

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

Comité scientifique permanent de surveillance et pharmacovigilance – Formation restreinte expertise Séance du 27 Juin 2023 – 09h30 à 13h00

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 à la spécialité PADCEV (enfortumab-vedotin)	Pour discussion
2.2	Enquête nationale de pharmacovigilance sur les toxicités graves des spécialités contenant du 5-fluorouracile (5-FU) ou de la capecitabine en lien avec un déficit en dihydropyrimidine deshydrogenase (DPD)	Pour discussion
2.3	Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité GARDASIL® / Enquête nationale de pharmacovigilance de la spécialité GARDASIL 9®	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"/>
GENIAUX Hélène	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GERSON Michel	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JONVILLE-BERA Annie-Pierre	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
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"/>
PERAULT-POCHAT Marie-Christine	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>
YELEHE-OKOUMA Melissa	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Experts			
CHOUCHANA Laurent	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MAHE Julien	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MIREMONT Ghada	Experte ponctuelle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM			
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
BENKEBIL Mehdi	Directeur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
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"/>
PAGE Annabelle	Référente pharmacovigilance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TONNAY Véronique	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			
BIENVENU Jean-Baptiste	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENT 1			
Pôle 1 : Oncologie solide			
BRETON Emilie	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BRUNEL Liora	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PATRAS DE CAMPAIGNO Emilie	Evaluatrice	<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"/>

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.

Lien(s) identifié(s)					
Dossier	Nom Prénom	Type de lien	Niveau de lien	Période	Si lien niveau 2
2.2	DRICI Milou	Participation à des travaux scientifiques et études pour SANOFI	1	2015-2019	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
2.3	PELE DEDIEU Gérard	Administrateur d'activités qui ont bénéficié d'un financement par MERCK SHARP & DOHME	1	2019	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

Dossiers

Nom du dossier : Enquête nationale de pharmacovigilance relative à la spécialité PADCEV (enfortumab-vedotin)

Laboratoire	Astellas
Direction médicale médicament concernée	DMM 1
Expert	CRPV de Poitiers

Présentation du dossier

Introduction

L'enfortumab-vedotin (EV), commercialisé sous le nom de PADCEV®, est un anticorps-médicament conjugué ciblant la nectine-4, une protéine d'adhésion située à la surface des cellules urothéliales cancéreuses. Il est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, ayant reçu précédemment une chimiothérapie à base de sels de platine et anti-PD1 et anti-PDL1. Initialement en accès compassionnel, sa mise à disposition a été suspendue par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) en janvier 2022 devant la survenue de 6 cas d'effets indésirables (EI) cutanés graves dont 3 cas d'issue fatale. L'EV a finalement obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) Européenne le 13/04/2022 et est commercialisé en France depuis le 13/07/2022 dans le cadre d'une autorisation d'accès précoce (AAP)-post AMM octroyée par la Haute Autorité de Santé (HAS). Dans ce contexte, cette enquête de pharmacovigilance a pour objectif de surveiller l'ensemble du profil d'effets indésirables de l'EV en portant une attention particulière aux EI cutanés et notamment ceux se compliquant d'atteintes systémiques.

Méthode

L'ensemble des cas déclarés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPVs) et au laboratoire entre le 13/04/2022 (date de l'AMM) et le 31/12/2022 pour lesquels l'EV était codé « suspect » ou « interactif » ont été analysés. L'enquête a été complétée par une analyse des PSURs, de la littérature et des données de la base mondiale de pharmacovigilance.

Résultats et Discussion du rapporteur

Sur la période de l'enquête (7,5 mois), 63 cas ont été analysés pour un total de 105 effets indésirables (EI), dont 55% d'EI graves. Le taux de notification d'EI était de 19 EI pour 100 patients traités (IC95% 16 – 22). L'âge médian était de 71 ans (intervalle interquartile [62-75]) avec un sex ratio (H/F) de 2,6. Sur les 63 cas, 34 d'entre eux (54%) mentionnaient une atteinte cutanée, dont 44% étaient graves. Aucun décès en lien avec un EI cutané n'était retrouvé bien qu'un cas de réaction bulleuse suivie d'une défaillance multiviscérale est discutable. Les atteintes cutanées à type de nécrolyse épidermique toxique ont conduit initialement à évoquer un mécanisme immunoallergique, mais la fréquence élevée de ces atteintes ainsi que l'expression de la nectine-4 au niveau cutané sont plutôt en faveur d'un mécanisme toxique direct de l'EV. Toutefois, l'expression de cette toxicité doit être mieux caractérisée et les données de la littérature ainsi que 3 cas de décès déclarés aux CRPVs depuis la fin de période de l'enquête dans un contexte d'atteinte cutanée associée à des signes d'atteinte systémique (e.g. insuffisance rénale, neutropénie), imposent une vigilance sur ce point. Le profil de sécurité de l'EV comprend également des neuropathies, des hyperglycémies/décompensation diabétiques, EI mentionnés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de PADCEV®. Aucun cas de pneumopathie interstitielle n'a été retrouvé sur la période bien que le signal a été confirmé au niveau européen en février 2023.

Conclusions du rapporteur

Cette première enquête de pharmacovigilance pour l'EV ne met pas en évidence de nouveau signal. Toutefois, les cas d'issue fatale associant atteintes cutanées et systémiques rapportées depuis la fin de la période de l'enquête font écho aux cas décrits dans la littérature et conduisent à être vigilant sur ce point. Dans ce contexte, le CRPV rapporteur demande la poursuite de l'enquête nationale avec la surveillance des effets graves et des effets indésirables cutanés des cas graves et non graves.

Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

- Les atteintes cutanées avec :
 - o L'intérêt de poursuivre l'analyse des effets indésirables cutanés non graves (en plus des cas graves) dans le cadre de l'enquête.
 - o Les mesures prises par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) en réponse aux effets indésirables cutanés graves rapportés lors de l'accès précoce en France. Il a été indiqué que l'information produit du PADCEV avait été modifiée, notamment concernant les modalités de prise en charge des toxicités cutanées et la recommandation de réaliser des biopsies cutanées en cas de suspicion de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), de nécrolyse épidermique toxique (NET) ou en cas de lésion bulleuse afin de mieux caractériser ces toxicités. Il a également été décidé de mettre en place une « carte patient » comme mesure additionnelle de réduction du risque.
 - o L'amélioration du codage des cas d'atteintes cutanées. Des diagnostics erronés ont été notés dans les observations, notamment pour les cas rapportant des SDRIFE (*Symmetrical Drug-Related Intertriginous and Flexural Exanthema*), probablement en raison de la mention de cet effet indésirable en rubrique 4.8. Une analyse critique des diagnostics portés par les cliniciens dans les cas de toxicité cutanée sévère issus de la BNPV pourrait être menée. Dans l'attente de cette analyse détaillée, une toxicité directe du PADCEV est à privilégier et le terme « érythème toxique de la chimiothérapie » semble plus approprié pour coder ces toxicités cutanées rapportées avec le PADCEV, en ajoutant le terme bulleux lorsque des bulles sont visibles.
 - o L'importance de communiquer sur ces atteintes cutanées auprès des professionnels de santé. Ces effets fréquents ne doivent pas empêcher la prescription de l'EV, au vu de son efficacité (en terme de survie globale). Ainsi, malgré un relai de l'information via l'association Française d'Urologie en 2022, une nouvelle communication auprès des professionnels de santé (ex : urologues, dermatologues, médecins généralistes...) pourrait être envisagée afin de rappeler la prise en charge de ces effets indésirables compte-tenu de la difficulté du diagnostic, et du fait qu'ils ne doivent pas conduire à contre indiquer systématiquement la reprise du médicament.
- Les traitements concomitants ou pris en amont du PADCEV. En effet, le PADCEV est prescrit chez des patients déjà lourdement traités et les traitements antérieurs peuvent avoir une influence sur les effets indésirables observés lors du traitement par PADCEV (par exemple neuro-toxicité connue des sels de platines et toxicité cutanée connue des immunothérapies comme les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire). Il est donc fondamental d'analyser les cas dans leur ensemble afin de mieux préciser le profil de sécurité de l'EV.
- Sur le déséquilibre des cas d'effets indésirables enregistrés par le laboratoire (n=43) et par les CRPV (n=20). Cela laisse supposer une méconnaissance du circuit de notification par les professionnels de santé des médicaments en AAP-post AMM (déclaration au CRPV dont le patient dépend géographiquement ou via le portail de signalement www.signalement-sante.gouv.fr).

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP sont favorables à la poursuite de l'enquête avec la surveillance des effets indésirables graves et des effets indésirables cutanés graves et non graves.

Références documentaires

Rapport du CRPV de Poitiers

Nom du dossier : Enquête nationale de pharmacovigilance sur les toxicités graves des spécialités contenant du 5-fluorouracile (5-FU) ou de la capecitabine en lien avec un déficit en dihydropyrimidine deshydrogenase (DPD)

Laboratoires	Accord ; Arrow ; Biogaran ; Cristers ; EG Labo ; Koanaa ; Krka ; Medac ; Viatris (anciennement Mylan) ; Pfizer ; Roche ; Sandoz ; Sanofi ; Teva ; Zentiva
Direction médicale médicament concernée	DMM 1
Expert	CRPV de Paris Cochin

Présentation du dossier

Introduction

Le fluorouracile et sa prodrogue la capécitabine sont des fluoropyrimidines, largement utilisées dans de nombreux types de cancer. La prévention des effets indésirables graves des fluoropyrimidines, chez les patients ayant un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) passe essentiellement par le dépistage de ce déficit (dosage de l'uracilémie), devant être effectué systématiquement chez tous les patients avant de débuter un traitement par fluorouracile ou capécitabine depuis la modification des conditions de prescription et de délivrance (CPD) de ces produits en avril 2019. Le présent rapport (No.5) a pour objectif de poursuivre une surveillance renforcée pour ces spécialités, notamment pour suivre l'évolution de la notification d'effets indésirables de type « toxiques » ayant un critère de gravité mise en jeu du pronostic vital ou décès, et imputables aux fluoropyrimidines dans un contexte de déficit en DPD.

Méthode

Les données analysées comprennent les données de vente, des données sur la recherche du déficit en DPD au niveau national (via les réseaux de laboratoires de biologie médicale effectuant la recherche du déficit en DPD et via le *Système National des Données de Santé*, SNDS), et les données de pharmacovigilance (cas graves de décès ou mise en jeu du pronostic vital) transmis par les CRPV entre le 1er janvier et le 31 décembre 2022. Une synthèse est également réalisée depuis 2019.

Résultats et Discussion du rapporteur

Le nombre de tests réalisés est en augmentation avec une stabilisation aux alentours de 65.000 tests par an sur 2021 et 2022. Cela suggère que l'activité est importante et surtout qu'elle s'est structurée au

niveau national depuis les recommandations conjointes INCA/HAS de décembre 2018 puis de la modification des CPD en avril 2019. Par ailleurs, les données de remboursement issues du SNDS transmises par GIS EPI-PHARE (données non exhaustives sur 2021 et 2022) suggèrent que certains patients ont effectué le dosage de l'uracilémie soit le jour de la dispensation de capécitabine, soit postérieurement à cette dispensation. Dans le même sens, trois études françaises monocentriques issues de travaux de thèse ou d'abstract de congrès suggèrent que, bien que le dosage de l'uracilémie semble être effectué chez la quasi-totalité des patients traités par fluorouracile ou capécitabine, celui-ci n'est pas systématiquement réalisé avant le début du traitement. Ces données suggèrent une adhésion sous-optimale aux CPD des produits à base de capécitabine et du fluorouracile, avec une possible hétérogénéité sur le territoire. Concernant les données de pharmacovigilance, sur la période de l'année 2022, 34 cas de décès ou mise en jeu du pronostic vital ont été rapportés pour lesquels le fluorouracile ou la capécitabine font partie des médicaments considérés comme suspects. Parmi eux, 5 cas sont compatibles avec des effets indésirables toxiques des fluoropyrimidines (4 cas de décès et 1 cas de mise en jeu du pronostic vital). Pour ces 5 patients la recherche d'un éventuel déficit en DPD avait été réalisée avant le début du traitement (dépistage) et la posologie adaptée si nécessaire : 3 patients ne présentaient pas de déficit en DPD et 2 patients avaient un déficit partiel (avec évolution fatale malgré posologie initiale réduite de 50%). L'évolution du nombre de cas rapportés d'effets indésirables attribuables à un effet toxique des fluoropyrimidines (avec gravité décès ou mise en jeu du pronostic vital) est en diminution depuis 2020. Par ailleurs, depuis 2020, il n'est pas rapporté de cas « évitable » de décès ou mise en jeu du pronostic vital c'est-à-dire de patients ayant un déficit complet et traité par fluoropyrimidine, ou ayant un déficit partiel et traité par fluoropyrimidine avec une posologie qui n'aurait pas été réduite.

Conclusions du rapporteur

Les données de pharmacovigilance de ce rapport et des précédents montrent une diminution du nombre de cas rapportés avec un critère de gravité « décès » ou « mise en jeu du pronostic vital », suggérant une réduction du risque d'effets indésirables toxiques des fluoropyrimidines depuis les changements de pratiques initiés en 2019. Ainsi, depuis 2020, il n'est pas rapporté de cas « évitable » de décès ou mise en jeu du pronostic vital sous fluoropyrimidines. Néanmoins les données de remboursement issues du SNDS ainsi que de certains travaux de recherche monocentriques français suggèrent une adhésion sous-optimale aux CPD de la capécitabine et du fluorouracile, avec une possible hétérogénéité sur le territoire. Cette situation est porteuse de risque et expose des patients à ces médicaments sans avoir été dépistés au préalable. Cela incite à proposer un rappel des Conditions de Prescription et de Délivrance pour la capécitabine et le fluorouracile. Les résultats de ce rapport montrent que les données de pharmacovigilance issues de la notification spontanée apportent des éléments rassurants sur le rôle du dépistage du déficit en DPD dans la prévention des effets indésirables toxiques des fluoropyrimidines, mais ne permettent pas d'évaluer l'application des CPD de ces médicaments. Le rapporteur propose donc la clôture de cette enquête de pharmacovigilance dans sa forme actuelle, afin de la faire évoluer selon des modalités restant à définir, en maintenant un suivi de pharmacovigilance actif centré sur les cas « évitables » et en prenant en compte d'autres sources de données afin d'évaluer notamment la bonne application des Conditions de Prescription et de Délivrance de ces médicaments.

Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

- L'absence de données précises sur le nombre de patients traités par fluorouracile ou capécitabine et l'importance d'explorer de nouvelles pistes afin de mesurer l'application des CPD. Une vision exhaustive du nombre de patient traités, en interrogeant par exemple les Agences Régionales de Santé (ARS) et les OMéDIT, serait nécessaire pour approfondir les analyses.
- Les limites des données de pharmacovigilance basées sur la notification spontanée, et les limites des données issues du SNDS (données de remboursement en ville). Ces données exploratoires ont montré leurs limites dans la surveillance de l'application des recommandations françaises et des CPD. Une évolution des sources devrait être recherchée, en intégrant de nouvelles institutions (ex : Assurance Maladie, laboratoires de biologie médicale).

- Le contrôle des prescriptions par les pharmaciens de ville. Aujourd'hui la mention de l'oncologue « résultat de l'uracilémie pris en compte » sur l'ordonnance est imposée par les CPD et est vérifiée par le pharmacien. L'exemple d'autres médicaments pour lesquels la dispensation du traitement est soumise à la présentation d'un test d'analyse a été évoqué, ainsi que des moyens de communication entre la ville et l'hôpital concernant les résultats des tests (ex : dispensation conditionnée par un résultat, carnet patient, dossier médical partagé, espace santé). L'ajout d'outils bloquants sur les logiciels de délivrance en pharmacie pourrait aussi être une piste de réflexion pour sécuriser la dispensation.
- La technique de dépistage à privilégier. Selon un membre du CSP, certains patients sont testés plus d'une fois au cours du traitement et certains centres ou professionnels de santé ne semblent toujours pas convaincus par le phénotypage et continuent de demander un génotypage en parallèle (technique historique). Il convient de rappeler la technique à utiliser conformément à ce qui est préconisé dans les recommandations conjointes de l'INCA/HAS
- Les contraintes analytiques liées à la mesure de l'uracilémie (centrifugation/congélation rapide) ont été rappelées ainsi que la question d'une variabilité potentielle entre les centres. La mise en place d'un système de contrôle inter-centres ayant pour objectif de minimiser les variations inhérentes à ce test a été évoquée.
- L'adaptation des posologies lorsqu'un déficit partiel en DPD est constaté. Les données sur ce sujet manquent concernant l'amplitude de la réduction de dose chez les patients en fonction de la profondeur du déficit en DPD et d'autres paramètres tels que l'état du patient et ses co-traitements. Il est nécessaire de mieux encadrer ces modifications de doses, en tenant compte du contexte médical et clinique des patients.
- L'utilisation de nouvelles formes de communication. Malgré un rappel, il semble fondamental de sensibiliser à nouveau les professionnels de santé. Une communication en association avec la Direction Générale de la Santé (DGS) et ARS est d'ailleurs en projet.

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP sont favorables à la clôture de l'enquête dans sa forme actuelle en maintenant un suivi des cas évitables et à une nouvelle communication pour sensibiliser à nouveau les professionnels de santé. Les membres du CSP sont également favorables à la mise en place d'une réflexion sur le renforcement du rôle du pharmacien pour sécuriser la délivrance et sur un possible élargissement des sources de données, en lien avec les autres autorités compétentes, afin d'évaluer l'impact de l'application des CPD.

Références documentaires

Rapport du CRPV de Paris Cochin

Nom du dossier : Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité GARDASIL / Enquête nationale de pharmacovigilance de la spécialité GARDASIL 9

Laboratoire	MERCK SHARP & DOHME (MSD)
Direction médicale médicament concernée	DMM 2
Expert	CRPV de Bordeaux

Présentation du dossier : Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité GARDASIL

Introduction

Le vaccin quadrivalent Gardasil contre le papillomavirus humain (HPV), commercialisé en France entre novembre 2006 et décembre 2020, fait l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance, dans le cadre d'un plan de gestion de risque (PGR) national, qui complète un PGR européen, avec une surveillance particulière des maladies auto-immunes potentielles. Lors de la présentation du dernier bilan de pharmacovigilance au Comité Surveillance et Pharmacovigilance - formation restreinte expertise du 20 octobre 2020, il a été conclu qu'au vu de l'arrêt de commercialisation prévu fin 2020 du vaccin quadrivalent Gardasil et de l'absence de nouveau signal de sécurité, le suivi de pharmacovigilance resterait ciblé sur les effets indésirables graves.

Ce rapport pharmacovigilance présente une analyse ciblée uniquement sur les effets indésirables graves notifiés en France, entre le 1er juillet 2020 et le 31 décembre 2022, ainsi qu'un bilan global des effets indésirables graves et des maladies auto-immunes potentielles depuis la commercialisation.

Méthode

Analyse des cas graves notifiés en France (Base nationale de pharmacovigilance et données du laboratoire), des données de détection de signal et de la littérature. Pour l'identification des cas potentiels de maladie auto-immune, toutes les fiches denses et les fiches CIOMS ont été relues et tous les effets indésirables codés (termes préférentiels), quel que soit le rang de saisie de l'effet indésirable, ont été revus avec une recherche la plus large possible, privilégiant la sensibilité. Pour la présentation des données globales cumulées depuis la commercialisation, les données des rapports précédents de pharmacovigilance présentés en Comité technique de pharmacovigilance et en CSP ont été revues et synthétisées.

Résultats et Discussion du rapporteur

Au cours de cette période de suivi de deux ans et demi, 34 cas d'effets indésirables graves ont été notifiés pour le vaccin Gardasil. Il s'agissait exclusivement de patientes d'âge médian de 16 ans. Les effets indésirables principaux les plus fréquemment notifiés par système-organe sont les affections du système nerveux (n = 15 ; 44 %), suivis par les troubles généraux et anomalies au site d'administration (n = 5 ; 15 %) et les affections musculo-squelettiques (n = 4 ; 12 %). Parmi les effets indésirables du système nerveux, on note d'une part des syncopes / pré-syncopes, parfois accompagnées de convulsions ou de mouvements tonico-cloniques et d'autre part des effets indésirables pouvant être rattachés à des maladies auto-immunes potentielles dont 1 cas de narcolepsie et 7 cas d'hypersomnie. Un total de 19 cas de maladies auto-immunes potentielles ou d'autres maladies d'intérêt ont été identifiés, dont 8 médicalement confirmés. Depuis la commercialisation de Gardasil en août 2006 et jusqu'à deux ans après l'arrêt de commercialisation en France, soit sur une période d'environ 16 ans, le nombre cumulé de cas graves notifiés est de 846, soit un taux global de notification de 11,3 cas graves pour 100 000 doses distribuées. Le nombre cumulé de cas de maladies auto-immunes (MAI) potentielles et autres maladies ou atteintes d'intérêt identifiées est de 368, avec 115 atteintes neurologiques (dont 47 cas de SEP, 12 cas de syndrome de Guillain-Barré ou de syndrome de Miller-Fischer, 4 cas d'encéphalomyélite aiguë disséminée), 66 connectivites, 32 atteintes

hématologiques, 28 atteintes thyroïdiennes, 24 maladies inflammatoires de l'intestin, 19 cas de narcolepsie ou d'hypersomnie.

Conclusions du rapporteur

Ce bilan du suivi national portant sur la période du 01/07/2020 au 31/12/2022 ne fait pas apparaître de nouveau signal de sécurité, par rapport aux données antérieures de notification spontanée. Il est important de mettre en regard le nombre de cas notifiés avec le nombre de personnes vaccinées, soit avec près de 7 millions et demi de doses de vaccin Gardasil en France en 14 années et quelques mois de commercialisation, une estimation entre 2 millions et demi et 3,7 millions personnes vaccinées. De nombreuses études pharmaco-épidémiologiques portant sur les vaccins HPV ont été publiées et n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de maladies auto-immunes. Au vu de l'arrêt de commercialisation depuis le 31 décembre 2020 du vaccin quadrivalent Gardasil et de l'absence de nouveau signal de sécurité, le CRPV rapporteur propose l'arrêt de l'enquête de pharmacovigilance pour le vaccin quadrivalent, avec poursuite de la surveillance du vaccin nonavalent Gardasil 9.

Présentation du dossier : Enquête nationale de pharmacovigilance de la spécialité GARDASIL 9

Introduction

Le vaccin Gardasil 9 a été commercialisé en France en 2018 et a remplacé le vaccin quadrivalent Gardasil (arrêt de commercialisation le 31/12/2020). Le vaccin bivalent Cervarix reste disponible en France mais ne figure plus dans les recommandations vaccinales. Les profils de sécurité des deux premières spécialités de vaccin contre le HPV commercialisées en France, Gardasil et Cervarix, ont été surveillés dans le cadre d'un suivi de pharmacovigilance et d'un plan de gestion de risque, avec une surveillance particulière des maladies auto-immunes potentielles. Une enquête de pharmacovigilance a été ouverte en septembre 2018 pour surveiller le profil de sécurité du vaccin Gardasil 9 avec un premier rapport présenté en Comité Surveillance et Pharmacovigilance - formation restreinte expertisée en octobre 2020, sur les données enregistrées jusqu'au 30/06/2020.

Méthode

Analyse des données de notifications spontanées en France (Base nationale de pharmacovigilance et données du laboratoire) entre le 01/07/2020 et le 31/12/2022, des données de détection de signal et de la littérature. L'identification des cas potentiels de maladies auto-immunes a été effectuée à partir des effets indésirables codés (termes préférentiels) quel que soit le rang de saisie de l'effet indésirable, pour rechercher ceux pouvant évoquer une maladie auto-immune, avec une recherche la plus large possible, privilégiant la sensibilité.

Résultats et Discussion du rapporteur

Au cours de cette deuxième période de suivi, 303 cas d'effets indésirables ont été notifiés, dont 78 graves (21,5%) ; Il s'agissait de patientes dans 75% des cas, avec un âge médian de 14 ans et de patients dans un quart des cas avec un âge médian de 15 ans. Toute gravité confondue, les effets principaux les plus fréquemment notifiés par système-organe sont les troubles généraux et anomalies au site d'administration (n = 108 ; 35,6 %), les affections du système nerveux (n = 61 ; 20,1 %), les affections de la peau et du tissu sous-cutané (n = 31 ; 10,2 %), les affections musculo-squelettiques (n=17 ; 5,6%) et les affections gastro-intestinales (n=16 ; 5,3 %). Pour les cas graves, les effets indésirables principaux les plus fréquemment notifiés sont les affections du système nerveux (n =35 ; 44,9 %), les troubles généraux et anomalies au site d'administration (n=9 ; 11,5 %), les affections de la peau et du tissu sous-cutané (n = 6 ; 7,7 %), suivis à égalité par les affections gastro-intestinales et les affections cardiaques (respectivement n=5 ; 6,4 %). Au cours de cette deuxième période de suivi, le taux de notification est de 9,2 cas pour 100 000 doses distribuées pour l'ensemble des cas et de 2,4 cas pour 100 000 doses distribuées pour les cas graves (versus respectivement 21,7 cas et 4,6 cas graves pour 100 000 doses distribuées au cours de la première période de suivi). Dix-sept cas notifiés

avec un effet indésirable évoquant une maladie auto-immune potentielle ont été identifiés dont un cas de sclérose en plaques et trois cas de cas de thrombopénie immunologique. On note également trois cas de péricardite et un cas de myopéricardite, relativement succincts. Il y a peu d'études pharmaco-épidémiologique publiées portant spécifiquement sur le vaccin HPV nonavalent et le risque de maladie auto-immune. Cependant, les données disponibles à ce jour avec les nombreuses études pharmaco-épidémiologiques réalisées pour les deux premiers vaccins HPV quadrivalent et bivalent mis sur le marché permettent d'écarter une augmentation significative du risque de plusieurs catégories de maladie auto-immune dans la population vaccinée.

Conclusions du rapporteur

Le profil de sécurité de Gardasil 9 est très proche de celui du vaccin quadrivalent. Au cours de cette deuxième période de suivi, les effets indésirables graves les plus fréquemment notifiés sont les malaises et syncopes dans les minutes suivant l'injection du vaccin, et nécessitent de renforcer les messages d'information sur la surveillance nécessaire pendant les 15 minutes après l'administration du vaccin. Au vu de l'extension de la vaccination aux garçons depuis 2021 et de la campagne vaccinale dans les collèges à la rentrée scolaire 2023, nous proposons la poursuite de l'enquête nationale de pharmacovigilance, et la réalisation de nouvelles études pharmaco-épidémiologiques.

Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

- Les maladies auto-immunes. La question d'antécédents familiaux et/ou personnels a été posée mais les cas n'étaient pas assez informatifs pour y répondre.
- L'éventuelle spécificité de Gardasil et Gardasil 9 dans la survenue de maladie auto-immune par rapport à d'autres vaccins. Il ne semble pas y avoir de spécificité mais l'analyse du CRPV rapporteur portait uniquement sur ces deux vaccins.
- Les cas de sclérose en plaques. L'incidence de la sclérose en plaques est plus importante chez les filles que chez les garçons et bien qu'elles soient davantage vaccinées que les garçons, très peu de cas ont été déclarés et ont été analysés dans ces deux rapports. Il serait intéressant de mener un travail de pharmaco-épidémiologie à ce sujet.
- Les troubles menstruels. Les patientes vaccinées sont généralement jeunes et la date des premières règles n'était pas mentionnée dans les cas de pharmacovigilance. Pour ces cas, on peut faire l'hypothèse que les troubles déclarés sont liés à la mise en route du cycle. Cependant quelques cas sont survenus chez des femmes ayant des menstruations depuis plusieurs années.
- L'absence de cas d'effets indésirables chez des garçons dans le rapport Gardasil. En effet, la recommandation de vacciner les garçons étant récente, ils se sont donc majoritairement fait vacciner jusque-là avec Gardasil 9 et non Gardasil.
- Les malaises au moment de l'injection du vaccin. Selon un membre, ce vaccin pourrait être plus douloureux au point d'injection qu'un autre ce qui entrainerait davantage de malaises. L'autre hypothèse est une réaction psychogène à l'injection avec une aiguille. Ces malaises pouvant être parfois associés à des chutes, les personnes vaccinées doivent être surveillées pendant environ 15 minutes après la vaccination comme mentionné dans l'information produit.
- La couverture vaccinale faible en France, en particulier chez les garçons. Toutefois, à partir de la rentrée de septembre 2023, les collégiens (en classe de 5ème) pourront se faire vacciner dans le cadre de la campagne de vaccination après l'autorisation des titulaires de l'autorité parentale.
- Les cas de narcolepsie. Il y a peu de cas avec ce vaccin, notifiés pour la plupart avec le vaccin quadrivalent Gardasil. Pour Gardasil 9, un seul cas a été déclaré en 2023 et a été analysé parmi les cas marquants dans le dernier rapport de pharmacovigilance. A ce jour, le seul vaccin pour lequel une augmentation du risque de narcolepsie a été mise en évidence est le vaccin contre la grippe A(H1N1), Pandemrix®.
- L'importance de communiquer sur l'efficacité et la nécessité du vaccin puisque les données pharmaco-épidémiologiques, dont une méta-analyse sur le risque de maladies auto-immunes, indiquent qu'il n'y a pas de sur-risque suite à la vaccination.

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP sont favorables à la clôture de l'enquête nationale de pharmacovigilance sur Gardasil et à la poursuite de l'enquête nationale de pharmacovigilance sur Gardasil 9 en complément de la réalisation de nouvelles études pharmaco-épidémiologiques si nécessaire.

Références documentaires

Rapport du CRPV de Bordeaux