

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

Comité scientifique permanent de pharmaco-surveillance et bon usage – Formation restreinte expertise et bon usage Séance du 12 décembre 2023

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 | Retour d'information sur la politique de santé publique sur le mésusage | Pour information |
| 2.2 | Enquête nationale de pharmacovigilance relative à la spécialité FINTEPLA | Pour discussion |
| 2.3 | Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux anticorps monoclonaux indiqués dans le traitement des patients atteints du COVID-19 (XEVDY et EVUSHELD) | Pour discussion |
| 3. | Points divers | |

Participants

| Nom des participants | Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...) | Présent | Présent en visio- conférence | Excusé |
|-------------------------------------|---|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Membres | | | | |
| AUFFRET Marine | Membre CRPV (titulaire) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| BELLET Florelle | Membre CRPV (titulaire) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| BERDAI Driss | Membre expert | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| CHENAF Chouki | Membre CRPV (suppléant) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| DRICI Milou-Daniel | Membre CRPV (titulaire) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| FEDRIZZI Sophie | Membre CRPV (suppléante) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| GERARD Alexandre | Membre expert | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| GRAS-CHAMPEL Valérie | Membre CRPV (titulaire) et expert ponctuel | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| JANTZEM Hélène | Membre CRPV (suppléante) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| JONVILLE-BERA Annie-Pierre | Membre CRPV (titulaire) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| LAGARCE Laurence | Membre CRPV (titulaire) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| LAROCHE Marie-Laure | Membre CRPV (suppléante) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| LEBRUN-VIGNES Bénédicte | Membre CRPV (suppléante) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| LEPELLEY Marion | Membre CRPV (suppléante) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| PELE DEDIEU Gérard | Représentant d'association des usagers du système de santé | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| PELLEGRINO ARONICA Audrey | Représentante d'association des usagers du système de santé | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| PINEL Sylvine | Membre CRPV (titulaire) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| THOMAS Laure | Membre CRPV (titulaire) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| YELEHE Mélissa | Membre CRPV (suppléante) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| ZAMY Michèle | Membre expert | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Experts | | | | |
| BERTIN Blandine | Experte ponctuelle | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| MONTASTRUC François | Expert ponctuel | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ANSM | | | | |
| DIRECTION DE LA SURVEILLANCE | | | | |
| BENKEBIL Mehdi | Directeur | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| POROKHOV Béatrice | Conseillère | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| VIAL Thierry | Conseiller scientifique | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Pôle pilotage | | | | |
| JACQUOT Baptiste | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Pôle sécurisation | | | | |
| ALLUE Delphine | Référente | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| FERARD Claire | Cheffe de pôle / Modérateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| PAGE Annabelle | Référente | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| SACCAL-DIAB Dahlia | Référente | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| SANCTUSSY Dina | Référente | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

| Nom des participants | Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...) | Présent | Présent en visio-conférence | Excusé |
|---|---|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| Pôle gestion du signal | | | | |
| BIENVENU Jean-Baptiste | Evaluateur | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| MOLONEY Linda | Evaluatrice | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| DIRECTION DE LA COMMUNICATION ET DE L'INFORMATION | | | | |
| Pôle communication institutionnelle et information des publics | | | | |
| GOYET Anne-Claire | Cheffe de pôle | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| LEVACHE Gwenaëlle | Evaluatrice | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| STIRNWEISS Jeanne | Evaluatrice | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| DIRECTION MEDICALE MEDICAMENT 2 | | | | |
| DHANANI Alban | Directeur adjoint | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Pôle 1 : Neurologie, Psychiatrie | | | | |
| DEGUINES Catherine | Cheffe de pôle | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| DE KERVASDOUE Camille | Evaluatrice | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| DE PRENEUF Guillaume | Apprenti | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Pôle 4 : Maladies Infectieuses et émergentes | | | | |
| VITORES Aurélie | Evaluatrice | <input type="checkbox"/> | <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'une situation de conflit d'intérêts a été identifiée au regard des dossiers à l'ordre du jour. La personne concernée est sortie de la salle pour ce dossier.

Dossiers

Nom du dossier : Retour d'information sur la politique de santé publique sur le mésusage

Présentation du dossier

La direction de la surveillance a rappelé le contexte de la politique de santé de prévention du mésusage de l'ANSM mise en place depuis 2019, sa doctrine, ses trois axes (anticipation, pédagogie, communication) et a fait un point d'étape sur les actions mises en place par l'ANSM en 2022 et 2023 en termes d'anticipation et de pédagogie.

Des précédentes présentations sur ce sujet ont eu lieu lors du précédent mandat du CSP Surveillance et bon usage des médicaments :

<https://ansm.sante.fr/evenements/comite-securisation-de-lutilisation-des-medicaments-formation-restreinte-bon-usage-10>

<https://ansm.sante.fr/evenements/comite-securisation-de-lutilisation-des-medicaments-formation-restreinte-bon-usage-9>

<https://ansm.sante.fr/evenements/comite-securisation-de-lutilisation-des-medicaments-formation-restreinte-bon-usage-8>
<https://ansm.sante.fr/evenements/comite-securisation-de-lutilisation-des-medicaments-formation-restreinte-bon-usage-7>
<https://ansm.sante.fr/evenements/comite-securisation-de-lutilisation-des-medicaments-formation-restreinte-bon-usage-6>
<https://ansm.sante.fr/evenements/comite-securisation-de-lutilisation-des-medicaments-formation-restreinte-bon-usage>
<https://ansm.sante.fr/evenements/comite-securisation-de-lutilisation-des-medicaments-formation-restreinte-bon-usage-1>

La direction de la communication a fait un retour sur la concertation menée dans le cadre de la politique de santé publique avec les différentes instances de l'ANSM (composées de représentants d'associations de patients, de la société civile et des professionnels de santé) pour identifier les freins et les leviers au bon usage du médicament en général, mais également sur des thématiques particulières (pédiatrie, benzodiazépines, médicaments de la douleur et analogues de la GLP-1).

La direction de la communication a présenté la campagne grand public sur le bon usage des médicaments déployée par l'ANSM à l'été 2023.

L'ANSM a informé les membres du CSP de la poursuite de la concertation et de la co-construction des actions, notamment sur la prévention du mésusage par classes thérapeutiques et par populations particulières.

[Dossier thématique - La prévention du mésusage à l'ANSM - ANSM \(sante.fr\)](#)

<https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/bon-usage-du-medicament/la-prevention-du-mesusage-a-lansm>

Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

- l'interrogation sur l'existence d'une association potentielle entre la téléconsultation et l'augmentation de la prescription hors AMM de certaines classes thérapeutiques. A noter qu'à ce jour, il n'y a pas d'outil qui permet de différencier a posteriori les prescriptions réalisées dans le cadre d'une consultation en présentiel de celles octroyées dans un contexte de téléconsultation ;
- l'importance d'introduire de la pédagogie sur le mésusage et le bon usage des médicaments dès l'école.

Nom du dossier : Enquête nationale de pharmacovigilance relative à la spécialité FINTEPLA

| | |
|---|--------------|
| Laboratoire | UCB Pharma |
| Direction médicale médicament concernée | DMM2 |
| Expert | CRPV de Lyon |

Présentation du dossier

Introduction

Au travers de son action sérotoninergique, la fenfluramine a une activité antiépileptique et est commercialisée sous le nom de FINTEPLA dans les indications du syndrome de Dravet depuis le 18 décembre 2020 et du syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) depuis le 24 janvier 2023. Compte tenu de sa proximité structurelle avec les amphétaminiques et de l'historique de pharmacovigilance de cette molécule, il est prévisible qu'elle expose aux mêmes types d'effets indésirables, en particulier psychiatriques et cardiovasculaires, ainsi qu'à un risque de mésusage en particulier dans d'autres types

d'épilepsie ou comme anorexigène. L'objectif de cette enquête était de surveiller le profil de sécurité de la fenfluramine.

Méthode

Tous les cas d'effets indésirables, graves ou non, déclarés du 23/06/2021 au 30/06/2023, ont été fournis par le laboratoire et par l'ANSM à partir de l'extraction des cas saisis dans la BNPV. Les données d'exposition en France ont été fournies par le laboratoire. En complément, une revue des données issues des essais cliniques, de la littérature, du dernier rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR) N°4, et de la base de pharmacovigilance de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a été réalisée.

Résultats et Discussion du rapporteur

Au total, six cas français dont deux graves ont été rapportés durant la période couverte par ce rapport. La moyenne d'âge est de 13.3 ans (données disponibles pour 3 cas), le sexe ratio de 1 (données disponibles pour 4 cas). Les effets rapportés en lien avec les risques identifiés dans les PSUR ou le Plan de Gestion des Risques (PGR) sont l'anorexie [n=1], la fatigue [n=1], l'agressivité [n=1], 2 usages hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) (pour une indication non approuvée [n=1] et usage non conforme au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) sans autre précision [n=1]). Un cas d'erreur de surdosage (en lien avec une prescription en milligrammes et la mise à disposition de seringues en millilitres et un manque de communication à la délivrance), confirme la persistance d'erreurs médicamenteuses déjà identifiées dans les derniers PSUR. L'analyse des documents de réduction du risque ou du RCP permettrait de déterminer si les informations mises à disposition sont suffisantes pour palier la survenue de ce type d'erreur médicamenteuse. Les informations relatives aux caractéristiques anorexigènes de la fenfluramine ne permettent pas de quantifier l'impact de son utilisation sur la croissance des patients traités. En raison de cet effet anorexigène, le suivi des paramètres de croissance des enfants traités semble nécessaire et permettrait de s'assurer d'une meilleure analyse de ce risque. Deux cas inattendus de péricardites (en l'absence de donnée précise, un doublon est possible) ont été identifiés dans ce rapport et ce type d'affection possiblement associée à la fenfluramine constitue un signal de disproportionnalité faible dans la base de données Vigilyze. Bien que peu de données à ce jour soient en faveur de cette association, une attention particulière doit être portée à ce type d'effet. Aucun problème de sécurité majeur n'a été identifié quant aux risques de cardiopathies valvulaires ou d'idées/comportements suicidaires depuis la commercialisation et le risque d'Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP) a récemment été évalué par le PRAC comme un signal de sécurité et réfuté dans un premier temps à l'issue d'une analyse complète. L'historique de cette classe, le manque de données de sécurité à long terme et la possible gravité des risques potentiels ou identifiés avec la fenfluramine justifient de maintenir une surveillance rapprochée. Les données relatives aux effets psychiatriques identifiés dans le PSUR n°4, ont notamment justifié la mise à jour du RCP pour faire figurer l'effet « *agressivité* » en rubrique 4.8, dans la liste des effets indésirables pour le syndrome de Dravet et d'approfondir l'analyse des signaux d' « *agressivité* », « *irritabilité* » et « *comportement anormal* » pour le syndrome de Lennox-Gastaut. Aucune utilisation hors AMM comme anorexigène n'a été identifiée à ce jour, mais le suivi des utilisations et des résultats des essais cliniques sur la fenfluramine permettra d'obtenir davantage d'information sur ces situations d'usage dans le futur.

Conclusions du rapporteur

Qu'ils soient avérés ou potentiels, la gravité des risques identifiés dans le PGR, le peu de cas français recueillis actuellement, avec par ailleurs une documentation limitée (données laboratoire), et l'identification de nouveaux signaux pour les effets psychiatriques (agressivité, troubles du comportement, et irritabilité) ou d'un possible risque de péricardite justifient la poursuite de l'enquête nationale. Enfin la diminution de la fréquence des PSUR de 6 mois à 1 an et l'extension des indications au SLG sont également des arguments forts en faveur de la poursuite de cette enquête.

Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

- Le commentaire de l'ANSM dans le cadre de la procédure européenne d'évaluation du dernier PSUR de FINTEPLA concernant
 - o la nécessité de réduire le risque d'erreur médicamenteuse (en lien avec la pipette présente dans le conditionnement qui est graduée en millilitres)
 - o la surveillance des cas de retard de croissance
 - o le soutien de la proposition d'ajout de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) dans la rubrique 4.8 des effets indésirables comme proposé par le rapporteur du PRAC suite à la survenue d'un cas post marketing rapportant une HTAP ;
- Les erreurs médicamenteuses. Le laboratoire a développé une réglette de conversion millilitres/milligrammes. En France, les prescripteurs prescrivent en milligrammes alors que les autres pays européens favorisent la prescription en millilitres et d'une façon générale la graduation des dispositifs d'administration est exprimée en millilitres;
- Les deux cas de péricardite (possible doublon). Plusieurs membres estiment qu'il s'agit d'un signal important. La plausibilité biologique et le mécanisme de survenue de péricardites avec la fenfluramine restent à identifier en prenant en compte le fait que de nombreux cas de péricardites récidivent. Il est nécessaire de trouver comment ce produit pourrait provoquer des péricardites, avec quel mécanisme d'action.
- Le registre ECHO mis en place à la demande de l'ANSM, spécifique à la France, permettant un encadrement supplémentaire de la prescription de FINTEPLA afin de s'assurer de la réalisation des échocardiographies initiales et de suivi. Le CRPV rapporteur n'a pas accès à ce registre dans le cadre de l'enquête. Le titulaire d'AMM envoie chaque trimestre à l'ANSM un bilan des examens réalisés. L'ANSM a demandé à ce que le titulaire d'AMM incite les prescripteurs retrouvant des résultats anormaux suite à l'échocardiographie à déclarer ces cas aux CRPV ;
- La place de la fenfluramine en association par rapport aux autres traitements disponibles dans l'indication du syndrome de Dravet, chez les patients avec de nombreuses crises et souvent pharmaco-résistantes. Les essais cliniques ont montré une amélioration importante de la fréquence des crises, confirmée par les neurologues et les associations de patients (une autorisation d'accès précoce avait été accordée par l'ANSM). Par ailleurs, FINTEPLA est utilisé en association avec d'autres antiépileptiques. Dans le dossier d'AMM, le pourcentage de réduction du nombre de crises chez des patients atteints du syndrome de Dravet était de 10 % avec le placebo contre 33 % avec FINTEPLA à 0,2 mg/kg et à 62 % avec FINTEPLA à 0,7mg. Ces différents éléments justifiaient donc de s'intéresser à ce produit dans cette indication tout en mettant en place un dispositif de surveillance renforcée. https://www.ema.europa.eu/fr/documents/overview/fintepla-epar-medicine-overview_fr.pdf ;
- Le manque d'information dans les cas laboratoire : l'ANSM a informé d'un travail initié au niveau européen pour améliorer l'informativité des déclarations individuelles de pharmacovigilance (ICSRs)
- Les éventuels retards de croissance. Un membre demande à réfléchir sur les référentiels pour mesurer les éventuels retards de croissance des enfants afin que les professionnels puissent correctement évaluer ce risque ;
- Les guides remis aux soignants, aux patients ou aux aidants. Un membre souhaite qu'une méthodologie adaptée soit trouvée pour évaluer la pertinence des informations fournies dans ceux-ci ;
- Le Programme d'accès contrôlé (PAC). Un membre souligne la rigueur des outils mis en place pour aider au mieux les prescripteurs. Il s'interroge sur la pertinence de les utiliser pour un certain nombre de principes actifs que l'ANSM a pu repérer comme posant des problèmes, notamment dans leur prescription hors AMM. Le PAC fait partie des mesures de réduction du risque pouvant être mises en place au niveau national ou européen. Ce PAC doit être réservé à des substances pour lesquelles des risques d'usage hors AMM et d'effets indésirables graves existent, car c'est une mesure très contraignante ;
- Un éventuel phénomène de tolérance avec besoin d'augmenter les doses de FINTEPLA. Selon les recommandations, le schéma d'instauration doit suivre une augmentation progressive des doses en début du traitement, mais les données de pharmacovigilance ne permettent pas d'évaluer un phénomène de tolérance.

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP sont favorables à la poursuite de l'enquête nationale de pharmacovigilance.

Références documentaires

Rapport du CRPV de Lyon

Nom du dossier : Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux anticorps monoclonaux indiqués dans le traitement des patients atteints du COVID-19 (XEVUDY et EVUSHELD)

| | |
|---|---------------------------------|
| Laboratoires | GlaxoSmithKline et Astra-Zeneca |
| Direction médicale médicament concernée | DMM2 |
| Expert | CRPV de Toulouse |

Présentation du rapport XEVUDY (sotrovimab)

Introduction

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

Méthode

Les cas déclarés au réseau des CRPV en France et à la firme entre 01/07/2022 et le 30/06/2023 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 retrouvé 10 cas déclarés aux CRPV ou à la firme, avec 5 cas « graves » et 5 cas « non graves ». Aucun cas n'a eu une évolution fatale. Le suivi de pharmacovigilance a permis de confirmer le profil de risque déjà décrit pour le sotrovimab en Accès Précoce (AP) post-AMM et lors du rapport numéro 1, en particulier les réactions à la perfusion avec éruptions cutanées. 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 nouveau signal potentiel. En considérant la très faible utilisation sur la dernière année, le CRPV rapporteur propose d'arrêter l'enquête nationale de pharmacovigilance. En considérant l'incertitude des données d'efficacité sur les variants actuellement majoritaires (décembre 2023), la place de ce médicament reste à déterminer.

Présentation du rapport EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab)

Introduction

Dans le cadre de l'AMM du tixagévimab/cilgavimab pour le traitement en prophylaxie pré-exposition du COVID-19 et pour le traitement « curatif » des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg) atteints du COVID-19, le CRPV de Toulouse a réalisé le suivi des effets indésirables.

Méthode

Les cas déclarés au réseau des CRPV en France et à la firme entre 24/11/2022 et le 30/06/2023 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 retrouvé 28 cas déclarés aux CRPV ou à la firme, avec 15 cas « graves » et 13 cas « non graves ». Un seul cas de décès a été rapporté et est imputable au COVID19 (inefficacité médicamenteuse). Le suivi de pharmacovigilance a permis de confirmer le profil de risque déjà décrit pour l'anticorps dans les essais cliniques, en particulier les réactions à la perfusion avec éruptions cutanées. Il n'a pas remis en cause le signal cardiovasculaire retrouvé dans les essais cliniques. 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).

Conclusions du rapporteur

Le suivi de pharmacovigilance a permis de confirmer le profil de risque déjà décrit pour le tixagévimab/cilgavimab. Il n'a pas pu mettre en évidence de nouveaux signaux potentiels. Il est proposé de clore l'enquête nationale de pharmacovigilance.

Discussion en CSP pour les deux rapports (XEVUDY et EVUSHELD)

Les discussions sur la spécialité EVUSHELD ont porté sur :

- Son utilisation qui avait fortement diminué depuis fin 2022- janvier 2023 et qui s'est arrêtée en mai 2023 avec le dernier patient inclus dans l'AP en curatif. En effet, le médicament tixagévimab/cilgavimab ne fait plus partie des recommandations dans la prise en charge du COVID-19 que ce soit en curatif ou en prophylaxie pré-exposition du fait de sa perte d'activité neutralisante contre les variants circulants et de l'absence de preuve de son efficacité clinique dans ce contexte. Le laboratoire a d'ailleurs informé l'ANSM qu'il ne commercialiserait plus ce produit. De plus, les stocks de tixagévimab/cilgavimab sont arrivés à péremption et n'ont pas été renouvelés ;
- La stratégie d'élaboration des recommandations des traitements contre le COVID-19 et son pilotage. Un membre a en effet souhaité évoquer ce sujet en lien avec l'évolution perpétuelle des variants, notamment OMICRON, pouvant développer des résistances aux anticorps monoclonaux. A cet égard, il est noté que la HAS établit, en lien avec l'Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales - Maladies infectieuses émergentes (ANRS-MIE), des réponses rapides dans le cadre du traitement du COVID-19 ;
- La différence de type d'atteintes déclarées entre les cas de la BNPV et ceux du laboratoire. Compte-tenu du peu de cas d'effets indésirables rapportés, il apparaît compliqué de tirer des conclusions de cette observation.

Les discussions sur la spécialité XEVUDY ont porté sur :

- L'utilisation très limitée du sotrovimab. Les dernières données d'activité montrent une perte d'activité neutralisante du sotrovimab importante contre BA2.86 donc ce produit ne devrait plus être utilisé ;
- Le cas de cytolysse hépatique avec le sotrovimab. Il n'y avait pas de surdosage connu en paracétamol dans ce cas.

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP sont favorables à l'exclusion des spécialités XEVUDY et EVUSHELD de l'enquête nationale de pharmacovigilance relative aux anticorps monoclonaux indiqués dans le traitement des patients atteints du COVID-19.

L'ANSM a informé les membres du CSP que cette enquête resterait cependant ouverte, probablement encore pour XEVUDY au regard de la niche de traitement encore existante, et afin de pouvoir intégrer de nouveaux anticorps monoclonaux actifs sur les variants circulants le cas échéant.

Note post CSP : Le 22/12/2023, La Haute Autorité de Santé (HAS) a mis à jour sur son site la fiche de réponses rapides dans le cadre du COVID 19 afin d'accompagner les professionnels de santé dans la continuité du traitement contre le COVID. Depuis cette mise à jour, le sotrovimab ne fait plus partie des options thérapeutiques : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3447571/fr/traitement-de-la-covid-19. L'ANSM a donc décidé d'exclure la spécialité XEVUDY en plus de la spécialité EVUSHELD de l'enquête nationale de pharmacovigilance relative aux anticorps monoclonaux indiqués dans le traitement des patients atteints du COVID-19.

Références documentaires

Rapport du CRPV de Toulouse

Point divers

Pas de point divers.