

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

Comité scientifique permanent de surveillance et pharmacovigilance – Formation restreinte expertise Séance du 30 avril 2024

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 de la spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab)	Pour discussion
2.2	Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins utilisés contre le virus de la mpox	Pour discussion
2.3	Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux médicaments antiviraux utilisés dans le traitement des patients infectés par le virus de la mpox	Pour discussion
3.	Point 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BELLET Florelle	Membre CRPV (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DRICI Milou-Daniel	Membre CRPV (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GRAS-CHAMPEL Valérie	Membre CRPV (titulaire) et expert ponctuel	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JANTZEM Hélène	Membre CRPV (suppléante)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LEBRUN-VIGNES Bénédicte	Membre CRPV (suppléante)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEPELLEY Marion	Membre CRPV (suppléante)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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	Représentant 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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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				
FRESSE Audrey	Experte ponctuelle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SASSIER Marion	Experte ponctuelle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MAHE Julien	Expert ponctuel	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM				
REPRESENTANTS AUX COMITES EUROPEENS				
GAULT Nathalie	Représentante PRAC	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE				
BENKEBIL Mehdi	Directeur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VIAL Thierry	Conseiller scientifique	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle pilotage				
JACQUOT Baptiste	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VERDNAN JOSEPH Caroline	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle sécurisation				
FERARD Claire	Cheffe de pôle / Modérateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PAGE Annabelle	Référente	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TONNAY Véronique	Référente	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Présent en visio-conférence	Excusé
MABANZA Julien	Apprenti	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle gestion du signal				
BIDAULT Irène	Evaluatrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BIENVENUE Jean-Baptiste	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIERRON Evelyne	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cellule reproduction, grossesse et allaitement				
VITTAZ Emilie	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NOYEZ Etienne	Stagiaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENT 1				
Pôle 1 : Oncologie solide				
BRUNEL Liora	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BACHA Sabrina	Stagiaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENT 2				
Pôle 4 : Maladies Infectieuses et émergentes				
CROMMELYNCK Samuel	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EL-YAHMIDI Safae	Stagiaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VITORES Aurélie	Evaluateur	<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'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
2.1	PELE DEDIEU Gérard	Responsabilité dans une structure financée par le laboratoire Merck Sharp & Dohme (≤ 10000 euros sur les 5 dernières années)	1	2019	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

Dossier

Nom du dossier : Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab)

Laboratoire	Merck Sharp & Dohme
Direction médicale médicament concernée	DMM1
Expert	CRPV de Caen

Présentation du dossier

Introduction

Suite à l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en septembre 2015, l'ANSM a ouvert une enquête nationale de pharmacovigilance sur le profil global de sécurité du pembrolizumab dans la continuité de la surveillance établie dans le cadre de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU).

Du fait du nombre important de notifications et de l'extension des indications, il a été décidé de réaliser un suivi annuel des notifications d'effets indésirables issues de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) et du laboratoire.

Ce 8^e rapport d'expertise rapporte des données collectées par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV), le titulaire d'AMM, et issues de la bibliographie du pembrolizumab. L'objectif est de décrire les caractéristiques des effets indésirables identifiés en se focalisant sur les cas graves et d'intérêt rapportés dans les précédents rapports et d'identifier de nouveaux signaux de pharmacovigilance.

Méthode

Tous les cas d'intérêt déclarés aux CRPV et saisis dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) sur la période du 1^{er} octobre 2022 au 30 septembre 2023 pour lesquels le pembrolizumab était imputé comme « suspect » ou « interaction » ont été analysés. En complément, une détection automatisée de signaux de disproportionnalité (DAS) a été effectuée à partir des données de la BNPV. Le laboratoire a fourni un récapitulatif des cas survenus en France sous forme de line-listing sur la même période ainsi qu'une copie des fiches du Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales (CIOMS), le dernier rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR), le Plan de Gestion des Risques (PGR) et les données de vente en France. Une revue de la littérature a également été réalisée sur la période de l'étude pour les effets indésirables d'intérêt.

Résultats et discussion du rapporteur

L'exposition au pembrolizumab est en augmentation en lien avec l'extension des indications. Au total 829 cas graves correspondant à 1301 effets indésirables impliquant le pembrolizumab ont été rapportés dans la BNPV sur la période, dont 38 décès.

Il n'y a pas eu de nouveau signal confirmé sur la période. Parmi les nouveaux signaux potentiels, figurent les risques de cardiomyopathie de Tako-Tsubo et d'effets indésirables immunomédiés (hypothyroïdie, colite) chez les nouveaux nés exposés *in utero* au pembrolizumab.

Concernant le risque d'hyperprogression, l'enquête de pharmacovigilance ne pourra probablement pas apporter de réponse car il y a très peu de cas déclarés et il n'existe pas de définition précise permettant de caractériser les cas.

Les nouveaux cas présentés sur la période renforcent certains signaux déjà identifiés comme le risque de microangiopathie thrombotique, de lupus et de fasciite à éosinophiles. Certains seront à réévaluer au vu des autres étiologies ou facteurs de risque présents dans les cas rapportés, c'est le cas pour le

risque de nécrose digitale, de thrombose de la veine centrale de la rétine et de kératite/kératoconjonctivite.

Certains signaux précédemment identifiés restent sous surveillance par manque de données en particulier le risque de vascularite leucocytoclasique, sclérodermie, acidose tubulaire rénale, tuberculose/ réactivation de tuberculose, ou par la présence de facteurs de risque dans les cas décrits notamment pour les cas d'insuffisance cardiaque et événements thromboemboliques artériels.

Conclusions du rapporteur

Au vu de l'ensemble des données présentées dans ce rapport d'expertise, une poursuite du suivi national paraît justifiée afin de documenter et caractériser au mieux ces effets indésirables d'origine immunologique en se focalisant sur les effets indésirables d'intérêt issus en particulier des cas marquants.

Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

- Les actions menées par l'ANSM. Le dernier rapport actualisé européen de pharmacovigilance a été commenté par l'ANSM pour demander une revue des effets immunomédiés chez les nouveau-nés exposés au pembrolizumab *in utero* (hypothyroïdie, entérocolite...) dans le prochain rapport périodique de sécurité (PSUR), et discuter, le cas échéant d'une mise à jour de l'information produit afin de fournir des informations sur la conduite à tenir aux praticiens. Cette demande a été acceptée au niveau européen et le laboratoire devra évaluer ces cas lors du prochain PSUR ;
- Concernant le risque d'hypothyroïdie congénitale, un membre interroge sur la réversibilité de cet effet. Les données issues des cas de pharmacovigilance ne permettent pas de répondre à cette question. Ce sujet est noté comme important car aurait un impact possible sur les recommandations concernant l'utilisation du pembrolizumab chez la femme enceinte ;
- Avec l'extension d'indication de l'AMM du pembrolizumab dans le cancer du sein, il est attendu que le nombre de femmes en âge de procréer exposées à ce médicament augmente et donc possiblement le nombre de femmes enceintes exposées. Un membre interroge sur le suivi des enfants à naître. Un registre de suivi à long terme de ces enfants pourrait être mis en place par le laboratoire mais peu de femmes enceintes devraient être exposées compte-tenu de la pathologie et les effets indésirables immunomédiés surviennent en général à court terme après la naissance ;
- Le risque de syndrome de Tako-Tsubo (cardiomyopathie de stress ou « syndrome du cœur brisé »). Un membre s'est interrogé sur la réintroduction du pembrolizumab après la survenue d'un syndrome de Tako-Tsubo sachant que dans certains cas, il y a peu d'alternatives, Dans la littérature, il y a eu des cas de réintroduction avec quelques cas de réintroduction positive, c'est-à-dire avec la récurrence de l'effet. Cependant, il existe aussi des cas de réintroduction négative. D'autre part, plusieurs membres ont souligné le fait que les cas de syndrome de Tako-Tsubo aient été rapportés en majorité chez des hommes constitue une atypie potentiellement évocatrice du rôle du médicament, ce syndrome touchant habituellement très majoritairement les femmes. A ce jour, il n'y a pas de recommandations particulières dans la littérature, notamment en termes de prémédication (compte tenu d'un mécanisme potentiel qui pourrait impliquer une augmentation des catécholamines). Le CRPV de Caen va donc réaliser un travail d'analyse descriptive des cas de syndrome de Tako-Tsubo issus de la BNPV survenus avec les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire pour mieux caractériser ce signal potentiel et évaluer s'il s'agit d'un effet de classe. Cette analyse pourra être transmise au niveau européen soit dans le cadre d'une procédure PSUR soit dans le cadre d'une procédure de signal en fonction des conclusions ;
- Le risque de lupus érythémateux. L'ANSM avait déjà fait remonter ce signal potentiel au niveau européen au travers d'un précédent rapport actualisé européen de pharmacovigilance. Cependant, ce signal potentiel n'a pas été confirmé au niveau européen et il n'y a pas de nouveau élément sur la période pour relancer une discussion avec les autres Etats membres ;
- Les vascularites leucocytoclasiques. Les vascularites cutanées sont bien mentionnées dans la rubrique « effets indésirables » du RCP. Ces atteintes restent sous surveillance.

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP confirment les conclusions du CRPV rapporteur sur les nouveaux signaux identifiés dans le rapport (syndrome de Tako-Tsubo, risque d'effets indésirables immunomédiés chez les nouveau-nés exposés *in utero*) et sont favorables à la poursuite de ce suivi national de pharmacovigilance avec une analyse complémentaire des cas de syndrome de Tako-Tsubo sans attendre le prochain rapport d'enquête.

Références documentaires

Rapport du CRPV de Caen

Nom du dossier : Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins utilisés contre le virus de la mpox

Laboratoire	Bavarian Nordisk
Direction médicale médicament concernée	DMM2
Expert	CRPV de Nancy

Présentation du dossier

Introduction

Suite à la survenue d'une émergence d'infection par la mpox en France en mai 2022, une campagne de vaccination nationale des patients exposés au virus de la mpox ou à risque d'exposition a été mise en place avec les vaccins IMVANEX et JYNNEOS.

Ces vaccins faisant l'objet d'une AMM centralisée européenne sous circonstances exceptionnelles et n'étant pas utilisés en France avant cette date, une surveillance renforcée des vaccins contre le virus de la mpox a été mise en place afin de suivre les effets indésirables rapportés après vaccination par l'un de ces deux vaccins et mettre en évidence d'éventuels faits nouveaux de sécurité si nécessaire.

Méthode

Les données de la base nationale de pharmacovigilance entre le 01/01/2023 et le 31/12/2023 ainsi que les données du laboratoire ont été collectées. Tous les cas d'effets indésirables ont été inclus dans l'analyse, y compris les cas d'erreurs médicamenteuses sans effet indésirable associé.

Une revue de la littérature et une requête dans la base mondiale de pharmacovigilance (VigiBase) ont été effectuées pour les événements sous surveillance et/ou signaux de sécurité potentiels.

Résultats et discussion du rapporteur

Sur la période du 01/01/2023 au 31/12/2023, 97 cas d'effets indésirables ont été rapportés en France dont 73 cas graves (75,3%). Il s'agissait dans la majorité des cas d'hommes (68,0%) autour de la quarantaine. Les effets indésirables rapportés étaient majoritairement des cas d'infection par la mpox rapportés par le laboratoire à partir de la littérature scientifique. A noter qu'aucun cas d'effet indésirable n'a été rapporté dans une population à risque (<18 ans, femme enceinte ou allaitante). Aucun nouvel événement n'a été mis sous surveillance en 2023.

Concernant les échecs vaccinaux / infections par la mpox (82 cas), 69 cas étaient considérés comme graves (médicalement significatifs) bien que chacun des cas fassent bien état d'une absence d'infection sévère. De plus, seuls les 13 cas non graves étaient des échecs vaccinaux confirmés, tandis que pour les cas graves la situation d'échec vaccinal ne pouvait pas être déterminée sur la base des informations fournies. Plusieurs cas d'infections par la mpox sont rapportés dans la littérature scientifique mondiale mais seuls 2 cas cliniques rapportent des cas avérés d'échecs vaccinaux.

Conclusions du rapporteur

Sur la période étudiée, le profil des effets indésirables rapportés par les CRPV est globalement similaire au profil des effets indésirables attendus. Les cas issus du laboratoire concernent quant à eux majoritairement des infections par le mpox mais avec très peu d'échecs vaccinaux avérés. Aucun nouvel évènement n'a été mis sous surveillance. Proposition de poursuivre le suivi, malgré l'absence de nouveaux signaux de sécurité, devant la recrudescence de cas de mpox en République Démocratique du Congo, avec probable recrudescence de cas dans le monde, et le manque de recul de l'efficacité à long terme et de la sécurité d'emploi des vaccins.

Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

- La qualité des cas rapportés par le laboratoire. Un manque d'informativité des cas est observé notamment sur les informations relatives au sexe et à l'âge des patients ainsi que sur le délai de survenue et l'évolution de l'effet ;
- Un aspect méthodologique. L'analyse aurait pu être scindée entre les cas issus de la notification spontanée et ceux issus de la veille bibliographique et de la veille des réseaux sociaux effectuées par le laboratoire ;
- L'origine des cas transmis par le laboratoire. Le laboratoire a très peu de cas issus de la notification spontanée, les patients et professionnels de santé ont majoritairement effectué une déclaration d'effet indésirable auprès de leur centre régional de PV. Les cas remontés par les laboratoires sont majoritairement des cas peu documentés issus de la littérature et des réseaux sociaux ;
- L'efficacité du vaccin. Il y a très peu de cas d'inefficacité remontés en pharmacovigilance en France. L'AMM est récente donc l'efficacité à long terme n'est pas connue. Dans les essais cliniques, l'efficacité était de 73%. Des études d'efficacité à long terme au niveau européen sont en cours. En fonction des résultats de celles-ci, une nouvelle injection pourrait être recommandée en cas de réémergence de mpox. C'est ce qui est actuellement recommandé par la Food and Drug Administration ;
- Le nombre de personnes étrangères vaccinées en 2023. Ces données ont été publiées par la Direction Générale de la Santé ;
- Le cas de myéloméningoradiculite à Virus varicelle-zona rapporté sachant que les encéphalites post-vaccinales sont mentionnées comme risque important potentiel dans le plan de gestion de risque européen du fait du risque identifié pour les vaccins contre la variole de 1^{ère} et de 2^{ème} génération.

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP suivent les conclusions du CRPV rapporteur sur l'absence de nouveau signal dans le rapport, et sont favorables à la poursuite de l'enquête nationale de pharmacovigilance

Références documentaires

Rapport du CRPV de Nancy

Nom du dossier : Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux médicaments antiviraux utilisés dans le traitement des patients infectés par le virus de la mpox

Laboratoire	SIGA
Direction médicale médicament concernée	DMM2
Expert	CRPV de Poitiers

Présentation du dossier

Introduction

La mpox est une maladie causée par une infection par le virus Monkeypox (MPXV), un orthopoxvirus du même genre que le virus responsable de la variole. Le MPXV habituellement endémique dans certaines régions d'Afrique, est à l'origine d'une épidémie mondiale depuis mai 2022 (clade IIb). Dans ces circonstances exceptionnelles, l'Agence Européenne du Médicament a autorisé la mise sur le marché du TECOVIRIMAT SIGA dans le traitement de la mpox. Il s'agit d'un antiviral utilisé depuis 2018 aux Etats-Unis pour traiter la variole. En France, le TECOVIRIMAT SIGA est réservé en première intention pour les formes graves de la maladie. Compte-tenu des données de sécurité limitées chez l'Homme (la sécurité du TECOVIRIMAT SIGA a été évaluée chez des volontaires sains ayant reçu l'antiviral durant 14 jours), un dispositif de surveillance renforcée des effets indésirables a été mis en place par l'ANSM à partir du 31 mai 2022. Ce suivi de pharmacovigilance a pour objectif de surveiller le profil de sécurité d'emploi du TECOVIRIMAT SIGA.

Méthode

L'ensemble des cas déclarés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et au laboratoire entre le 31/05/2022 et le 31/12/2023 pour lesquels le TECOVIRIMAT SIGA était codé « suspect » ou « interaction » ont été analysés. L'enquête a été complétée par une analyse des PSUR, de la littérature et des données de la base mondiale de pharmacovigilance.

Résultats et discussion du rapporteur

Sur la période, 3 cas d'effet indésirable ont été notifiés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance et la firme a enregistré 1 cas d'interaction publié. Les effets indésirables sont 2 cas d'effet hématologique dont 1 grave (neutropénie et thrombopénie) et 1 non grave (neutropénie), et 1 cas d'effet digestif non grave (rectorragie). Ces effets indésirables ne sont pas listés, mais pour chacun de ces cas, le rôle du TECOVIRIMAT SIGA est douteux. L'interaction est une diminution de la concentration du tacrolimus chez un greffé, secondaire à une interaction pharmacocinétique, potentiellement expliquée par l'induction du CYP3A4 médiée par le TECOVIRIMAT SIGA. Cette interaction est listée. Les effets indésirables retrouvés dans la littérature sont généralement non graves et attendus à savoir des céphalées, des élévations d'enzymes hépatiques et des troubles gastro-intestinaux. Toutefois, il existe dans la littérature une émergence de cas de résistance/inefficacité au TECOVIRIMAT SIGA, notamment chez les immunodéprimés. La requête dans VigiBase n'a pas été contributive pour la mise en évidence d'éventuels signaux de pharmacovigilance.

Conclusions du rapporteur

Cette première enquête de pharmacovigilance avait pour objectif de surveiller l'ensemble du profil de sécurité du TECOVIRIMAT SIGA dans ce contexte d'épidémie de la mpox ayant débutée en mai 2022. Au cours de cette période, un peu plus de 5000 malades ont été recensés en France. Les 4 cas analysés dans ce rapport n'apportent aucun nouvel élément. Le profil de sécurité du TECOVIRIMAT SIGA semble favorable et dominé par la survenue d'effets indésirables non graves. Les données internationales indiquent que les cas d'inefficacité/résistance, notamment dans la population immunodéprimée, sont à surveiller dans l'attente des résultats des essais cliniques.

Il est proposé de maintenir l'enquête de pharmacovigilance ouverte en adaptant la périodicité du prochain rapport.

Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

- Le schéma vaccinal des personnes ayant présenté un cas d'effet indésirable et notamment si les personnes VIH+ avaient reçu un schéma vaccinal correspondant aux recommandations actuelles. Ces informations ne sont pas disponibles dans les cas de pharmacovigilance ;
- La précision des informations dans le RCP concernant les conditions d'administration du médicament. Dans la rubrique 4.2 du RCP, il est mentionné « Les gélules de técovirimat doivent être prises dans les 30 minutes suivant un repas à teneur modérée ou élevée en lipides ». Or, il n'est actuellement pas explicité aux patients dans la notice à quoi correspond un repas à teneur modérée ou élevée en lipides. Dans la rubrique 5.2 du RCP, il est cependant précisé qu'un repas modérément calorique et à teneur modérée en lipides équivaut environ à 600 calories et 25g de lipides. Cette information pourrait donc être précisée dans la notice pour mieux informer les patients sur la composition recommandée des repas lors de la prise de técovirimat, au regard des cas d'inefficacité publiés dans la littérature faisant état d'une malabsorption du médicament chez certains patients ;
- Les essais cliniques et études en cours. Des essais de phase 2 et 3 sont en cours ainsi que des essais observationnels de phase 4 dans le cadre de programme d'accès d'urgence pour faire face à la situation épidémique. Une étude est actuellement en cours en République Démocratique du Congo et doit s'achever fin 2024, avec possibilité d'inclure des enfants et des personnes immunodéprimées, pour répondre à la question d'un membre.

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP suivent les conclusions du CRPV rapporteur sur l'absence de nouveau signal, sur la surveillance des cas d'inefficacité/résistance au técovirimat, notamment dans la population immunodéprimée dans l'attente des résultats des essais cliniques, et sont favorables à la poursuite de l'enquête nationale de pharmacovigilance.

Références documentaires

Rapport du CRPV de Poitiers

Points divers

Un membre a questionné l'ANSM afin de connaître le dispositif de surveillance mis en place pendant les jeux olympiques et paralympiques de Paris cet été. Concernant le sujet sur la mpox, bien que les données évaluées dans le cadre des enquêtes sur le traitement et les vaccins soient rassurantes et auraient permis de les clore, l'ANSM maintient la surveillance en demandant aux deux CRPV rapporteurs de poursuivre l'enquête en cours. Cette proposition a largement fait consensus aujourd'hui au sein des membres de ce comité. Au sujet des autres médicaments, les CRPV continueront de faire remonter les cas marquants de pharmacovigilance durant cette période. Le cas échéant, l'ANSM sera amenée à mettre en place des mesures adaptées à la nature du risque. Les CRPV et l'ANSM restent bien entendu mobilisés.