

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

Comité scientifique permanent de surveillance et pharmacovigilance – Formation restreinte expertise Séance du 16 mai 2023 – 10h00 à 12h00

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	Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins contre la COVID-19 (Vaccin SPIKEVAX)	Pour discussion
2.2	Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins contre la COVID-19 (Vaccin COMIRNATY)	Pour discussion
3.	Point 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"/>
GERSON Michel	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JONVILLE-BERA Annie-Pierre	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAGARCE Laurence	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
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 DEDIEU Gérard	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIERSON Marie-Michèle	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PINEL Sylvine	Membre suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Experts			
BAGHERI Haleh	Experte ponctuelle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GAUTIER Sophie	Experte ponctuelle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MICALLEF Joëlle	Experte ponctuelle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SALVO Francesco	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TEBACHER Martine	Experte ponctuelle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VALNET-RABIER Marie-Blanche	Experte ponctuelle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM			
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
BENKEBIL Mehdi	Directeur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
POROKHOV Béatrice	Conseillère	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle sécurisation			
FERARD Claire	Cheffe de pôle / Modérateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PAGE Annabelle	Référente pharmacovigilance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle pilotage			
EVEN Keva-Isaïah	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JACQUOT Baptiste	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle gestion du signal			
BIENVENUE Jean-Baptiste	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENT 2			
Pôle 4 : Maladies infectieuses et émergentes			
CROMMELYNCK Samuel	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SHAIM Youssef	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Introduction

1.1. Adoption de l'ordre du jour

L'ordre du jour a été adopté.

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

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

Nom du dossier : Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins contre la COVID-19 (Vaccin SPIKEVAX)

Laboratoire	Moderna Biotech
Direction médicale médicament concernée	DMM 2
Experts	CRPV de Besançon et de Lille

Présentation du dossier

Introduction

Dans le cadre de la surveillance renforcée des vaccins contre la COVID-19, les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) de Lille et de Besançon assurent la synthèse et le suivi des effets indésirables rapportés avec le vaccin SPIKEVAX depuis janvier 2021. Ce suivi a pour objectif d'identifier des effets indésirables inattendus (en termes de nouveauté ou de gravité) afin d'émettre des signaux en vue de prendre des mesures de réduction du risque pertinentes. L'analyse des cas déclarés prend en compte les données cliniques, chronologiques, sémiologiques et pharmacologiques. Elle peut conduire à écarter la responsabilité du vaccin dans la survenue d'un événement indésirable observé dès lors qu'une autre cause, certaine, est mise en évidence. Aussi ce rapport présente uniquement les effets indésirables pour lesquels le rôle du vaccin est confirmé ou suspecté, seul ou avec d'autres médicaments, et a été validé et enregistré comme tel par le CRPV qui l'a pris en charge.

Méthode

A l'issue du 17^{ème} rapport mis en ligne le 5 avril 2022 par l'ANSM, la stabilité des résultats au cours des dernières semaines a conduit à décider, après dix mois de rendu hebdomadaire, bimensuel et mensuel d'espacer la publication des rapports détaillés de pharmacovigilance ; ces derniers ont donc ensuite été publiés sur une rythmicité semestrielle. En dehors de la mise à jour des données, seules les informations marquantes identifiées lors de l'analyse réalisée pour cette nouvelle période sont détaillées, ainsi que les nouvelles conclusions que ces faits ont pu apporter. Ce rapport couvre la période du 26/08/2022 au 23/02/2023.

Résultats et Discussion du rapporteur

Depuis le début de la campagne vaccinale, 31879 cas d'effets / événements indésirables potentiellement liés au vaccin SPIKEVAX et saisis dans la BNPV ont été analysés. Sur la période, 2531 cas initiaux ont été reçus et analysés, dont 653 graves (24,6%). Quatre décès, sans lien évident avec la vaccination, sont relevés. L'analyse des cas graves montre, outre les habituels cas de réactogénicité (8,9%) et d'effets indésirables d'intérêt particulier (36,4%) dont l'analyse ne révèle aucune nouveauté,

une déclaration importante de troubles menstruels (23,4%). L'analyse spécifique des ménopauses précoces et des endométrioses ne permet pas de retenir un signal. L'analyse des cas d'aménorrhées, troubles du cycle et douleurs menstruelles conforte un potentiel signal tout en considérant des données récentes de la littérature sur le rôle de l'infection COVID-19 elle-même dans la survenue des troubles menstruels. Il faut néanmoins souligner le nombre de cas de réintroduction positive concernant 14,5 % des notifications. L'analyse spécifique des cas de surdité brutale, ainsi que des cas d'hypertension artérielle, et de syndrome de Parsonage-Turner, confirme la rareté de ces cas mais n'exclut pas un rôle des vaccins et un signal potentiel. L'analyse des cas de maladies auto-immunes inflammatoires (récidive ou de novo) ne révèle pas de surrisque, comme cela a été déjà démontré dans la littérature.

Conclusions du rapporteur

Les CRPV proposent une clôture de l'enquête dans son ensemble avec une analyse ponctuelle et spécifique sur certains signaux potentiels si nécessaire avec un retour à un suivi de pharmacovigilance de routine par les cas marquants.

La discussion et la conclusion du CSP sur ce dossier sont à retrouver à la fin de ce compte-rendu.

Références documentaires

Rapport des CRPV de Besançon et de Lille

Nom du dossier : Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins contre la COVID-19 (Vaccin COMIRNATY)

Laboratoire	Pfizer et BioNTech
Direction médicale médicament concernée	DMM 2
Experts	CRPV de Bordeaux, Marseille, Strasbourg et Toulouse

Présentation du dossier

Introduction

Dans le cadre de la surveillance renforcée des vaccins contre la COVID-19, les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) de Bordeaux, Marseille, Strasbourg et Toulouse assurent la synthèse et le suivi des effets indésirables rapportés avec le vaccin de Pfizer – BioNTech COMIRNATY.

Méthode

A l'issue du 20ème rapport mis en ligne le 5 avril 2022 par l'ANSM, la stabilité des résultats au cours des dernières semaines a conduit à décider, après dix mois de rendu hebdomadaire, bimensuel et mensuel d'espacer la publication des rapports détaillés de pharmacovigilance ; ces derniers ont donc ensuite été publiés sur une rythmicité semestrielle. En dehors de la mise à jour des données, seules les informations marquantes identifiées lors de l'analyse réalisée pour cette nouvelle période sont détaillées, ainsi que les nouvelles conclusions que ces faits ont pu apporter. Ce rapport couvre la période du 26/08/2022 au 23/02/2023.

Résultats et Discussion des rapporteurs

Depuis le début de la campagne vaccinale, 126023 cas d'effets / événements indésirables potentiellement liés au vaccin COMIRNATY et saisis dans la BNPV ont été analysés, pour un total de 241519 effets / événements (nombre médian d'effets renseignés par cas : 1 ; Intervalle Inter-Quartile, IIQ : 1-2). Le délai de survenue médian des effets était de 1 jour (IIQ : 0-7) ; 42232 (33.5 %) cas étaient

renseignés comme résolu avec un délai médian de résolution de 2 jours (IIQ : 1-6). Les données disponibles actuellement suggèrent les conclusions suivantes :

- Pas de signal de sécurité spécifique au vaccin COMIRNATY dans une population d'enfants d'âge compris entre 5 et 11 ans.
- L'association avec un vaccin antigrippal ne met pas en évidence un risque particulier d'un événement indésirable sur le plan quantitatif ou qualitatif.
- Identification de rares cas de surdité en lien avec le vaccin COMIRNATY avec une estimation a minima de 1,45/1 000 000 sans remise en cause du rapport bénéfice/risque de la vaccination contre la COVID-19 dans un contexte de pandémie. Néanmoins, en l'absence de toute étiologie pouvant générer une surdité, la connaissance de cet effet indésirable potentiel par les professionnels de santé peut permettre une prise en charge rapide avec traitement approprié pouvant améliorer le pronostic.
- Les données actualisées des cas d'hémophilie A acquise suggèrent qu'il existe un lien avec le vaccin COMIRNATY et renforcent le potentiel du signal émis il y a plus d'un an, signal souligné comme robuste dans la littérature récente
- Renforcement du signal potentiel émis il y a plus d'un an pour le syndrome de Parsonage - Turner, signal également souligné dans la littérature récente.
- Concernant les myocardites, les données suggèrent que l'évolution de la myocardite après la vaccination est similaire à l'évolution typique de ces affections, s'améliorant généralement avec le repos ou le traitement. L'analyse des cas notifiés dans la période couverte par ce 4 me rapport, n'indique aucun nouveau signal concernant les myocardites, ni de fréquence ni de sévérité. De même, aucun signal spécifique à la deuxième dose de rappel.
- Concernant les troubles menstruels, l'analyse détaillée des cas permet de relever 5 signaux potentiels concernant les aménorrhées, les dysménorrhées, les douleurs pelviennes intermenstruelles, la recrudescence de la symptomatologie liée à l'endométriose chez des patientes ayant un antécédent d'endométriose et les métrorragies post-ménopausiques. De même, il faut souligner le nombre de cas de réintroduction positive concernant 10,9 % des notifications

Conclusions des rapporteurs

Ce 21 me rapport de suivi de la sécurité du vaccin COMIRNATY nous permet de souligner plusieurs points. Les signaux potentiels déjà émis lors de précédents rapports sont renforcés par de nouveaux cas sur la période ainsi que par les données de la littérature pour l'hémophilie acquise, le syndrome de Parsonage-Turner et les troubles d'audition. Par ailleurs, de nouveaux signaux potentiels sont à considérer pour les aménorrhées, les dysménorrhées, les douleurs pelviennes inter-menstruelles, la recrudescence de la symptomatologie liée à l'endométriose chez des patientes ayant un antécédent d'endométriose et les métrorragies post-ménopausiques.

Les CRPV rapporteurs proposent un arrêt du dispositif renforcé de pharmacovigilance avec une analyse en routines des cas marquants, des cas incidents et une mise à jour des cas portants sur les signaux potentiels.

Références documentaires

Rapport des CRPV de Bordeaux, de Marseille, de Strasbourg et de Toulouse

Discussion en CSP concernant les deux dossiers

Les discussions ont portés sur :

- La pharmacovigilance de ces vaccins au niveau européen. Du fait de près de cent-cinquante millions de doses administrées en France et de l'établissement d'un profil de risque robuste concernant ces vaccins à l'aide du travail des différents Etats membres, l'agence européenne

du médicament a décidé de traiter ces deux vaccins selon les standards de surveillance. Cela se traduit notamment au travers de la fréquence des rapports d'évaluation européens. Initialement rédigés mensuellement, ils sont depuis plusieurs mois produits semestriellement à l'instar d'autres nouveaux médicaments et pourraient, être espacés à une fréquence annuelle.

- Les signaux potentiels identifiés en France et non retenus au niveau européen. Un membre regrette que l'Agence Européenne du Médicament ne valide pas certains signaux identifiés en France comme le syndrome de Parsonage-Turner ou les hémophilies acquises.
- L'identification d'éventuels futurs signaux. La probabilité d'identifier de nouveaux signaux de sécurité est très faible au regard des dizaines de millions de doses administrées en France et du suivi de pharmacovigilance en France et ailleurs. L'arrêt de ces enquêtes est proposé, et les membres du CSP proposent la poursuite de la surveillance de ces vaccins selon les modalités classiques de pharmacovigilance.
- La mise en place d'un retour d'expérience portant sur la gestion d'une enquête de pharmacovigilance dans le cadre d'une pandémie. Cette proposition, provenant d'un membre, permettrait de faire le point sur ce qui a bien fonctionné et ce qui peut encore être amélioré si l'on fait face à de nouvelles épidémies/pandémies.
- Le taux de notification d'effets indésirables par tranche d'âge. En effet, un membre a constaté que les 30/49 ans semblaient être plus impactés que les autres en termes d'effets indésirables. Un expert a mentionné que cela pouvait s'expliquer par le fait que la classe d'âge 30/49 ans représente la partie la plus importante de la population. De plus, le système immunitaire étant mature à ces âges, la réactogénicité peut être plus importante.
- L'efficacité vaccinale et le risque d'effet indésirable entre un schéma de vaccination homologue et un schéma hétérologue. Il a été rappelé que le profil de sécurité d'emploi est comparable entre schéma homologue et hétérologue. Il n'existe aucun élément pour considérer le schéma hétérologue différent en terme de risque par rapport à un schéma homologue.
- Le lien entre le sexe et l'apparition d'effets indésirables. Un membre a souligné le fait que les femmes semblaient être plus concernées et se demandait s'il n'était pas envisageable de faire des vaccins adaptés au sexe. Toutefois, les experts s'accordent à dire que les données ne sont pas assez robustes pour réellement conclure à une différence d'incidence entre les deux sexes d'autant plus que les femmes ont tendance à davantage notifier leurs effets indésirables, quel que soit le médicament.
- Les erreurs d'administration (erreur sur le nombre de rappels, sur les dilutions, sur la conservation ou sur le site d'injection). Il a été indiqué que la fréquence de ces erreurs avait diminué au cours du temps, notamment grâce à une phase d'entraînement des professionnels de santé. Très peu d'erreurs ont entraîné des effets indésirables.

À l'issue des discussions, l'ensemble des membres ainsi que l'ANSM ont remercié les experts rapporteurs pour leurs travaux ainsi que le réseau des CRPV pour leur mobilisation.

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP proposent un arrêt du dispositif renforcé de pharmacovigilance pour les vaccins COMIRNATY et SPIKEVAX tout en assurant une poursuite de leur surveillance selon les modalités classiques de pharmacovigilance avec une analyse en continu des cas marquants par les experts rapporteurs des deux vaccins et, si nécessaire une analyse ponctuelle et spécifique pour certains signaux potentiels.