

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

### Comité scientifique permanent de pharmacovigilance – Formation restreinte expertise Séance du 05 mai 2020

#### Ordre du jour

Points	Sujets abordés	Action
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>	
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
<b>2.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances</b>	
2.1	Enquête nationale de PV relative aux effets indésirables chez les patients diagnostiqués positifs au COVID-19	Pour information
2.2	Enquête nationale de PV relative aux EI cardiaques avec les spécialités utilisées pour traiter les patients diagnostiqués COVID-19 positifs	Pour information
2.3	Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité TECENTRIQ® (atézolizumab)	Pour discussion
2.4	Suivis nationaux de PV des spécialités ERIVEDGE® (vismodégib) et ODOMZO® (sonidégib)	Pour discussion
2.5	Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité LEMTRADA® (alemtuzumab)	Pour discussion
2.6	Enquête nationale de PV de la spécialité PNEUMOVAX®	Pour discussion
2.7	Suivis nationaux des spécialités ROTARIX® et ROTATEQ®	Pour discussion
<b>3.</b>	<b>Points divers</b>	

## Participants

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
<b>Membres</b>			
JONVILLE-BERA Annie-Pierre	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GERSON Michel	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"/>
LE BELLER Christine	Membre suppléant	<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"/>
PELE 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"/>
<b>Experts</b>			
ALLOUCHERY Marion	Experte ponctuelle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DAUTRICHE Anne	Experte ponctuelle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DRICI Milou-Daniel	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EL ARIDI Layal	Experte ponctuelle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GRANDVUILLEMIN Aurélie	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"/>
<b>Pôle sécurisation</b>			
FERARD Claire	Cheffe de pôle / Modérateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ABOU TAAM Malak	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ALLUE Delphine	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PAGE Annabelle	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TONNAY Véronique	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle pilotage</b>			
JACQUOT Baptiste	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, TRANSPLANTATION, NEPHROLOGIE, DES PRODUITS DE THERAPIE CELLULAIRE, TISSUS ET PRODUITS SANGUINS LABILES</b>			
<b>Pôle oncologie solide</b>			
PATRAS DE CAMPAIGNO Emilie	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VIDIL Faustine	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANESTHESIE, ANTALGIE, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS, PSYCHOTROPES ET MEDICAMENTS DES ADDICTIONS</b>			
<b>Pôle neurologie, psychiatrie, anesthésie et médicaments de l'addiction à l'alcool</b>			
DEGUINES Catherine	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LOUKIL Mariem	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
<b>DIRECTION DES VACCINS, DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROENTEROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, DE THERAPIE GENIQUE ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES</b>			
<b>Pôle vaccins, antibiotiques, antifongiques et antiparasitaires</b>			
PARENT Isabelle	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JACQUET Alexis	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 1. Introduction

### 1.1. Adoption de l'ordre du jour

L'ordre du jour a été adopté à l'unanimité

### 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.

Liens identifiés					
Dossier	Nom Prénom	Type de lien	Niveau de lien	Période	Si lien niveau 2
2.4 (ERIVEDGE et ODOMZO)	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"/>
2.4 (ERIVEDGE et ODOMZO)	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"/>
2.4 (PNEUMOVAX et ROTATEQ)	Gérard PELE	Administrateur d'activité qui ont bénéficié d'un financement par Merck Sharp & Dhome	1	2018	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
2.4 (PNEUMOVAX et ROTATEQ)	Kamel MASMOUDI	Invitation à des congrès de neurologie organisés par Merck Serono	1	01/01/2013 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 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 28 avril 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 :

- les cas de rétinopathie et autres effets indésirables visuels ;
- le projet MESANGE et le mésusage ;
- la différence du nombre de cas saisis d'une semaine à l'autre ;
- le rapport bénéfice risque de l'hydroxychloroquine et l'absence de traitement pour l'infection du COVID-19 ;
- la différence entre aggravation de la maladie et effets indésirables ;
- les limites de cette enquête / notifications spontanées.

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

Laboratoire(s)	Tous
Direction produit concernée	Toutes
Expert	Milou-Daniel Drici (CRPV de Nice)

#### Présentation du dossier

---

Le rapport du CRPV de Nice datant du 28 avril 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 :

- le prolongement de l'intervalle QT après la prise de KALETRA® ;
- le profil des patients ayant présenté des EI cardiaques ;
- les différentes associations de médicaments notifiés ;
- le respect des résumés des caractéristiques produits dans le contexte du COVID-19

**Nom du dossier : Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité  
TECENTRIQ® (atézolizumab)**

Laboratoire(s)	Roche
Direction produit concernée	Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, thérapie cellulaire, produits sanguins et radiopharmaceutiques
Expert	CRPV de Poitiers

**Présentation du dossier**

**Introduction**

<b>Présentations antérieures en Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV)</b>	14/11/2017 (point) 26/03/2019 (suivi national)
<b>Nom commercial</b>	TECENTRIQ®
<b>DCI</b>	Atézolizumab
<b>Forme pharmaceutique et dosage</b>	Solution à diluer pour perfusion, flacon de 1200mg
<b>Classe pharmacologique</b>	Antinéoplasique, anticorps monoclonal
<b>Indications</b>	<p><b>Carcinome urothélial de la vessie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial de la vessie localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure à base de platine ou considérés inéligibles au cisplatine et dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1<math>\geq</math>5%</li> </ul> <p><b>Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. Les patients atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK doivent également avoir reçu des thérapies ciblées avant de recevoir TECENTRIQ.</li> <li>- En association au bévacizumab, paclitaxel et carboplatine, en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique. Chez les patients atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK, TECENTRIQ, en association au bévacizumab, paclitaxel et carboplatine, est indiqué seulement après échec des thérapies ciblées appropriées (en cours d'ajout dans le résumé des caractéristiques du produit)</li> <li>- En association au nab-paclitaxel et carboplatine, en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique sans EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (en cours d'ajout dans le résumé des caractéristiques du produit)</li> </ul> <p><b>Cancer bronchique à petites cellules (CBPC)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En association au carboplatine à l'étoposide en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement des patients adultes atteints d'un CBPC de stade étendu (en cours d'ajout dans le résumé des caractéristiques du produit)</li> </ul> <p><b>Cancer du sein triple négatif</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En association au nab-paclitaxel, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé non résécable ou métastatique, dont les tumeurs présentent une</li> </ul>

	expression de PD-L1 $\geq$ 1% et n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique
<b>Condition de prescription et de délivrance (France)</b>	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance pendant le traitement
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Procédure d'enregistrement européenne centralisée
<b>Titulaire d'AMM / Exploitant</b>	Roche
<b>Date d'obtention de l'AMM Européenne</b>	21/09/2017
<b>Date de commercialisation en France</b>	20/12/2017

## Contexte

Devant l'émergence d'effets indésirables (EI) conduisant au décès, atézolizumab, premier anticorps monoclonal anti-PD-L1, a fait l'objet d'un point présenté en Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) le 14/11/2017 dans le contexte de l'autorisation temporaire d'utilisation accordée à TECENTRIQ®. Compte-tenu des signaux identifiés (myocardite, insuffisance rénale et décès prématurés inexpliqués), le CTPV avait proposé l'ouverture d'un suivi national de pharmacovigilance, ce que l'agence avait accepté. Ce 3ème rapport (2ème du suivi national) fait le bilan des EI notifiés en France entre le 01/11/2018 et le 30/11/2019.

## Matériels et méthode

Pour ce suivi, l'ensemble des cas graves et non graves notifiés au laboratoire et aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) entre le 01/11/2018 et le 30/11/2019, les données du rapport périodique de sécurité (PSUR 6) et du dernier Plan de Gestion des risques (PGR) ont été analysées. Une revue de la littérature (non exhaustive) a été réalisée en parallèle.

## Résultats et discussion

Au total, 78 cas rapportés sur le territoire (dont 49 graves, 62,8%) ont été analysés, soit 133 effets indésirables. L'âge médian était de 66 ans [43-89].

Parmi les 70 patients traités hors essais cliniques, l'indication est connue dans 88,6% des cas. Quarante-six patients (65,7%) étaient traités pour un cancer pulmonaire, 9 patients (12,9%) pour un cancer du sein triple négatif et 4 patients (5,7%) pour un cancer de la vessie.

Si l'on exclut la classe organe (ou SOC de la classification MedDRA) « Lésions, intoxications et complications d'intervention », les effets indésirables hématologiques, respiratoires et cardiaques sont les plus fréquents.

Six cas d'issue fatale (7,7%) sont rapportés sur la période. Si l'un d'eux fait clairement mention de l'hypothèse d'une hyperprogression tumorale, 2 autres cas pourraient faire évoquer un tel tableau. Le risque d'hyperprogression tumorale soulevé dès le 1er rapport est toujours en cours d'investigation à l'Agence Européenne du Médicament où un groupe d'experts a été nommé afin de caractériser et minimiser ce risque avec l'ensemble de la classe des anticorps monoclonaux anti-PD1/PDL1.

Un cas douteux de syndrome d'activation macrophagique (SAM) est à rapprocher d'un autre cas du 1er rapport qui décrivait un autre SAM à J16 de la 1ère cure d'atézolizumab pour un carcinome urothélial de la vessie en rechute.

Ce suivi est également marqué par la survenue d'un cas de sarcoïdose pulmonaire et cutanée en cours de traitement par l'atézolizumab. Ce risque est bien identifié avec les anti-PD-1 mais ne figure pas dans le RCP de l'atézolizumab.

Un cas marquant d'œdèmes généralisés dans les suites de la 2ème cure d'atézolizumab alerte sur le risque de syndrome de fuite capillaire déjà évoqué avec le nivolumab (un autre anticorps monoclonal anti-PD1/PDL1).

Le risque d'arthrite inflammatoire décrit dans le précédent suivi est à nouveau soulevé par la survenue d'un cas de polyarthrite rhumatoïde avec facteurs rhumatoïdes positifs après 2 cures d'atézolizumab.

Dans la littérature Fa'ak et al. (2019) rapportent un cas de syndrome de lyse tumorale dans les suites de la 1ère cure d'atézolizumab en monothérapie, qui vient s'ajouter à deux autres cas rapportés dans la littérature (Brunnhoezl et al, 2017 ; Herbst et al, 2014).

Le risque d'atteinte oculaire souligné au cours du précédent rapport a fait l'objet d'un commentaire au rapporteur européen le 25/01/2019. A la suite de l'analyse cumulative, le rapporteur européen a demandé une analyse détaillée des uvéites et des atteintes rétinienne dans le PSUR 7.

### Conclusion du CRPV

Au cours de ce 3ème rapport (2ème du suivi national) couvrant la période du 01/11/2018 au 30/11/2019, certains signaux identifiés précédemment se précisent : syndrome d'activation macrophagique, arthrites inflammatoires et atteintes oculaires. Des effets indésirables rapportés avec les anti-PD-1 émergent, notamment les syndromes de lyse tumorale, les sarcoïdoses ou encore les syndromes de fuite capillaire. Le risque d'hyperprogression tumorale soulevé au cours du 1er rapport est toujours en cours d'investigation à l'Agence Européenne du médicament. Au vu des risques identifiés et du profil de sécurité d'emploi très proche de celui des anti-PD-1, le CRPV de Poitiers propose la clôture du suivi national.

### Discussion en CSP

La question de la clôture du suivi national de l'atézolizumab a été discutée en séance. Les arguments en faveur de la clôture de ce suivi national sont les suivants : faible nombre de notifications spontanées rapportées en France (en lien avec une faible utilisation du produit sur le territoire, par rapport à d'autres produits de cette classe pharmacologique), effectifs faibles ne permettant pas de confirmer des signaux de pharmacovigilance, pas de remboursement accordé dans les nouvelles indications autorisées, revue semestrielle des données de sécurité au niveau européen pour atézolizumab, continuité de la surveillance sur le territoire français via les cas marquants régulièrement rapportés par les CRPV.

### Conclusions du CSP

**Question posée :** Clore le suivi national de pharmacovigilance

Votes	
Nombre de votants	11
Nombre d'avis favorables	10
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	1

### Conclusions

Plusieurs signaux identifiés pendant la période du suivi ont été également identifiés pendant la procédure européenne d'évaluation du rapport périodique de sécurité mis à jour : pemphigoïde bulleuse, syndrome

d'activation macrophagique, syndrome de lyse tumorale. Ces signaux font actuellement l'objet d'une surveillance au niveau européen.

Les signaux potentiels identifiés pendant la période, mais non surveillés à ce jour au niveau européens y seront partagés afin de demander une surveillance de ces risques et des actions si nécessaire : arthrite rhumatoïde, sarcoïdose, œdèmes généralisés / Syndrome de fuite capillaire.

On note qu'il est nécessaire de préciser un algorithme de recherche des cas de syndrome de fuite capillaire pour identifier les cas, car c'est un diagnostic difficile à faire en pratique clinique.

La poursuite de la surveillance de certains EI identifiés sera réalisée au travers des procédures mises en place au niveau national (et européen) : procédure de suivi des cas marquants de pharmacovigilance, suivi des données de sécurité des essais cliniques et veille bibliographique continue.

On note que le risque de toxicité oculaire (uvéite) identifié dans le cadre de cette enquête nationale a été partagé et confirmé au niveau européen, et que l'ajout des informations sur ces risques est prévu dans les documents de l'autorisation de mise sur le marché pour alerter les professionnels de santé et les patients.

Le CSP propose de clore le suivi national de TECENTRIQ®.

## Références documentaires

Rapport du CRPV

## Nom du dossier : Suivis nationaux de PV des spécialités ERIVEDGE (vismodégib) et ODOMZO (sonidégib)

Laboratoire(s)	Novartis et Sun Pharma
Direction produit concernée	Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, thérapie cellulaire, produits sanguins et radiopharmaceutiques
Expert(s)	CRPV de Brest

## Présentation du dossier ERIVEDGE

### Introduction

Le vismodégib est commercialisé sous le nom de spécialité ERIVEDGE® par le laboratoire Roche pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome basocellulaire métastatique symptomatique et/ou de carcinome basocellulaire localement avancé pour lequel la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas appropriées. ERIVEDGE® a eu une AMM conditionnelle européenne le 12 juillet 2013, puis normale en novembre 2016.

Les risques potentiels surveillés dans le PBRER (rapport périodique actualisé de pharmacovigilance) sont : l'apparition de cancers cutanés spinocellulaires et de cancers secondaires, la mort subite, l'altération de la fertilité, les utilisations hors-AMM (médulloblastome en pédiatrie, carcinome basocellulaire pour lequel le traitement chirurgical est approprié et dans les autres cancers), les kératites, les fractures, les événements thromboemboliques veineux et les syncopes.

Le vismodégib est une molécule tératogène chez l'animal. Un plan de pharmacovigilance de prévention de la grossesse a été adossé à son AMM pour prévenir l'exposition des femmes enceintes.

Les données analysées dans ce 5<sup>ème</sup> rapport du suivi national concernent la période allant du 1er janvier 2019 au 31 décembre 2019 et ont été collectées par le laboratoire Roche et le CRPV de Brest.



## Méthodes

Pour ce cinquième rapport relatif au suivi national de pharmacovigilance d'ERIVEDGE®, l'ensemble des cas graves et non graves notifiés au laboratoire et aux CRPV y compris les cas d'exposition au cours de la grossesse quelle que soit l'issue de celle-ci entre le 01/01/2019 et 31/12/2019 et les données du PBRE (30/01/2018 au 29/01/2019) ont été analysés. Une revue de la littérature (non exhaustive) a été réalisée en parallèle par le laboratoire et les articles marquants, concernant en particulier la sécurité d'emploi, ont été adressés au CRPV de Brest.

## Résultats

En France, le nombre de patients exposés à ERIVEDGE® en 2019 a diminué par rapport aux données de 2018, du fait de la commercialisation d'ODOMZO®.

### Données de sécurité d'emploi du 01/01/2019 au 31/12/2019

En France, 13 notifications ont été collectées par le laboratoire Roche dont 6 cas graves. Ce total de 13 notifications correspond à 20 effets indésirables dont 11 effets graves et 9 effets non graves.

Sept hommes et 5 femmes ont présenté des effets indésirables. La moyenne d'âge des hommes est de 74 ans avec un minimum de 33 ans et un maximum de 91 ans. La moyenne d'âge des femmes est de 63 ans avec un minimum de 70 ans et un maximum de 87 ans. Pour 2 patients, l'âge n'est pas précisé. Pour un patient, ni l'âge, ni le sexe ne sont précisés.

Les classes-organes les plus représentées sont : les troubles généraux (15%), les atteintes musculo-squelettiques (10%), les atteintes cutanées (10%), les atteintes neurologiques (10%), les troubles GI (10%), les atteintes hépatobiliaires (10%), les lésions (10%), les troubles respiratoires (10%) et les troubles du métabolisme et de la nutrition (10%).

Les effets non graves rapportés sont dysgueusie, alopécie, crampes musculaires, 2 mésusages, prurit, extrasystole, trouble de déglutition et une inefficacité thérapeutique.

#### Description des effets indésirables en France :

45% des effets indésirables rapportés sont listés dans le RCP du vismodégib :

• Les 9 effets listés sont : 2 atteintes musculosquelettiques (2 crampes), 2 atteintes cutanées (1 alopécies, 1 prurit), 2 altérations du goût (1 agueusie et 1 dysgueusie), 2 anomalies du bilan hépatique : 1 hépatite cytolytique et 1 cholestase, et 1 trouble général (asthénie).

• Les 9 cas non listés sont : 2 atteintes gastrointestinales (1 ulcère duodéal hémorragique et 1 ulcère gastro-duodéal hémorragique), 2 troubles respiratoires (1 dyspnée et 1 HTAP), 1 cas d'hypoglycémie, 1 trouble de déglutition, 1 extrasystole, 1 cas de mort inexpliquée, et 1 cas d'inefficacité thérapeutique.

• Par ailleurs, ont été déclarés : 2 cas de mésusage (utilisation hors-AMM : médulloblastome et utilisation d'une voie d'administration non approuvée : sonde gastrique devant des troubles de déglutition).

#### Description des effets indésirables au niveau mondial au cours de la période (2019) :

Les types d'atteintes les plus représentés sont les atteintes musculo-squelettiques (16.6%), les effets neurologiques (16.1%), les effets généraux (15.4%), les effets digestifs (12%), et les effets cutanés (10%). Les tumeurs et cancers correspondent à 2.5% des notifications internationales.

Dans l'ensemble de la notification, 48 cas (1.7%) correspondent à une inefficacité du traitement et/ou récurrence de la maladie initiale.

58% de la notification correspond à des effets rapportés dans le RCP du vismodégib.

Parmi ces effets indésirables:

- 80 décès sont rapportés dans le SOC troubles généraux (dont 2 évolutions d'un accident vasculaire cérébral et d'une pneumonie, et dont 6 cas avec utilisation hors-AMM : érythromélagie, cancer du sein,

carcinome bronchique, cancer cérébral, cancer du rein avec métastases pulmonaires, cancer de l'ampoule de Vater).

- 71 effets néoplasiques dont 6 carcinomes spinocellulaires.
- 31 cas d'atteintes cardiovasculaires (Insuffisances cardiaques congestives, IDM, arythmie, hypotension, hypertension...).
- 13 cas d'anomalies du bilan hépatique et d'atteintes hépatiques (augmentations des enzymes hépatiques et cholestases, hépatotoxicité, ictères, troubles hépatiques, hépatites, insuffisances hépatiques, cholélithiases).
- 6 cas de perforations intestinales (3 ulcères gastriques, 1 ulcère duodénal, 1 ulcère intestinal, 1 ulcère œsophagien).
- 5 événements thromboemboliques veineux (4 thromboses, 1 embolie pulmonaire).
- 4 cas de fracture (pied, hanche, côte et tibia).
- 2 cas d'augmentation des CPK.
- 1 hypersensibilité médicamenteuse.

Exposition pendant la grossesse : 2 cas d'exposition pendant la grossesse ont été déclarés au laboratoire Roche. Il s'agit de 2 notifications spontanées, une provenant des USA et une du Canada.

## Discussion

Le profil de risque est comparable à celui observé au cours des 5 années de suivi. Les chiffres de ventes se sont stabilisés au cours de cette dernière année de suivi. Toutefois, le nombre de notifications a baissé. En 2019, aucun cas rapporté en France en lien avec les risques suivis dans les PBRERs, notamment aucun cas de néoplasie secondaire.

### Cas issus de la notification en France

Dyspnée et HTAP : Un seul cas français rapporté, pas de cas au niveau international, ni dans la littérature. Conclusion CRPV : cet effet est à garder en mémoire.

Hypoglycémie : Un seul cas français rapporté, il s'agit de la patiente qui a également présenté l'atteinte hépatique. Aucun cas rapporté au niveau international.

Conclusion du CRPV : Pas de diagnostic clinique lié à l'hypoglycémie. Contexte d'une altération de l'état général.

Atteinte hépatique : Un seul cas français rapporté. Au niveau international, 13 cas ont été rapportés. Conclusion : les DILI ont été ajoutées au RCP en 4.8 avec une fréquence inconnue suite à l'avis du PRAC de Mai 2018.

Atteinte cardiaque : Un cas d'extrasystole a été rapporté en France durant la période : Il s'agit d'un cas laboratoire non grave d'une patiente ayant présenté des extrasystoles (sans précision) au cours d'un traitement par vismodégib sans information concernant la poursuite ou non du vismodégib. L'évolution était favorable sans précision de date.

Ulcères digestifs hémorragiques : 2 cas d'ulcères digestifs hémorragiques ont été rapportés avec le vismodégib qui n'est pas le seul médicament suspect : prescription concomitante d'un antiagrégant plaquettaire et d'un anticoagulant.

A noter, un cas d'ulcère duodénale hémorragique est également rapporté avec le sonidégib. Le CRPV se pose la question d'un effet de classe.

Le signal de perforation gastro-intestinale, ulcération, hémorragie ou obstruction a été identifié comme nouveau signal dans le PBRER couvrant la période du 30/07/2015 au 29/01/2016. Après analyse, l'association causale entre vismodégib et perforation gastro-intestinale, ulcération, hémorragie et obstruction n'a pas été retenue et la mise à jour du RCP n'a pas été validée par le PRAC le 02/09/2016.

Cas d'exposition au cours de la grossesse : Aucun cas d'exposition au vismodégib au cours de la grossesse n'a été rapporté au niveau national au cours de l'année 2019. Les 2 cas notifiés, aux USA et au Canada, n'apportent pas d'information supplémentaire sur le risque tératogène.

A noter, en 2018, 1 cas d'exposition trans-séminale au vismodégib chez une femme a été rapporté. L'issue de la grossesse était la naissance d'un enfant avec une mutation génétique d'épidermolyse bulleuse. Le CRPV rapporteur s'est interrogé sur le rôle du vismodégib dans la survenue de la maladie chez le nouveau-né et a sollicité l'avis d'un centre de référence dont il attend le retour.

Utilisation hors-AMM : L'utilisation hors-AMM du vismodégib est surveillée dans le PBRER.

Un cas de traitement d'un médulloblastome chez un patient né en 1986 a été rapporté en 2018.

Une revue d'usage non conforme a été réalisée par le laboratoire Roche du 12/07/2013 au 18/02/2020.

Au total, 14 cas d'utilisation hors-AMM ont été recensés : 6 en 2017, 6 en 2018 et 2 en 2019.

Sur les 2 cas rapportés en 2019, il s'agit d'une utilisation non conforme par sonde nasogastrique chez des patient avec un problème de déglutition. Parmi ces 14 cas d'utilisation hors AMM, 9 cas ne rapportaient pas d'effet indésirable. Parmi les 4 autres cas, la moitié des effets indésirables rapportés sont mentionnés dans le RCP du vismodégib : alopecie, perte de cheveux, spasmes musculaires dysgueusie. Les autres effets rapportés et non mentionnés dans le RCP sont : perte de pilosité, crampes et troubles digestifs.

En conclusion, à ce stade, ces utilisations hors AMM sont limitées et reflètent les indications retrouvées lors du dernier rapport (principalement dans le médulloblastomes et le syndrome de Gorlin).

### Conclusions du rapporteur

L'analyse de ce cinquième rapport du suivi national d'ERIVEDGE® montre une légère baisse des expositions en 2019. La notification française des effets indésirables pour cette spécialité est elle aussi en baisse.

En France, aucun cas d'exposition pendant la grossesse n'a été recensé.

Le signal de pancréatite, soulevé par la France et la Suède est en cours d'analyse par le PRAC.

Le PRAC a validé l'ajout des réactions cutanées sévères (Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, DRESS et pustulose exanthématique aiguë généralisée) en 4.4 et 4.8 du RCP et sections correspondantes de la notice.

Les utilisations hors AMM sont limitées et reflètent les indications retrouvées lors du dernier rapport (principalement dans le médulloblastomes et le syndrome de Gorlin).

Le cinquième rapport du suivi national ERIVEDGE® n'apporte pas d'élément en faveur d'une modification de l'information médicale contenue dans le RCP.

Le CRPV rapporteur propose la poursuite du suivi notamment concernant les effets digestifs qui pourraient être un effet classe.

## Présentation du dossier d'ODOMZO

### Introduction

Le sonidégib est commercialisé sous le nom de spécialité ODOMZO® par le laboratoire Sun Pharma pour le traitement des patients adultes présentant un carcinome basocellulaire (CBC) localement avancé qui ne relève pas d'une chirurgie curative ou d'une radiothérapie.

Les risques potentiels à surveiller dans les PBRERs sont : l'apparition de cancers secondaires, l'altération de la fertilité, les effets post-nataux, les fractures, les interactions avec les substrats BCRP avec un index thérapeutique étroit, l'interaction avec les médicaments avec un risque de myopathie, les événements cardiaques (ischémie myocardique, insuffisance cardiaque et arrêt cardiaque), les troubles de la cornée et les syncopes.

Par ailleurs, le sonidégib est une molécule tératogène chez l'animal. Un plan de pharmacovigilance de prévention de la grossesse a été adossé à son AMM pour prévenir l'exposition des femmes enceintes.

## Méthodes

Les données analysées dans ce suivi national ont été collectées par le laboratoire Sun Pharma et le CRPV de Brest.

## Résultats et discussion

La notification française recense 3 cas. Il s'agit de :

- Un cas de CPK élevé
- Un cas de brûlure œsophagienne suite à un problème de forme pharmaceutique du produit.
- Un cas d'ulcère gastroduodéal hémorragique.

Au niveau international, 2 cas de cancers secondaires et 2 cas d'atteintes oculaires sont rapportées. Ces risques sont surveillés dans les PBRERs.

Aucun cas d'exposition au cours de la grossesse n'est rapporté au niveau national et international.

## Conclusions du rapporteur

ODOMZO® est commercialisé en France depuis 2 ans. La notification française et internationale fournie par le laboratoire ne montre pas de risque spécifique par rapport aux risques identifiés lors de la première enquête ou avec le vismodégib.

Aucun nouveau signal (en termes de gravité ou de nouveauté) a été identifié dans le dernier PBRER fourni (couvrant la période du 29/12/2018 au 29/06/2019). L'exposition en France est en augmentation mais n'est pas encore stabilisée. Ce deuxième rapport du suivi national d'ODOMZO® n'apporte pas d'élément en faveur d'une modification de l'information médicale contenue dans le RCP.

## Discussions en CSP

Une attention particulière doit avoir lieu sur la gravité des effets digestifs pour les deux spécialités (ulcération, perforation digestive rapportées).

## Conclusions du CSP

**Question posée :** Poursuivre les suivis nationaux de pharmacovigilance avec une attention particulière sur les atteintes digestives

Votes	
Nombre de votants	11
Nombre d'avis favorables	6
Nombre d'avis défavorables	3
Nombre d'abstention	2

## Conclusions

Le CSP propose de poursuivre l'enquête nationale de pharmacovigilance. Une attention particulière sera portée sur les atteintes digestives, en particulier les ulcérations/perforations digestives. Les membres défavorables à cet avis considéraient qu'un suivi classique de pharmacovigilance (Cas marquants, PSUR européen) était suffisant. Néanmoins ils étaient d'accord pour une surveillance attentive des effets indésirables digestifs graves.

## Références documentaires

Rapport du CRPV

## Nom du dossier : Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité LEMTRADA® (alemtuzumab)

Laboratoire(s)	Sanofi
Direction produit concernée	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions
Expert(s)	CRPV de Dijon

### Présentation du dossier

---

#### Introduction

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal antilymphocytaire commercialisé dès 2001 dans l'indication de leucémie lymphoïde chronique à cellules B (MABCAMPATH). Le 12/09/2013, il a été autorisé selon une procédure européenne centralisée sous un autre nom commercial : LEMTRADA®, dans la sclérose en plaques récurrente-rémittente (SEP). En France, LEMTRADA® est commercialisé depuis le 05/10/2016. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) 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 raison du profil de risque à surveiller (réactions à la perfusion, troubles auto-immuns, infections graves, risque de cancer) et d'un schéma d'administration particulier initialement de 2 cycles de 5 et 3 perfusions à un an d'intervalle avec une surveillance de 48 mois. Depuis le 15/11/2017, jusqu'à 2 cycles de 3 perfusions de traitement supplémentaires peuvent être envisagés si nécessaire avec un suivi de la sécurité d'emploi du médicament jusqu'à 48 mois après la dernière perfusion. Depuis la présentation du 2<sup>ème</sup> rapport de suivi, une procédure de réévaluation européenne (arbitrage de réévaluation du bénéfice risque -article 20) a été déclenchée le 11 avril 2019. Le réexamen du rapport bénéfices-risques faisait suite à la survenue après la mise sur le marché de nouveaux signaux de sécurité graves, y compris des cas d'issue fatale (atteintes cardiovasculaires survenant dans les 1 à 3 jours suivant l'administration du médicament, notamment des cas d'hémorragie alvéolaire pulmonaire, infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, dissections artérielles cervico-céphaliques, hépatites auto-immunes et lymphohistiocytose hémophagocytaire).

Les mesures suivantes ont été adoptées suite à l'arbitrage européen:

- Restriction de l'utilisation de LEMTRADA® chez les adultes atteints de sclérose en plaques rémittente et hautement active malgré un traitement adéquat avec au moins un traitement immunomodulateur ou si la maladie s'aggrave rapidement avec au moins deux poussées invalidantes par an et une imagerie cérébrale montrant de nouvelles lésions.
- Introduction de nouvelles contre-indications chez les patients présentant certains troubles cardiaques, circulatoires ou hémorragiques, et chez les patients présentant des troubles auto-immuns autres que la sclérose en plaques.
- Obligation d'administrer le traitement dans un hôpital bénéficiant d'un accès immédiat à des installations de soins intensifs et de spécialistes capables de prendre en charge les effets indésirables graves.
- Mise à jour du « guide à destination du médecin » et du « dossier d'information pour le patient » afin de réduire le risque de troubles cardiaques graves pouvant survenir peu de temps après la perfusion, ainsi que des affections auto-immunes pouvant survenir plusieurs mois après la dernière dose de LEMTRADA®.

Ce rapport est le 3<sup>ème</sup> rapport du suivi national de LEMTRADA® et couvre la période du 01/12/2018 au 31/01/2020.

## Méthodes

L'analyse a été faite à partir des cas graves et des cas non graves envoyés par le laboratoire Sanofi entre le 01/12/2018 et le 31/01/2020 et des cas graves et non graves enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) sur la même période. Un tri manuel a été effectué par le CRPV afin d'exclure les cas pour lesquels l'alemtuzumab était utilisé dans une autre indication que la SEP. L'estimation du taux de notification spontanée a utilisé les données d'exposition fournies par la firme. Une recherche bibliographique a été réalisée le 04/02/2020 à partir des bases de données Micromedex et Martindale, le 06/02/2020 dans PubMed ainsi qu'à partir des données de la veille bibliographique transmise par le laboratoire Sanofi sur la période étudiée. Le dernier PBRER (Periodic Benefit Risk Evaluation Report) sur la période du 13/09/2018 au 12/09/2019 a été analysé.

## Résultats

Les données de ce 3<sup>ème</sup> rapport du suivi national de LEMTRADA<sup>®</sup> sont basées sur l'analyse de 14 cas dont 7 cas graves (50%) survenus chez des patients (78,6% de femmes) d'âge médian 34,5 ans. Ces cas regroupent 17 effets indésirables dont 11 graves (64,7%). Le profil d'effets indésirables analysés correspond globalement aux effets listés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et plus particulièrement surveillés par le PGR. Les effets indésirables sont représentés par : 2 cas graves d'anémie hémolytique auto-immune dont l'une associée à une albuminurie ; 2 cas graves de purpura thrombopénique immunologique ; 2 cas de troubles thyroïdiens (un cas grave de thyroïdite de De Quervain et un cas non grave d'hypothyroïdie) ; 1 cas grave de réaction liée à la perfusion avec tachycardie sinusale ; 1 cas grave de zona ophtalmique ; 1 cas non grave de cystite à répétition ; 1 cas non grave de protéinurie ; 1 cas non grave d'erreur de préparation de LEMTRADA<sup>®</sup> sans effet indésirable ; 1 cas non grave d'exposition maternelle avant la grossesse sans effet indésirable ; 1 cas non grave de persistance d'une activité inflammatoire à l'IRM et 1 cas non grave de fatigue.

Sur la période couverte par ce rapport, aucun cas de décès et aucun cas de mise en jeu du pronostic vital n'a été rapporté.

En outre, plusieurs publications ont plus particulièrement attiré l'attention du CRPV rapporteur :

- Pisa M et al. (2019)<sup>1</sup> : LEMTRADA<sup>®</sup> et hémophilie A,
- Gerevini S et al. (2019)<sup>2</sup> et Bertoli D et al. (2019)<sup>3</sup> : LEMTRADA<sup>®</sup> et LEMP,
- Iovino A et al. (2019)<sup>4</sup> : LEMTRADA<sup>®</sup> et hyperleucocytose avec syndrome inflammatoire sans point d'appel infectieux.

## Discussions

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié à partir de l'analyse des cas de ce rapport.

Il est à noter que :

- Certains cas pris en compte étaient très peu documentés notamment concernant l'indication. Aussi, certains patients traités dans une autre indication que la SEP ont pu être inclus à tort (2 cas).
- Deux cas notifiés (une exposition maternelle avant la grossesse et une erreur de préparation du produit) ne présentaient pas d'effets indésirables en tant que tels et ne sont donc pas comptabilisés comme effet indésirable.

Les effets indésirables analysés dans ce rapport sont attendus et listés dans le RCP à l'exception de l'effet albuminurie (mais la protéinurie est listée) et de l'effet « imagerie par résonance magnétique anormale ».

Globalement, les troubles auto-immuns sont les plus représentés (2 affections thyroïdiennes, 2 purpuras thrombopéniques immunologiques et 2 anémies hémolytiques auto-immunes).

Il est à noter un seul cas de réaction à la perfusion avec notamment des manifestations cardiaques et un cas d'erreur médicamenteuse (erreur de préparation) sans effet indésirable.

Il est observé également l'absence de cas rapporté de troubles hépatobiliaires, hémorragie alvéolaire, péricardite ou encore anomalie congénitale (y compris dans un contexte de dysthyroïdie maternelle), lesquels avaient été pointés dans les rapports précédents.

Quatre publications ont attiré l'attention du CRPV rapporteur :

- Hémophilie A acquise : Pisa M et al. (2019)<sup>1</sup> ont publié le cas d'une patiente âgée de 34 ans ayant présenté une hémophilie A acquise 20 mois après le 1<sup>er</sup> cycle d'alemtuzumab d'évolution favorable sous traitement. Les auteurs recommandent de réaliser un bilan de coagulation (temps de prothrombine et temps de céphaline activé) dans le suivi de routine des patients afin de permettre un diagnostic précoce et de prévenir de possibles complications de l'hémophilie acquise A. L'hémophilie A est un effet indésirable peu fréquent listé à la rubrique 4.4 et 4.8 du RCP. La rubrique 4.4 recommande de réaliser un bilan de coagulation, y compris un TCA, chez tous les patients présentant des symptômes (ecchymoses, épistaxis...) mais, à ce jour, le bilan de coagulation (temps de prothrombine et temps de céphaline activé) n'est pas inclus dans le suivi biologique des patients.

⇒ Les hémophilies A acquises représentent un risque important identifié et suivi dans le PGR suite à la réévaluation européenne (article 20). Des informations complémentaires seront apportées au prochain PBRER. Le CRPV rapporteur recommande de revoir l'information du produit concernant les modalités de surveillance du risque de survenue d'hémophilie A acquise à la section 4.4 du RCP.

- Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) : Gerevini et al. (2019)<sup>2</sup> ont publié le 1<sup>er</sup> cas de LEMP (signes cliniques et radiologiques) survenu chez une patiente âgée de 31 ans 2 mois après le 2<sup>ème</sup> cycle de LEMTRADA<sup>®</sup> pour une SEP. Dans une autre publication, Bertoli et al. (2019)<sup>3</sup> font mention d'un patient ayant présenté une LEMP sous alemtuzumab dans l'indication d'une SEP. Le laboratoire indique à la rubrique 4.4 du RCP que des cas de LEMP ont été signalés chez des patients atteints de LLC-B avec ou sans traitement par alemtuzumab. Cet effet n'est pas mentionné à la rubrique 4.8 du RCP. En effet, le laboratoire indiquait l'absence de preuve clinique en faveur d'un risque de LEMP sous LEMTRADA<sup>®</sup> et qu'il existait d'importantes différences en termes de posologie et mécanisme d'action entre LEMTRADA<sup>®</sup> et les autres thérapies utilisées dans la SEP incluant celles à l'origine d'une lymphopénie. En avril 2016, le PRAC avait demandé d'inclure la LEMP comme risque potentiel important pour LEMTRADA<sup>®</sup>. Cette demande était basée sur le risque existant avec d'autres thérapies immunomodulatrices utilisées dans la SEP. Dans le PBRER 10, le laboratoire a fait une revue des cas de LEMP sur la période du 12/09/2013 au 29/04/2019. Onze cas graves ont été retrouvés dont un décès. Parmi ces 11 cas, 2 cas de LEMP ont été confirmés et dans 9 autres cas, le diagnostic a été soit non confirmé soit exclu. Parmi ces derniers cas figure celui de la publication de Gerevini et al.<sup>2</sup> A noter que le 31 juillet 2019, le RCP américain a été mis à jour pour inclure la LEMP à la rubrique 4.4.

⇒ La LEMP est un risque potentiel important identifié dans le PGR actuel. Le rapporteur européen, lors de l'évaluation du PBRER 10, propose une modification de la section 4.4 du RCP pour alerter les professionnels de santé sur le risque de survenue de LEMP et un rajout dans la section 4.8 du RCP ainsi que les sections correspondantes de la notice.

- Hyperleucocytose/syndrome inflammatoire sans point d'appel infectieux : une publication d'Iovino A et al. (2019)<sup>4</sup> a également attiré l'attention du CRPV rapporteur au regard d'un cas marquant discuté dans le précédent rapport de suivi. Il s'agit d'un patient âgé de 33 ans ayant présenté une leucocytose aiguë après la 1<sup>ère</sup> perfusion d'alemtuzumab. Les auteurs rapportent qu'en raison des réactions liées à la perfusion qui peuvent simuler une infection, il est important de connaître les modifications des paramètres biologiques classiques pendant les perfusions d'alemtuzumab. Le CRPV propose de garder en mémoire la leucocytose polymorphonucléaire aiguë comme une réaction aiguë supplémentaire en lien avec la perfusion pour ne pas méconnaître de diagnostic. Dans le RCP à la rubrique 4.8, la leucocytose est un effet indésirable fréquent et listé sans plus de précision.

⇒ Bien que les cliniciens doivent être vigilants quant au risque d'infection grave important identifié dans le PGR, des anomalies biologiques (hyperleucocytose, syndrome inflammatoire) sans point d'appel infectieux sont rapportées dans un contexte de RAP.

### Conclusions du rapporteur

Le profil des effets indésirables analysés dans ce 3<sup>ème</sup> rapport de suivi national est globalement conforme aux effets attendus et listés pour LEMTRADA®. La moitié des cas est grave. Les cytopénies auto-immunes sont les plus représentées (26,6% des cas). Compte tenu de l'arrêt de commercialisation du produit depuis le 16 février 2020 en France et du faible nombre de patients exposés, le rapporteur propose de clore le suivi national de LEMTRADA®. Toutefois, LEMTRADA® fera toujours l'objet d'un suivi dans le cadre de la pharmacovigilance de routine, le système des cas marquants mis en place en France et la veille de la littérature réalisée par l'ANSM pourront aussi permettre une détection de nouveaux signaux.

En outre le CRPV rapporteur a proposé de :

- Revoir l'information du produit concernant les modalités de surveillance du risque de survenue d'hémophilie A acquise à la section 4.4 du RCP.
- que soit demandée par l'ANSM une revue des données au laboratoire des cas d'hyperleucocytose/syndrome inflammatoire sans point d'appel infectieux.
- d'appuyer la proposition du rapporteur européen de rajouter la LEMP à la section 4.4 et 4.8 du RCP.

### Conclusions du CSP

**Question posée :** Clore le suivi national

#### Votes

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

#### Conclusions

Les commentaires sur l'hémophilie A acquise et la LEMP auprès du rapporteur européen ont été faits avant la séance du CSP.

Le CSP propose de clore le suivi national de LEMTRADA.

#### Références documentaires

Rapport du CRPV



## Nom du dossier : Enquête nationale de PV de la spécialité PNEUMOVAX®

Laboratoire(s)	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
Expert(s)	CRPV de Paris HEGP

### Présentation du dossier

#### Introduction

<b>Présentations antérieures en Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV)</b>	Aucune
<b>Nom commercial</b>	PNEUMOVAX®
<b>DCI</b>	Polyosides pneumococciques La dose de 0,5 mL de vaccin contient 25 µg de chacun des 23 sérotypes pneumococciques polyosidiques : 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F
<b>Forme pharmaceutique et dosage</b>	Solution injectable en seringue préremplie, 0.5 mL, injectable IM ou SC
<b>Classe pharmacologique</b>	Vaccin pneumococcique – Code ATC : J07AL
<b>Indications</b>	Immunisation active contre les maladies à pneumocoques chez les enfants à partir de 2 ans, les adolescents et les adultes
<b>Condition de prescription et de délivrance (France)</b>	Prescription Remb Séc soc à 65% dans le cadre des recommandations vaccinales en vigueur
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Reconnaissance mutuelle
<b>Titulaire d'AMM / Exploitant</b>	MSD Vaccins
<b>Date d'obtention de l'AMM Européenne</b>	IBD 07/07/1983
<b>Date de commercialisation en France</b>	Du 13/10/2009 au 06/12/2010 et depuis le 29/08/2017

#### Contexte

Le vaccin PNEUMOVAX® (vaccin polyosidique contre 23 sérotypes pneumococciques = VPP23) a remplacé en France le vaccin PNEUMO 23® en Aout 2017. A la suite de la survenue de plusieurs cas marquants impliquant PNEUMOVAX® (dont des cas de réactogénicité) notamment dus au non-respect des intervalles des doses de rappel recommandées dans le calendrier vaccinal en vigueur et le RCP), il a été décidé de mettre en place une enquête nationale PNEUMOVAX® afin de surveiller le profil de sécurité d'emploi global de ce vaccin.

L'objectif de ce rapport est de faire le point sur les données de pharmacovigilance disponibles avec le PNEUMOVAX® et d'évaluer s'il existe un mésusage, notamment le non-respect des intervalles des doses de rappel recommandées dans le calendrier vaccinal en vigueur et le RCP, pouvant favoriser la survenue de ces effets indésirables.

#### Méthodes

Sur la période de la commercialisation du PNEUMOVAX® jusqu'au 31/08/2019, les cas d'effets indésirables déclarés en France au laboratoire et aux CRPV, après identification et élimination des doublons, les résultats de la détection automatisée du signal réalisée par l'ANSM, ainsi que deux PSURs portant sur les périodes du 03/05/2013 au 02/05/2018 puis du 03/05/2018 au 02/05/2019 ont été analysés par le CRPV. Les données de la base nationale de pharmacovigilance ont été extraites pour le PNEUMO 23 afin d'effectuer une comparaison. Une interrogation de la base Vigilyze de l'OMS ciblée sur les cellulites a été réalisée. Enfin une recherche bibliographique a été effectuée dans la base de données PubMed.

## Résultats

Un total de 902 cas a été rapporté durant la période d'analyse dont 16.7% graves (151/902). Il s'agit de 601 femmes et 284 hommes, ratio F/H = 2.1, (sexe non précisé dans 17 cas), avec une médiane d'âge de 67 ans [2 mois à 105 ans]. Les tranches d'âge concernées sont les suivantes : < 18 ans : 25 cas, 18 à 64 ans : 356 cas, ≥ 65 ans : 469 cas, dont ≥ 85 ans 81 cas (soit 9.5 % des cas dont l'âge est connu) et inconnu dans 52 cas.

Sur l'ensemble des cas rapportés, les réactions locales prédominent (n=736, 81,6%). Certaines d'entre elles sont associées à :

- une ou des réactions systémiques : 233 cas (âge médian 65 ans [1-96 ans]) dont 151 cas sans signes d'infection locale ni atteinte de la mobilité du membre vacciné: fièvre ; frissons, céphalées, myalgies/courbatures, toux, ou syndrome pseudo-grippal, mais aussi fatigue/asthénie, des troubles digestifs (nausées, diarrhées, douleurs abdominales, vomissements, anorexie), malaise, altération de l'état général, sensation vertigineuse/vertige, adénopathies axillaires.
- une impotence fonctionnelle liée à la douleur ou l'œdème (étendu dans 52 cas) : 145 cas (âge médian 61 ans [23 mois-90 ans]) de déclarations d'engourdissement ou paresthésies du bras, diminution de la mobilité, difficultés de flexion du bras, impotence fonctionnelle, « paralysie » du bras, difficultés à la marche.
- des signes d'infection locaux : 80 cas (dont les 10 cas avec difficultés de mobilisation) (âge médian 66.5 ans [2-86 ans]) avec 14 cellulites, 27 érysipèles, 2 dermo-hypodermes, 33 prescriptions d'antibiotiques avec prescription d'antibiotique pour suspicion d'érysipèle ou de cellulite (amoxicilline/acide clavulanique, pristinamycine), 4 lymphangites.

Un total de 130 cas avec mésusage et/ou avec erreur médicamenteuse (soit 14.4 % du total) se répartissant en 85 cas sans effet indésirable associé (9.4 % du total des cas) et 45 cas avec effets indésirables a été rapporté durant la période d'analyse. Dans le cadre des schémas vaccinaux recommandés dans le RCP du PNEUMOVAX, il s'agit d'un non-respect de :

- l'âge recommandé ≥ 2 ans ;
- l'intervalle de rappel ≥ 5 ans pour le PNEUMOVAX® ou plus d'un rappel à 5 ans ;
- l'intervalle ≥ 8 semaines recommandé entre PREVENAR 13® et PNEUMOVAX®.

Quant aux réactions systémiques, elles représentent 6.2 % du total des cas (n=56). Elles concernent 31 femmes et 24 hommes (sexe inconnu dans 1 cas), avec un âge médian de 68 ans (9 – 105 ans). Les signes apparaissent dans les 24 heures suivant la vaccination dans 26 cas (réaction d'hypersensibilité et malaise vagal pour les graves et troubles généraux pour les non graves), dans les 48 à 72 heures dans 7 cas, au-delà de 3 jours et jusqu'à 71 jours dans 12 cas, dans un délai non précisé dans 11 cas. Donc un délai d'apparition parfois plus long qu'en cas de réactions locales.

Enfin, 23 cas d'inefficacité (2,5%) ont été rapportés.

Sur la même période d'analyse, la comparaison des données issues de la base nationale de pharmacovigilance du PNEUMOVAX® vs celles du PNEUMO 23® (2012 à juillet 2017 inclus) fait état :

- d'un nombre de réactions au site d'injection plus important pour le PNEUMOVAX® vs PNEUMO 23®, soit 175 cas (44.4%) vs 381 cas (69.8%) respectivement;
- d'une augmentation des cas chez l'adulte, notamment âgé de 65 ans et plus, pour le PNEUMOVAX (51.3 %) vs (38.8%) pour le PNEUMO 23® (à noter qu'il aurait été intéressant d'estimer les taux de notification du PNEUMOVAX® par tranches d'âge) ;
- d'une proportion de cas comportant un critère de gravité inférieure pour le PNEUMOVAX® (19.4 %) vs 37.1 % pour le PNEUMO 23® ;
- de la voie intramusculaire impliquée dans 54,8% des cas rapportés avec le vaccin PNEUMO 23 vs 66,5% des cas impliquant le PNEUMOVAX® ;
- d'un taux de notification pour le PNEUMO 23® de l'ordre de 0.09 cas / 1000 doses (0.08-à 0.11) significativement inférieur à celui estimé pour le PNEUMOVAX®, soit 0.60 /1000 doses (0.54-0.64).

L'analyse des données internationales de PNEUMOVAX® (PSURs) fait état de 30 800 cas d'effets indésirables (EI) rapportés, soit un taux de notification de l'ordre de 3 cas pour 10 000 doses. Durant la période d'analyse, un total de 3 797 cas d'effets indésirables a été déclaré, soit un taux de notification de l'ordre de 1,7 cas/ 10 000 doses.

### Discussions

Cette analyse est dominée d'un point de vue qualitatif par une majorité de réactions au site de la vaccination. Les effets indésirables rapportés sont décrits dans le RCP et la comparaison avec les cas rapportés avec le PNEUMO 23® ne permet pas de conclure à une différence qualitative significative de profil de sécurité d'emploi avec le PNEUMO 23. On note toutefois plus de réactions au site de la vaccination et notamment d'impotence fonctionnelle du membre vacciné et d'œdèmes étendus du membre vacciné avec PNEUMOVAX®.

En l'absence des données d'exposition et des cas d'effets indésirables signalés au détenteur de l'AMM, le taux de notification n'est pas disponible pour le PNEUMO 23®. Cependant l'analyse comparative restreinte aux données de la base nationale de pharmacovigilance et sur la période de 2012 à 2017 pour PNEUMO 23® retrouve un taux de notification significativement supérieur pour le PNEUMOVAX® et une augmentation de l'exposition estimée à partir des chiffres de ventes fournis de l'ordre de 6.8% de doses/mois pour PNEUMOVAX®.

Cette augmentation des notifications survient depuis 2017 avec la mise à disposition du PNEUMOVAX® mais également suite aux modifications des recommandations vaccinales contre les infections à pneumocoque chez l'adulte par le Haut Conseil de la Santé Publique (HSCP). Les recommandations ont étendu aux adultes de tous âges non immunodéprimés à risque d'infections invasives et de pneumonies la vaccination par le vaccin conjugué 13-valent (PREVENAR 13®) et sa combinaison avec le vaccin polysidique 23-valent PNEUMOVAX®. Cette recommandation permet d'élargir le nombre de sérotypes couverts. Afin d'appliquer le schéma complet de vaccination et assurer l'efficacité vaccinale, ces nouvelles recommandations ont pu entraîner des « revaccinations » par le vaccin polysaccharidique chez l'adulte qui représente plus de 90 % des déclarations analysées et avec une augmentation de la part des cas d'EI chez les adultes ≥ 65 ans par rapport aux données disponibles dans la base nationale de pharmacovigilance avec le Pneumo 23.

### Conclusions du rapporteur

Les résultats de cette analyse sont en faveur d'une moins bonne tolérance locale du PNEUMOVAX®. Par rapport au PNEUMO 23®, il existe avec PNEUMOVAX® une augmentation du nombre de notifications d'effets indésirables, principalement des réactions au site de la vaccination, avec une augmentation de la part des adultes ≥ 65 ans sans augmentation de la proportion de cas graves et sans preuve d'une augmentation de l'utilisation de la voie sous-cutanée.

Les effets indésirables rapportés sont attendus, mentionnés dans le Résumé des caractéristiques du PNEUMOVAX® et ces résultats n'amènent pas à proposer de modifications du RCP.

A partir des données analysées et sous réserve d'une bonne informativité des cas, cette augmentation n'est pas expliquée, par des erreurs ou un mésusage avec non-respect du schéma de vaccination recommandé (14.4%). Elle reste cependant concomitante de l'extension en 2017 de la vaccination contre le pneumocoque aux adultes de tous âges non immunodéprimés à risque d'infections invasives et de pneumonies, qui, afin d'appliquer le schéma complet de vaccination et assurer l'efficacité

vaccinale, a pu être à l'origine de revaccinations ou de rappels effectués dans un intervalle de moins de 5 ans.

D'autres hypothèses ont été abordées pour expliquer le nombre important de réactions locales rapportées dans les suites d'une vaccination par PNEUMOVAX® telles que 1) une possible confusion entre les 2 aiguilles fournies dans le conditionnement (l'une pour l'IM et l'autre pour la SC) pour administrer le vaccin selon la voie d'administration choisie par le vaccinateur ; 2) un intervalle recommandé trop court pour l'injection du PREVENAR 13® suivie de celle du PNEUMOVAX® (au minimum 8 semaines actuellement recommandée).

### Discussions en CSP

Compte-tenu des résultats de cette enquête, le CRPV a soumis les deux propositions suivantes :

1. Une **information des professionnels de santé** sur le schéma vaccinal et les intervalles à respecter tant entre l'injection du Prévenar 13 et du Pneumovax (au minimum 8 semaines) qu'entre deux rappels de Pneumovax (au minimum 5 ans) afin de réduire le risque de survenue d'EI et des résultats de cette enquête.
2. Un **arrêt du suivi national** avec éventuellement une nouvelle analyse si nécessaire, notamment à posteriori d'une information des professionnels de santé ou en cas de nouveau signal ou lors du prochain PSUR prévu en 2025.

### Conclusions du CSP

---

**Question posée :** Clore l'enquête nationale de pharmacovigilance

#### Votes

Nombre de votants	11
Nombre d'avis favorables	7
Nombre d'avis défavorables	1
Nombre d'abstention	3

**Question posée :** Informer les professionnels de santé

#### 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 l'enquête nationale de PNEUMOVAX et d'informer les professionnels de santé.

### Références documentaires

Rapport du CRPV

## Nom du dossier : Suivis nationaux des spécialités ROTARIX® et ROTATEQ®

Laboratoire(s)	GSK, Sanofi 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
Expert	CRPV de Tours

### Présentation du dossier

#### Introduction

<b>Présentations antérieures en Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV)</b>	09 décembre 2014 10 février 2015 3 mars 2018	
<b>Nom commercial</b>	ROTARIX®	ROTATEQ®
<b>DCI</b>	Vaccin à rotavirus, vivant (souche humaine RIX4414)	Vaccin à rotavirus, vivant (5 souches : G1, G2, G3, G4, P1A[8])
<b>Forme pharmaceutique et dosage</b>	Poudre et solvant pour suspension buvable (dose 1 ml) avec sorbitol jusqu'au 07/06/2012 A partir du 07/06/2012 : Suspension buvable en applicateur prérempli pour administration orale (dose 1,5 ml) sans sorbitol	Solution buvable, 2 ml
<b>Classe pharmacologique</b>	Vaccin oral, vivant	
<b>Indications</b>	Immunisation active des nourrissons de l'âge de 6 semaines à 24 semaines pour la prévention des gastro-entérites dues à une infection à rotavirus	Immunisation active des nourrissons de l'âge de 6 semaines à 32 semaines pour la prévention des gastro-entérites dues à une infection à rotavirus
<b>Condition de prescription et de délivrance (France)</b>	Prescription Non remboursée par la sécurité sociale	
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Centralisée	
<b>Titulaire d'AMM / Exploitant</b>	GSK Biologicals SA	MSD Vaccins
<b>Date d'obtention de l'AMM Européenne</b>	21/02/2006	27/06/2006
<b>Date de commercialisation en France</b>	Juin 2006	Janvier 2007

#### Contexte - Historique

ROTARIX® et ROTATEQ® sont commercialisés respectivement depuis 2006 et 2007. Le suivi national de pharmacovigilance a été mis en place en Janvier 2012 en raison de la survenue d'un cas de colite aiguë au décours de la vaccination (CTPV du 6/12/2011), et confié au CRPV de Tours.

- **20/05/2010 – Rapport du Haut Conseil de Santé publique (HCSP) :**  
*Conclusion* : « Le groupe de travail ne recommande pas actuellement la vaccination systématique contre le rotavirus des nourrissons de moins de six mois. »
- **29/11/2013 – Rapport du HCSP :**  
« Le Haut Conseil de la santé publique a pris en considération l'impact bénéfique, dans les pays industrialisés, de cette vaccination des nourrissons qui réduit le taux d'hospitalisation de plus

de 80 %, les données en faveur d'une immunité de groupe, en cas de couverture vaccinale élevée et l'évaluation désormais précise du risque de survenue d'invaginations intestinales aiguës (IIA) post-vaccination, pour les deux vaccins existants. Il recommande, sous réserve d'une politique tarifaire conduisant à des ratios coût/efficacité acceptables pour ces deux vaccins, la vaccination contre les rotavirus des nourrissons âgés de moins de 6 mois selon un schéma vaccinal à 2 doses (2 et 3 mois de vie) pour le vaccin monovalent et à 3 doses (2, 3 et 4 mois de vie) pour le vaccin pentavalent. Le respect de ce calendrier vaccinal est essentiel afin d'assurer l'achèvement précoce de la série vaccinale. Ces vaccins administrés par voie orale peuvent être coadministrés avec les vaccins du calendrier vaccinal du nourrisson. Le Haut Conseil de la santé publique recommande également la poursuite du suivi renforcé de pharmacovigilance relatif à la notification des invaginations intestinales aiguës et de la surveillance active des souches virales circulantes. Il recommande également que l'information sur le risque d'invagination intestinale aiguë soit systématiquement délivrée par les professionnels de santé aux parents des enfants vaccinés. »

- **09/12/2014 et 10/02/2015 – Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) :**  
Conclusions : « L'analyse des données nationales de pharmacovigilance rapportées au 31 octobre 2014 par le CRPV de Tours révèle l'existence de points sécuritaires préoccupants tels que :
  - Un taux de notification d'effets indésirables (EI) graves bien supérieur avec ces vaccins par rapport à celui d'autres vaccins pédiatriques recommandés dans le calendrier vaccinal.
  - Un taux de notification des IIA survenant dans les 7 jours de la vaccination proche du risque attribuable estimé par une étude épidémiologique publiée, soit de l'ordre de 6 cas supplémentaires d'IIA pour 100 000 nourrissons vaccinés. En terme de gravité, les IIA post vaccinales identifiées durant ce suivi national semblent plus sévères que les IIA spontanées avec un taux de complications létales ou mettant en jeu le pronostic vital, de 8.5% (4/47 IIA post-vaccinales).
- **21/04/2015 – Avis du HCSP :**  
Le HCSP a suspendu la recommandation de vaccination de tous les nourrissons du fait de l'évolution défavorable de certains cas rapportés d'invaginations intestinales aiguës (décès, résections intestinales).
- **06/03/2018 – CTPV :**  
L'analyse des données nationales de pharmacovigilance (novembre 2014 - avril 2017) montre:
  - Une stabilité du taux de notification des EI graves et non graves par rapport au précédent rapport. Les EI digestifs prédominent et représentent 60% de la totalité des EI graves.
  - Un taux de notification des IIA survenant dans les 30 jours de la vaccination également identique au suivi précédent.

## Méthodes

Conformément à la réunion de mise en place du suivi, les firmes concernées ont fourni :

- Les cas d'effets indésirables graves (fiches CIOMS) et un listing des cas non graves notifiés en France entre la fin du précédent suivi, c'est à dire le 1<sup>er</sup> mai 2017 et le 31 décembre 2019 ;
- Les rapports périodiques actualisés de sécurité internationaux (PSURs) ;
- Les ventes en France entre le 1<sup>er</sup> mai 2017 et le 31 décembre 2019.

Tous les cas d'effets indésirables déclarés aux Centres Régionaux de pharmacovigilance et saisis dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) entre le 1<sup>er</sup> mai 2017 et le 31 décembre 2019 pour lesquels ROTARIX® et ROTATEQ® étaient imputés « suspect » ou « interaction » ont été sélectionnés, quel que soit le type d'EI.

Chaque cas a été revu et éventuellement recodé pour mieux décrire l'effet indésirable et un seul EI (celui correspondant à la pathologie principale) a été retenu. Ainsi, dans ce rapport, le nombre d'EI correspond au nombre de patients, donc au nombre de cas. Le caractère inattendu de chaque EI a été déterminé par rapport au RCP en vigueur en février 2020 (site EMA).

L'incidence des notifications d'effet indésirable a été évaluée en rapportant le nombre de cas à l'estimation du nombre de nourrissons vaccinés, chaque nourrisson recevant 2 ou 3 doses vaccinales selon le vaccin considéré.

## Résultats

### ROTARIX®

L'analyse porte sur 41 cas d'EI. Parmi eux figurent 19 (46%) cas graves et 22 (54%) cas non graves.

#### *Effets indésirables digestifs (n= 32, 78%)*

L'analyse porte sur 32 cas d'EI. Parmi eux figurent 19 (41%) cas graves. Il s'agit de :

- 10 cas de gastroentérites et diarrhées dont 3 graves :
  - 2 gastroentérites (délai de survenue : 2j ; 23 j ; 1 présence de rotavirus dans les selles [pas d'information sur le génotype]).
  - 1 diarrhée survenue à J1.
- 6 cas graves d'invaginations intestinales aiguës d'évolution favorable :
  - 4 cas <30j (imputables à la vaccination) :
    - ✓ 2 garçons et 1 fille (1 inconnu)
    - ✓ Après la 1<sup>ère</sup> dose = 1 2<sup>ème</sup> dose = 1 (2 non connu)
    - ✓ Age = 3 mois ; 3 mois ; 3 mois ; 4 mois
    - ✓ Délai de survenue : 3 j ; 5 j ; 16 j ; 21 j
    - ✓ 2 réductions par lavement : 1 par chirurgie et 1 non connu
  - 2 cas ≥ 30j :
    - ✓ 2 garçons
    - ✓ Après la 2<sup>ème</sup> dose = 1 (1 inconnu)
    - ✓ Age = 30 semaines et 34 semaines
    - ✓ Délai de survenue : 129 j ; 165 j
- 2 cas graves d'entérocolite d'évolution favorable :
  - 2 garçons
  - Après la 1<sup>ère</sup> dose = 1 2<sup>ème</sup> dose = 1
  - Age = 3 mois ; 6mois
  - Délai de survenue : 2j ; 2j

#### *Autres effets indésirables non digestifs marquants*

- 1 cas de maladie de Kawasaki chez un nourrisson née à terme, survenu dans les 12 jours suivant la vaccination par ROTARIX® (délai d'apparition suggestif).

#### *Erreur d'administration*

- 6 cas de voie administration erronée (intramusculaire ou sous-cutanée au lieu de per os).

## ROTATEQ®

Depuis la fin du précédent suivi (mai 2017), 24 effets indésirables ont été déclarés : il s'agit de 13 (54%) EI graves et 11 (46%) EI non graves.

### *Effets indésirables digestifs (n=12, 50%)*

- 5 cas de diarrhées aiguës dont 2 graves (délai de survenue : 1 jour et 5 jours, dont 1 cas compliqué de déshydratation, d'insuffisance rénale et d'acidose hyperchlorémique (test rapide rotavirus négatif – culture selles en cours) et 3 non graves survenus à J0, J1 et J2.
- 1 cas grave d'invagination intestinale aiguë suspectée chez une fille, âgée de 4 mois, après la deuxième dose administrée, avec un délai de survenue de 15 jours.  
Ce cas est très peu documenté : rectorragies 15 jours après la 1<sup>ère</sup> dose ; récurrence des rectorragies 6 jours après la seconde dose ; pas de donnée clinique, pas de donnée sur hospitalisation ou non mais cas codé grave. Il est indiqué par le pédiatre « *invagination intestinale aiguë de résolution spontanée* ».

## Discussions

Dans ce second rapport de ROTARIX®, le nombre d'effets indésirables notifiés est plus faible que dans le précédent, alors que les ventes sont stables. L'incidence totale des effets indésirables notifiés diminue, mais pas celle des EI graves notifiés. Ces EI graves sont essentiellement digestifs (68% des EIG). Il s'agit d'invaginations intestinales aiguës (IIA), de gastroentérites et d'entérocrites, de diarrhées et de rectorragies. Leur profil clinique est globalement identique à celui des suivis précédents, en dehors des 2 cas d'entérocrite survenus à J2 de la vaccination chez des nourrissons fragilisés. Des entérocrites aiguës sont rapportées chez le nouveau-né et le prématuré lors d'infection à rotavirus sauvage et le PSUR fait état de 20 cas rapportés depuis la commercialisation. Les autres EI digestifs sont superposables aux précédents rapports, en particulier l'incidence des IIA post vaccinales (délai < 30 jours) est identique à celles des précédents suivis (6[2-15] /100 000 nourrissons). Tous ont eu une évolution favorable. Le risque de syndrome de Kawasaki figure dans le plan de gestion des risques, en raison de cas rapportés dès les études cliniques avec un autre vaccin anti-rotavirus et 95 cas de maladie de Kawasaki ont été rapportés en international avec ROTARIX®. Enfin, comme dans les 2 rapports précédents, des erreurs d'administration sont rapportées (injection au lieu de voie orale), favorisées par la présentation sous forme de seringue.

Quant au second rapport de ROTATEQ®, le nombre d'effets indésirables notifiés est proche du précédent suivi. Les ventes sont en légère diminution et l'incidence totale des effets indésirables notifiés reste identique, de même que l'incidence des EI graves notifiés. Ces EI graves sont essentiellement digestifs (50% des EIG).

Les EI graves digestifs sont des gastroentérites et des diarrhées. Si l'on retient le cas d'invagination intestinale aiguë (IIA) suspecté, l'incidence des IIA post vaccinales (1j<délai < 30 j) n'est pas différente de celle du précédent suivi (3.9 [.01-22] versus 7 [2-16]).

## Conclusions du rapporteur

Au cours de ce troisième suivi, l'incidence des notifications et le profil des effets indésirables rapportés avec ROTARIX® et ROTATEQ® sont globalement superposables à ceux mis en évidence lors des 2 suivis précédents.

Les données disponibles sur ces vaccins permettent de mettre en évidence plusieurs effets indésirables graves non listés, dont :

- Un risque confirmé : gastroentérite même en l'absence de déficit immunitaire.
- Des risques à suivre :
  - Maladie de Kawasaki pour les deux vaccins ;



- Entérocolite chez les prématurés et les nourrissons porteurs d'une pathologie digestive avec le ROTARIX®.

Enfin, il persiste des erreurs d'administration du ROTARIX® (injection IM ou SC au lieu de voie orale) dont l'incidence n'est pas négligeable. Ce risque pourrait être réduit par la mise à disposition sur le marché national d'un conditionnement sous la forme d'une dose buvable déjà disponible dans 3 états-membres.

Enfin pour ROTATEQ®, en raison du risque de diarrhée prolongée sévère en cas de déficit immunitaire, une mise en garde élargie aux déficits immunitaires acquis après exposition in utero à un immunosuppresseur est souhaitable, comme cela a été implémenté pour le ROTARIX®.

### Discussions en CSP

Les propositions du CRPV discutées en CSP étaient la poursuite des suivis nationaux et la nécessité de renforcer l'information de ces deux produits. Pour ROTARIX®, le CSP estime que les risques d'erreurs médicamenteuses discutés en séance justifient de prendre des mesures de réduction des risques.

### Conclusions du CSP

**Question posée :** Poursuivre les suivis nationaux de pharmacovigilance

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

**Question posée :** Renforcer l'information produit pour ROTARIX et ROTATEQ

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

**Question posée :** Mettre en place des mesures de réduction du risque concernant les risques d'erreurs médicamenteuses avec ROTARIX®

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

### Conclusions

Le CSP a voté la poursuite des suivis nationaux de pharmacovigilance des vaccins ROTARIX® et ROTATEQ®, le renforcement de l'information produit pour ces deux vaccins, et la mise en place de mesure de réduction du risque concernant les risques d'erreurs médicamenteuses avec ROTARIX®

### Références documentaires

Rapport du CRPV