

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

Comité scientifique permanent de surveillance et pharmacovigilance – Formation restreinte expertise Séance du 15 novembre 2022

Ordre du jour

Programme de séance

	Sujets abordés	Action
1.	Introduction	
1.1	Ordre du jour	Pour adoption
1.2	Gestion des liens d'intérêts	Pour information
2.	Dossiers Produits – Substances	
2.1	Suivi national de pharmacovigilance relatif à la spécialité ENTYVIO (Védolizumab)	Pour discussion
2.2	Enquête nationale de pharmacovigilance relative au risque de syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible en lien avec la prise d'antidépresseurs	Pour discussion
2.3	Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux anticorps monoclonaux indiqués dans le traitement des patients atteints de la COVID-19	Pour discussion
3.	Points divers	

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Excusé
Membres			
BAUDRU Patrick	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DRICI Milou-Daniel	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FEDRIZZI Sophie	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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LAGARCE Laurence	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LEBRUN-VIGNES Bénédicte	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MASMOUDI Kamel	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MIREMONT-SALAME Ghada	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PERAULT-POCHAT Marie-Christine	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PELÉ Gérard	Membre suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
PIERSON Marie-Michèle	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TRENQUE Thierry	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Experts			
DE CANECAUDE Claire	Experte ponctuelle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FAVRELIERE Sylvie	Experte ponctuelle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GRANDVUILLEMIN Aurélie	Experte ponctuelle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MONTASTRUC François	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM			
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
VIAL Thierry	Conseiller scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle sécurisation			
FERARD Claire	Cheffe de pôle / Modérateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEVRAUT Mathieu	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PAGE Annabelle	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIERRON Sylvain	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle pilotage			
JACQUOT Baptiste	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAGUIDE Christine	Chargée de supervision	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle gestion du signal			
BIDAULT Irène	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BIENVENU Jean-Baptiste	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIERRON Evelyne	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EMERY MOREL Frédérique	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NDIAYE Joachim	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENT 2			
DHANANI Alban	Directeur adjoint	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle 1 : Neurologie, Psychiatrie			
DEGUINES Catherine	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PERRIN Marion	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent		Excusé	
		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle 3 : Dermatologie, déficits enzymatiques, médecine interne, hépatologie, gastro-entérologie					
DUMARCET Nathalie	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HUEBER Stéphanie	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle 4 : Maladies infectieuses et émergentes					
VITORES Aurélie	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input 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	Gerson Michel	Rédaction d'article(s) soutenus financièrement par MYLAN	1	05/2017	Sorti <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>
2.2	DRICI Milou Daniel	Participation(s) à des travaux scientifiques et études pour SANOFI	1	01/07/2015 – 30/09/2019	Sorti <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>

Dossiers

Nom du dossier : Suivi national de pharmacovigilance relatif à la spécialité ENTYVIO (Védolizumab)

Laboratoire	TAKEDA Pharma
Direction médicale médicament concernée	DMM 2
Expert	CRPV de DIJON

Présentation du dossier

Introduction

Le védolizumab est un immunosuppresseur, de type anticorps monoclonal humanisé, qui se lie spécifiquement à l'intégrine $\alpha 4\beta 7$, exprimée préférentiellement sur les lymphocytes T auxiliaires soumis à l'écotaxie intestinale. ENTYVIO est commercialisé en France depuis le 15 septembre 2014. Il est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique (RCH) active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante, ou une perte de réponse, ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNFA. Il est également indiqué dans la maladie de Crohn (MC) active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante, ou une perte de réponse, ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNFA α . La forme intraveineuse est également indiquée dans la pochite. Une forme sous-cutanée est commercialisée depuis le 14/06/2021. L'autorisation de mise sur le marché a été accompagnée de la mise en place d'un plan de gestion des risques (PGR) européen et d'un suivi national de pharmacovigilance en France en novembre 2014. Cinq rapports ont déjà été rédigés (février 2016, juillet 2017, juin 2019, octobre 2020 et novembre 2021). L'objectif de ce 6^{ème} rapport est l'analyse de tous les effets indésirables «graves» et des effets indésirables «non graves» identifiés comme signaux de sécurité dans les rapports précédents.

Méthode

L'analyse a été faite à partir des cas français issus de la notification spontanée, enregistrées par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) et envoyés par la firme entre le 01/06/2021 jusqu'au 31/05/2022. Les données issues de la détection automatisée du signal de la BNPV et de la firme, les cas marquants envoyés par les CRPV à l'ANSM ont également été analysés ainsi que les rapports périodiques de sécurité (PSUR) envoyés par la firme, une requête dans la base de données VigilYZe et les données de la littérature concernant les effets indésirables sous védolizumab.

Résultats et discussion du rapporteur

Les données françaises analysées pour ce 6^{ème} rapport sont basées sur 33 cas «graves» et 14 cas «non graves» d'intérêt. L'estimation du taux de notification est de 0,25 cas «grave» pour 100 patients-année (IC 95% 0,17-0,35). Il est en baisse par rapport aux précédents rapports. L'analyse des effets rapportés fait ressortir de nombreux effets attendus, mais également des effets inattendus, dont la plupart sont déjà suivis, notamment 1 nouveau cas d'anémie hémolytique, 3 cas d'atteintes hépatiques, 1 cas de néphrite interstitielle, 3 cas «non graves» d'alopécie. Un nouveau signal potentiel émerge des données analysées au vu de 3 cas similaires de réaction d'hypersensibilité immédiate lors d'une reprise d'injections IV de védolizumab, en relai d'un traitement SC chez des patients tolérant bien au préalable la forme IV. L'hypothèse d'une sensibilisation lors de l'administration SC pourrait être évoquée. Le CRPV rapporteur n'a pas retrouvé d'éléments dans la littérature concernant cette hypothèse. Par ailleurs, la littérature fait ressortir de nouvelles publications d'atteintes hépatiques et 2 cas de néphrites

interstitielles ainsi qu'un cas de réactivation d'hépatite à HSV. Au vu de ces données de la littérature et des 7 cas au total identifiés depuis le début du suivi national du védolizumab, et du signal de disproportionnalité dans VigiLyze pour le terme «néphrite tubulo-interstitielle», les atteintes rénales de type «néphrite» semblent constituer un signal potentiel à partager au niveau européen.

Conclusions du rapporteur

Les données analysées dans ce 6^{ème} rapport de suivi de pharmacovigilance d'ENTYVIO® n'apportent pas de nouvelle donnée pertinente concernant des signaux déjà identifiés sauf pour les atteintes rénales. En effet, compte tenu des publications récentes et des cas analysés au cours de ce suivi, cet effet indésirable semble constituer un signal potentiel «fort» à partager au niveau européen. Par ailleurs, les nouvelles publications d'atteintes hépatiques n'ont pas été incluses par la firme dans le dernier rapport périodique européen de pharmacovigilance (PBRER) et méritent de faire l'objet d'un commentaire afin d'être prises en compte dans l'évaluation de cet effet indésirable figurant dans le PGR. Il s'agit d'un signal «fort». Par ailleurs, 3 cas de réaction d'hypersensibilité immédiate lors d'une reprise de traitement IV après traitement SC mal toléré semble constituer également un signal potentiel «modéré» à partager au niveau européen. Il est proposé de poursuivre le suivi national selon les mêmes modalités.

Discussion en CSP

L'ANSM a précisé que les conclusions de l'analyse du CRPV seront communiquées au rapporteur européen (Pologne) en amont du prochain PSUR triennal qui sera soumis en 2024.

Les discussions ont porté sur :

- Les cas de réactions graves d'hypersensibilité après reprise d'une administration par voie intraveineuse après un traitement par voie sous-cutanée, forme commercialisée depuis juin 2021, sachant que les excipients entre la forme IV et SC sont différents. Le CRPV rapporteur ne peut pas identifier si parmi les données cumulées transmises par le laboratoire, les patients qui ont fait un effet indésirable avec la voie IV, avaient eu une forme SC en amont : il est nécessaire de demander au laboratoire, pour le prochain PSUR, d'analyser de manière détaillée les cas, en tenant compte des informations présentes dans leurs narratifs, afin de déterminer s'il y a nécessité de prendre des mesures de réduction des risques appropriées. Il est à noter que les cas d'hypersensibilité n'étaient pas accompagnés de résultats d'explorations biologiques / allergologiques (recherche d'anticorps anti-védolizumab par exemple). Les réactions d'hypersensibilités observées avec la voie SC seule sont locales et non graves alors que les hypersensibilités graves sont observées après un switch SC vers la voie IV chez les patients qui avaient déjà eu initialement un traitement par voie IV sans aucun problème. Il faudrait regarder s'il y a des cas similaires avec l'ustékinumab. Une hypothèse proposée par

un membre serait que la réaction locale avec la voie SC pourrait être un premier signe de réaction d'hypersensibilité poussant à passer à la voie IV avec laquelle la réaction devient plus grave.

- La discordance entre les RCP européen et nord-américain concernant les atteintes hépatiques : il est nécessaire de surveiller les données afin de déterminer si une mise à jour du RCP européen serait justifiée.

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP sont favorables à la poursuite du suivi national de pharmacovigilance

Références documentaires

Rapport du CRPV de Dijon

Nom du dossier : Antidépresseurs et risque de syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible

Laboratoires	Centre spécialité pharmaceutique – ACCORD – ALMUS - ALPHASIGMA - ALTER - ARROW BIOCOCODEX - BIOGARAN - BLUEFISH - CHIESI - CRISTERS - EG - EISAI - ETHYPHARMA - EUROGENERICS - EVOLUPHARM - GSK - KRKA - LILLY - LUNDBECK - MYLAN - ORAGNON - PFIZER - PROVEPHRAMA - SANDOZ - SANOFI - SERVIER - SUBSTIPHARMA - SUN - PHARMA - TEVA SANTE - VIATRIS - ZENTIVA - ZYDUS
Direction médicale médicament concernée	DMM 2
Expert	CRPV de Poitiers

Présentation du dossier

Introduction

En 2021, suite à un cas marquant de syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (SVCR) sous paroxétine, il a été décidé par l'ANSM d'ouvrir une enquête de pharmacovigilance sur l'ensemble de la classe des ISRS, afin de d'investiguer le risque de SVCR déjà décrit pour la sertraline mais non connu pour les autres ISRS. Le premier rapport, présenté en septembre 2021, a identifié des cas de vasoconstriction cérébrale réversible pour l'ensemble des ISRS excepté pour la fluvoxamine ainsi que des cas publiés dans la littérature qui ont concerné l'ensemble des ISRS mais aussi les IRSNA,

venlafaxine et duloxetine. Un élargissement de l'enquête à l'ensemble des antidépresseurs possédant des propriétés sérotoninergiques a été décidé en conclusion de cette première enquête.

Méthode

Une requête dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) au sein du System Organ Class (SOC) Affections du système nerveux, les 9 PT en rapport avec une vasoconstriction cérébrale jusqu'en avril 2022 a permis d'extraire et d'analyser les cas associés à la prise d'ISRS, IRSNA, antidépresseurs tricycliques et IMAO A. Une synthèse des cas et une analyse de disproportionnalité ont été réalisées à partir des données de la base de l'Organisation Mondiale de la Santé (Vigibase®). Une revue de la littérature sur Pub Med a également été effectuée.

Résultats et discussion du rapporteur

Le CRPV rapporteur a retenu 25 cas de SVCR dans la BNPV. Ces cas ont impliqué l'ensemble des ISRS, la venlafaxine (2 cas), la mirtazapine, (1 cas co-suspecté avec la paroxétine), le milnacipran, la miansérine (1 cas co-suspecté avec l'escitalopram). Plusieurs cas où la seule étiologie était l'ATD ont concerné la fluoxétine (1 cas), la paroxétine (2 cas), la sertraline, (1 cas), et l'escitalopram (5 cas). L'analyse de disproportionnalité de la base de l'OMS donne un signal fort de SVCR pour la fluoxétine et l'escitalopram, le citalopram et la sertraline mais également la venlafaxine et à un moindre degré, la paroxétine, la mirtazapine et la duloxetine. Aucun signal n'a été détecté pour les antidépresseurs tricycliques et les IMAO-A. Vingt-sept cas de SVCR associés à un ATD ont été publiés. Parmi eux, le CRPV rapporteur retient 7 cas où l'antidépresseur serait le seul suspecté : fluoxétine (n=1) citalopram (n=1), escitalopram (n=1) sertraline (n=1), venlafaxine (n=2) et vortioxétine (n=1). Une sous-notification des cas de SVCR associés aux ATD est attendue en raison de la difficulté du diagnostic, des délais de survenue qui peuvent être longs et de la prise concomitante d'autres agents vasoconstricteurs.

Conclusions du rapporteur

Malgré le faible nombre de cas notifiés, les données de la littérature et de pharmacovigilance sont suffisamment pertinentes pour considérer un risque de SVCR avec tous les ISRS et les IRSNA, type venlafaxine.

Il a été conclu à un signal potentiel de SVCR avec les ISRS et la venlafaxine de force élevée, avec un risque faible à modéré.

Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

- La difficulté au diagnostic. Des cas de SVCR non objectivés à l'aide d'un examen d'imagerie médicale sont très difficiles à diagnostiquer. L'idéal est d'avoir une imagerie pour diagnostiquer le SVCR puis une imagerie de contrôle plusieurs mois après. Il y a également des facteurs

confondants rendant le diagnostic compliqué. La chronologie est importante, un SVCR survenant plusieurs mois ou plusieurs années après l'initiation du traitement étant peu probable.

- Les études complémentaires qui pourraient être menées pour mieux caractériser ce risque et l'effet mécanistique.
- La posologie du traitement. Dans la plupart des cas, des doses usuelles sont retrouvées. Un membre remarque que dans 4 cas, la dose avait été augmentée peu avant l'apparition du SVCR.
- Le risque de séquelle qui est inconnu.
- La fréquence des SVCR qui reste rare comme mentionnée dans le résumé des caractéristiques du produit pour les produits à base de sertraline.
- Les éventuels cas de réintroduction positive. Il n'y a pas de cas déclaré aux CRPV et aux laboratoires de rechallenge positif alors que des millions de patients sont traités.

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP sont favorables à l'arrêt de l'enquête.

Références documentaires

Rapport du CRPV de Poitiers

Nom du dossier : Enquête nationale de PV relative aux anticorps monoclonaux indiqués dans le traitement des patients atteints de la COVID-19

Laboratoire	GlaxoSmithKline et Roche
Direction médicale médicament concernée	DMM 2
Expert	CRPV de TOULOUSE

Présentation du dossier concernant la spécialité XEVUDY (sotrovimab)

Introduction

Le CRPV de Toulouse a réalisé le suivi des effets indésirables dans le cadre de l'autorisation d'accès précoce du sotrovimab XEVUDY pour le traitement au stade précoce des patients atteints de la COVID-19 et à haut risque d'évolution vers une forme grave.

Méthode

Les cas déclarés au réseau des CRPV en France et à la firme entre le 20/01/2022 et le 30/06/2022 ont été analysés. Les effets indésirables avec une évolution fatale et les effets indésirables « graves » et/ou inattendus ont été décrits.

Résultats et discussion du rapporteur

Le CRPV rapporteur a analysé 71 cas déclarés aux CRPV ou à la firme, avec 37 cas « graves » et 34 cas « non graves ». Quatre cas ont eu une évolution fatale (dont 2 embolies pulmonaires). Le suivi de pharmacovigilance a permis de confirmer le profil de risque déjà décrit pour le sotrovimab, en particulier les réactions à la perfusion, les éruptions cutanées ou les dyspnées post-injection. Le rapport n'a pas pu mettre en évidence un profil de patient plus susceptible à ce type d'effet indésirable. Le suivi de pharmacovigilance n'a pas mis en évidence d'effet indésirable inattendu. Le rapporteur souligne la difficulté dans l'évaluation de l'imputabilité des effets indésirables, car les patients sont généralement dans une situation d'infection au COVID-19 et sont très comorbides (voir l'indication du sotrovimab).

Conclusions du rapporteur

Le suivi de pharmacovigilance a permis de confirmer le profil de risque déjà décrit pour le sotrovimab. Il n'a pas pu mettre en évidence de nouveaux signaux potentiels. Cependant, certains cas rapportés nécessitent de poursuivre la surveillance, en particulier pour l'hypertension artérielle à distance de la perfusion, les diarrhées et les embolies pulmonaires. Il est par ailleurs à noter qu'au vu des données d'efficacité sur le variant actuellement majoritaire, l'utilisation de ce médicament ne devrait plus être recommandée, comme cela a été proposé en septembre 2022 par l'OMS.

Présentation du dossier concernant la spécialité RONAPREVE (casirivimab et imdevimab)

Introduction

Le casirivimab et l'imdevimab sont deux anticorps monoclonaux humains recombinants ciblant des épitopes différents et non chevauchants de la protéine de spicule du SARS-CoV-2. L'ANSM a accordé le 8 mars 2021 une ATU de cohorte à l'association casirivimab et imdevimab (RONAPREVE), pour le traitement au stade précoce des patients atteints de la COVID-19 et à haut risque d'évolution vers une forme grave. Le 4 août 2021, une autorisation d'accès précoce a été octroyée par la HAS en prophylaxie pré et post-exposition de la COVID-19, pour les patients insuffisamment ou non répondeurs à la vaccination et à très haut risque de forme grave. Le 3 septembre 2021, l'indication de l'ATUc a été élargie au traitement des patients hospitalisés du fait de la COVID-19, séronégatifs et nécessitant une oxygénothérapie non invasive. Depuis le 30 décembre 2021, dans le contexte d'émergence et de circulation active du variant Omicron sur le territoire, et compte-tenu de la perte d'activité de la bithérapie sur ce variant, les conditions d'accès au RONAPREVE ont été restreintes au traitement et à la prophylaxie post-exposition, seulement en cas d'exposition au variant Delta. L'utilisation de RONAPREVE en prophylaxie pré-exposition a été proscrite. Enfin, RONAPREVE a obtenu une AMM

européenne le 12 novembre 2021 et depuis le 17 février 2022, bénéficie d'une autorisation d'accès précoce post-AMM octroyée par la HAS dans le traitement de la COVID-19 chez les patients non oxygénoréquérants à haut risque de forme grave, sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis de RONAPREVE. L'ATUc a pris fin le 8 mars 2022. On peut noter que l'indication relative au traitement des patients hospitalisés qui était disponible dans l'ATU ne bénéficie plus d'aucun cadre réglementaire depuis cette date. Le dispositif de surveillance renforcée qui avait été mis en place dans le cadre de l'accès précoce du RONAPREVE s'est transformé en une enquête de pharmacovigilance concernant l'ensemble des anticorps monoclonaux disposant à l'heure actuelle d'une AMM dans le traitement des patients atteints de la COVID-19. L'objectif de cette enquête est de surveiller le profil des effets indésirables de ces médicaments récents dont l'efficacité varie selon les souches des variants du virus SARS-CoV-2. RONAPREVE.

Méthode

L'enquête couvre les données issues de la Base Nationale de Pharmacovigilance et du laboratoire sur la période du 16/03/2022 au 30/06/2022. Concernant les cas de la BNPV, les critères de sélection étaient les cas CRPV (dernière version approuvée), "graves" et "non graves" portant sur les substances "casirivimab" ou "imdevimab" déclarées comme "suspect" ou "interaction" dont la date de saisie de la V0 était comprise entre le 16/03/2022 et le 30/06/2022. Concernant les cas laboratoire, les critères de sélection concernaient les cas d'EI "graves" et "non graves", hors cas CRPV (imputabilité OMS : suspect et interaction) transmis au CRPV rapporteur de l'enquête de façon hebdomadaire et cumulée sur la période de l'enquête. L'ensemble de ces cas ont été analysés.

Résultats et discussion du rapporteur

Selon les informations fournies par le laboratoire, aucun patient n'aurait été inclus via la plateforme du laboratoire sur la période de l'enquête. Sur 44 cas reçus, 31 cas ont été retenus (24 cas CRPV et 7 cas laboratoire). Il s'agissait de 18 cas "graves" dont 7 décès. Parmi ces cas, 18 étaient des cas concernant la prophylaxie pré et post exposition (12 cas BNPV et 6 cas laboratoire) et les 13 autres étaient des cas dans lesquels le RONAPREVE avait été administré en curatif. Ces 31 cas correspondaient à 54 effets indésirables. Concernant l'ensemble des données BNPV et laboratoire, le CRPV rapporteur retrouve 57% d'hommes (N=17) et 43% (N=13). L'âge moyen était de 65,2 ans allant de 35 à 90 ans. Pour les cas issus de la BNPV, l'évolution était, pour 54%, une guérison sans séquelle (donnée manquante pour les cas laboratoire). L'ensemble des cas analysés et reçus pendant la période couverte par l'enquête concerne des EI qui sont survenus majoritairement fin 2021 (seul 8 cas datent de 2022) et dans tous les cas, le RONAPREVE avait été administré en 2021, avant que le variant OMICRON ne devienne majoritaire et que RONAPREVE connaisse des restrictions d'utilisation compte tenu de sa perte d'efficacité sur ce nouveau variant. L'analyse des cas de décès, de réaction à la perfusion ou d'hypersensibilité, ainsi que les cas d'inefficacité ou d'aggravation de la maladie n'ont pas mis en

évidence de signal particulier au regard des informations disponibles et des données déjà analysées lors des suivis d'ATU précédents. Les cas ne rentrant pas dans ces entités cliniques ont été analysés par ailleurs et n'ont pas mis en évidence non plus de signal de sécurité. L'analyse de la détection automatisée du signal dans la BNPV fait apparaître les œdèmes aigus du poumon (OAP) et les morts subites qui avaient déjà été mis en évidence par le CRPV lors du suivi de l'ATU. La détection du signal dans Vigibase retrouve également les OAP, ainsi que les phénomènes à type de crise d'épilepsie et les infarctus aigus du myocarde. L'analyse des cas d'OAP précédemment rencontrés en France est présentée dans ce rapport. Aucun cas supplémentaire concernant ces EI sous surveillance n'a été transmis sur la période. L'analyse du rapport périodique de sécurité (PSUR) et la veille bibliographique n'ont pas mis en évidence de signal particulier

Conclusions du rapporteur

Devant l'absence de signal de pharmacovigilance, les dates de survenue des cas étudiés, l'absence de nouvelles demandes de délivrance de RONAPREVE et les restrictions d'utilisation (liées aux pertes d'efficacité in vitro, partielle ou totale, sur les nouveaux variants du virus), il ne semble pas nécessaire de poursuivre l'enquête concernant RONAPREVE. Le CRPV rapporteur demande en conséquence la modification du périmètre de l'enquête de pharmacovigilance relative aux anticorps monoclonaux indiqués dans le traitement des patients atteints de la COVID-19, afin de retirer RONAPREVE de ce périmètre et de maintenir une surveillance classique notamment au travers des cas marquants.

Discussion en CSP sur les deux spécialités

Les discussions ont porté sur :

- Le rapport bénéfice risque de XEVUDY (sotrovimab). Il a été rappelé que l'évaluation était européenne pour ce produit autorisé sous une procédure centralisée.
- Les réactions cutanées avec XEVUDY. Il s'agit de réactions de survenue rapide dans le cadre de réactions liées à la perfusion ou de réactions d'hypersensibilité ; il n'y a pas eu de déclaration d'effet indésirable cutané retardé.
- Le signal de syncope convulsive sous RONAPREVE. Il s'agit d'un signal ouvert par le laboratoire dans le premier PSUR sur la base de sa détection automatisée du signal. Les données du laboratoire sont succinctes à ce stade. Il est attendu que ce signal soit présenté et discuté plus en détail dans le prochain rapport périodique de PV du laboratoire.
- Les données d'utilisation de ces produits. Bien que les lots soient délivrés par Santé Publique France, il est important de connaître l'utilisation précise de ces produits sur le territoire national. Concernant RONAPREVE, il peut être considéré qu'il n'y a pas eu de patient exposé au médicament sur la période de l'enquête, les données du laboratoire montrant l'absence d'inclusion dans la plateforme.

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP sont favorables à la poursuite de l'enquête en excluant la spécialité RONAPREVE du périmètre de celle-ci. Cette spécialité fera dorénavant l'objet d'une pharmacovigilance classique à travers notamment la surveillance des cas marquants.

Note post comité : La spécialité EVUSHELD est inscrite sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics depuis le 25 novembre 2022. La seule indication thérapeutique ouvrant droit à la prise en charge par l'assurance maladie est, pour la spécialité EVUSHELD : – en cas de souche de SARS-CoV-2 sensible, dans la prophylaxie pré-exposition de la covid-19 chez les adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements et faiblement ou non répondeurs après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en vigueur ou non éligibles à la vaccination et qui sont à haut risque de développer une forme sévère de covid-19.

De ce fait, la spécialité EVUSHELD est désormais intégrée à cette enquête.

Références documentaires

Rapport du CRPV de Toulouse

Point divers

Pas de points divers.