ans-ayant-deja-recu-une-dose-d-astrazeneca)).

**Ce compte-rendu a été adopté à la majorité.**