

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

Comité scientifique permanent de surveillance et pharmacovigilance – Formation restreinte expertise Séance du 17 septembre 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	Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins quadrivalents antigrippaux utilisés pendant la campagne vaccinale grippale 2023 – 2024	Pour discussion
2.2	Suivis nationaux de pharmacovigilance des spécialités ROTARIX et ROTATEQ	Pour discussion
2.3	Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux spécialités à base de dupilumab	Pour discussion
2.4	Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux spécialités à base d'ivacaftor	Pour discussion
2.5	Enquête nationale de pharmacovigilance concernant le risque d'hypertension artérielle pulmonaire sous benfluorex	Pour discussion
3.	Point divers	

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Présent en visio- conféren ce	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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BERDAI Driss	Membre expert	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 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)	<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) et experte ponctuelle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PINEL Sylvine	Membre CRPV (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
THOMAS Laure	Membre CRPV (titulaire)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Experts				
BERGERON Sandrine	Experte ponctuelle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GAUTIER Sophie	Experte ponctuelle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GOURIER Greta	Experte ponctuelle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LILLO Agnès	Experte ponctuelle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MORAGNY Julien	Expert ponctuel	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM				
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE				
BENKEBIL Mehdi	Directeur	<input checked="" 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"/>
FAIDI Souad	Chargée de mission	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle pilotage				

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Présent en visio- conférence	Excusé
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 / Modératrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PAGE Annabelle	Référente	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SANCTUSSY Dina	Référente	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENT 1				
Pôle 5 : Endocrinologie, gynécolog-obstétrique, urologie, pneumologie, orl, allergologie				
BURRUS Benjamin	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TARDIEU Marie	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENT 2				
Pôle 3 : Maladies Infectieuses et émergentes				
CAMHAJI Nicolas	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle 4 : Maladies Infectieuses et émergentes				
CROMMELYNCK Samuel	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JOUANS Claire	Stagiaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION DE LA COMMUNICATION ET DE L'INFORMATION				
Pôle digital, média et veille				
EVOLA Alessandro	Chef de pôle	<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 et 2.3	POROKHOV Béatrice	Proches parents ayant des activités ou des intérêts financiers avec le laboratoire SANOFI	2	01/10/1999 à aujourd'hui	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
2.1 et 2.3	DRICI Milou-Daniel	Membre d'un comité de surveillance et de suivi des données d'un essai clinique pour SANOFI	1	01/07/2015 - 30/09/2019	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

Dossier

Nom du dossier : Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins quadrivalents antigrippaux utilisés pendant la campagne vaccinale grippale 2023 – 2024

Laboratoire	Viartis, Sanofi Pasteur et Glaxosmithkline
Direction médicale médicament concernée	DMM2
Expert	CRPV d'Amiens

Présentation du dossier

Introduction

Avec l'arrivée sur le marché de formes quadrivalentes du vaccin antigrippal pour la campagne vaccinale 2018-2019 ainsi que des spécialités hautement dosées en 2020, un suivi de la sécurité de ces médicaments a été engagé et poursuivi sur la période 2023-2024.

Méthode

L'ensemble des cas de pharmacovigilance, issus de la BNPV et des laboratoires exploitants, signalés entre le 1er juin 2023 et le 31 mai 2024 ont été analysés pour les spécialités INFLUVAC TETRA, VAXIGRIPTETRA, FLUARIX TETRA et EFLUELDA, aucun cas n'a été notifié pour la spécialité FLUZONE. Ont également été analysés les rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) correspondant à cette période. La veille bibliographique a utilisé les termes « quadrivalent influenza vaccine ». Les co-administrations de vaccins antigrippaux et contre le COVID-19 ont également été analysées.

Résultats et discussion du rapporteur

L'analyse des 535 cas (1209 effets indésirables), principalement non-graves (75,0%), n'a pas montré d'évolution vis-à-vis du profil de sécurité attendu des vaccins antigrippaux qui reste similaire à celui des enquêtes précédentes.

Le taux de notification reste plus élevé pour la spécialité haut-dosage EFLUELDA. De manière attendue, les réactions de type immunisation, générales ou au point d'injection, semblent plus fréquentes qu'avec les vaccins normodosés sans que le profil global soit différent des autres vaccins antigrippaux. La co-administration des vaccins antigrippaux et contre le COVID-19 n'est pas associée à un signal particulier. Ce suivi ne met pas en évidence de signal de pharmacovigilance spécifique aux vaccins antigrippaux quadrivalents. Néanmoins, deux signaux potentiels de pharmacovigilance (retrouvés également avec d'autres vaccins) sont identifiés de force faible et risque modéré pour les deux :

- Les atteintes inflammatoires cardiaques (myocardites, péricardites, myopéricardites), effets rares mais pouvant être graves ;
- Les atteintes inflammatoires de l'épaule du bras vacciné.

Conclusions du rapporteur

Le profil général de sécurité des vaccins quadrivalents est similaire sur les six dernières années et n'a pas évolué durant la campagne 2023-2024. Avec la spécialité à haut dosage EFLUEDLA, le profil d'effet indésirable est similaire avec un taux de notification plus élevé ; deux signaux sont à surveiller.

Propositions du CRPV :

- Arrêt du suivi général des vaccins normodosés chez l'adulte ;
- Arrêt du suivi de la spécialité hautement dosée devant son retrait du marché pour des raisons commerciales ;

- Poursuite du suivi spécifique en pédiatrie suite aux recommandations HAS de février 2023 (Collège de la HAS 2023) en particulier concernant l'utilisation du vaccin nasal vivant atténué ;
- Poursuite du suivi spécifique des atteintes inflammatoires cardiaques et de l'épaule pour l'ensemble des spécialités.

Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

- L'utilisation des vaccins antigrippaux lors des prochaines campagnes de vaccination. Les vaccins antigrippaux quadrivalents resteront utilisés pour la prochaine campagne de vaccination mais seuls les vaccins antigrippaux trivalents devraient être utilisés en 2025/2026 ;
- Les atteintes inflammatoires cardiaques (myocardites/myopéricardites). Il a été demandé si des caractéristiques communes de patients pouvaient être identifiées à partir des cas déclarés. Le CRPV rapporteur a rappelé les résultats précédents de l'enquête à savoir que la requête sur les cas de « myocardite/péricardite non infectieuse » avait retrouvé 76 cas (71 graves, 5 non graves), moyenne d'âge $51,6 \pm 19,4$ ans, 33 femmes pour 43 hommes. Le délai d'apparition moyen était de $9,3 \pm 18,7$ jours et l'évolution était majoritairement favorable ; il n'y avait pas de cas de rechallenge. Dans la littérature, les cas décrits d'atteintes inflammatoires cardiaques avaient une moyenne d'âge de 68 ans avec un délai d'apparition de 4,5 jours ;
- Le taux de notification. Celui-ci est similaire entre les deux vaccins Vaxigriptetra et InfluvacTetra toutes caractéristiques confondues. En revanche, en ce qui concerne les cas graves, le taux de notification est plus important pour InfluvacTetra. Il n'a pas pu être identifié de facteur permettant d'expliquer cette différence, ce d'autant qu'il existe des variations annuelles et que ce n'est pas toujours le même vaccin qui a le taux de notification le plus élevé en fonction des campagnes vaccinales ;
- Les atteintes inflammatoires de l'épaule et le syndrome de Parsonage-Turner (névralgie amyotrophiante de l'épaule) : il y a un seul cas de syndrome de Parsonage-Turner déclaré pendant la période qui ne constitue pas de signal potentiel de pharmacovigilance. Il est à noter que l'évolution des cas d'atteintes inflammatoires de l'épaule n'est pas toujours connue or ce sont les explorations secondaires à distance qui peuvent permettre de diagnostiquer un syndrome de Parsonage -Turner : un focus pourrait être réalisé sur ce syndrome dans le prochain rapport ;
- L'incidence des effets indésirables graves avec le vaccin EFLUELDA. L'incidence des effets indésirables graves (EIG) était élevée dans les essais cliniques notamment chez les jeunes adultes. En pharmacovigilance, le taux de notification des effets indésirables systémiques graves est plus élevé avec ce vaccin comparé aux autres. Par ailleurs, 50% des cas d'EIG déclarés aux CRPV provenaient des patients, sans confirmation médicale ;
- La raison de l'arrêt de commercialisation du vaccin EFLUELDA en France. Il s'agit d'un désaccord entre le laboratoire et le Comité économique des produits de santé (organisme interministériel placé sous l'autorité conjointe des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie) pour des raisons de fixation de prix du vaccin ;
- L'intérêt de la réalisation d'une étude de pharmaco-épidémiologie sur les atteintes cardiaques via le SNDS car peu de cas déclarés en pharmacovigilance ;
- La co-administration grippe/COVID-19. Un certain nombre d'effets indésirables surviennent après une co-administration de ces deux vaccins dans le même bras. Un membre s'interroge sur le fait de faire un vaccin dans chaque bras pour limiter le nombre d'effets indésirables survenant dans ce contexte ;
- L'efficacité de la vaccination contre la grippe en France. De nombreuses données existent, notamment sur le site de Santé Publique France qui publie sur ces données en prenant en compte la couverture vaccinale et le taux d'incidence de la grippe tous les ans ;
- La qualité des cas issus des laboratoires. Le format des données envoyées par les différents laboratoires concernés par cette enquête est hétérogène. Un travail est en cours à l'ANSM avec des laboratoires pour proposer un modèle de format unique.

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP sont en faveur de la poursuite de l'enquête nationale de pharmacovigilance concernant :

- les vaccins antigrippaux normodosés en particulier le suivi des cas marquants (incluant notamment ceux avec les co-administrations vaccins COVID-19), une poursuite du suivi spécifique en pédiatrie suite aux recommandations HAS, et du suivi des atteintes inflammatoires cardiaques et de l'épaule ;
- la spécialité hautement dosée jusqu'à l'abrogation de son AMM bien qu'elle ne soit plus commercialisée en France à ce jour.

Références documentaires

Rapport du CRPV d'Amiens

Nom du dossier : Suivis nationaux de pharmacovigilance des spécialités ROTARIX et ROTATEQ

Laboratoire	Glaxosmithkline et Merck Sharp & Dohme
Direction médicale médicament concernée	DMM2
Expert	CRPV de Tours

Présentation du dossier ROTARIX

Introduction

ROTARIX (monovalent à 2 doses) est un vaccin vivant par voie orale indiqué dans la prévention des gastro-entérites à rotavirus, commercialisé depuis 2006. Le suivi national de Pharmacovigilance a été mis en place en janvier 2012 et confié au CRPV de Tours. Un premier rapport présenté en 2015 a conduit le Haut Conseil en Santé Publique (HCSP) à suspendre la recommandation de vaccination des nourrissons contre les infections à rotavirus en population générale (recommandation émise en novembre 2013) en raison de cas particulièrement graves d'invagination intestinale aiguë (IIA) (2 hospitalisés en réanimation et 1 compliquée de décès). Dans le second rapport présenté en 2018 (novembre 2014 à avril 2017), l'incidence totale des effets indésirables notifiés restait sensiblement identique. Les effets indésirables (EI) graves notifiés concernaient essentiellement les EI digestifs dont le profil clinique était identique à celui du premier suivi. Les propositions étaient l'ajout à la rubrique 4.8. de « urticaire » et « gastroentérite, même sans déficit immunitaire » et l'extension de la contre-indication aux déficits immunitaires acquis. Par ailleurs, une information des professionnels de santé et des familles avait été souhaitée afin de les sensibiliser au sujet du risque de malaises, apnées et fausses routes liés aux modalités d'administration per os ; du risque d'erreur d'administration (IM au lieu de per os) ; et sur la gravité des IIA en rappelant les signes cliniques d'appel de cette pathologie afin de permettre un diagnostic et une prise en charge précoces, ce qui en améliore le pronostic. Dans les troisième et quatrième suivis, le profil et l'incidence des EI digestifs graves notifiés étaient globalement identiques, en dehors de 2 cas d'entérocolite grave chez des nourrissons fragilisés et d'un cas de maladie de Kawasaki. Comme dans les 2 rapports précédents, des erreurs d'administration étaient rapportées (injection au lieu de voie orale), nécessitant des mesures de réduction de risque. Il avait été conclu que le risque de gastroentérite même en l'absence de déficit immunitaire était un risque grave confirmé qui méritait d'être porté à la connaissance des professionnels de santé et des patients et que 2 nouveaux risques devaient faire l'objet d'un suivi, le risque d'entérocolite et le risque de maladie de Kawasaki.

Méthode

Tous les cas d'effets indésirables survenus en France et notifiés aux CRPV ou à la firme entre le 1^{er} janvier 2022 et le 31 décembre 2023 ont été analysés.

Résultats et discussion du rapporteur

Pendant cette période (2 ans), 116 cas dont 54 (47%) graves et 62 (53%) non graves ont été notifiés. Les EI digestifs (n= 76) sont les plus fréquents et 53% sont graves. Parmi les cas d'effets digestifs graves, figurent 10 cas d'invagination intestinale aiguë, tous d'évolution favorable, 2 cas de tableau clinique évoquant une IIA, mais de régression spontanée avant confirmation du diagnostic, 12 cas de rectorragies, 7 cas de gastroentérite (dont 5 à rotavirus) dont une compliquée de choc hypovolémique et 3 diarrhées dont une compliquée d'acidose. Pour les effets non digestifs, figurent 5 malaises graves dont 1 pour lequel une anaphylaxie pourrait être évoquée (avec réintroduction positive), 4 cas de fausse route au moment de l'administration évoquant une apnée réflexe. Par ailleurs 3 erreurs de voie d'administration (injection au lieu de voie orale) ont été rapportées. L'incidence des EI notifiés, celle des EI graves, de même que celle des IIA post vaccinales sont superposables à celles des suivis précédents. Le nombre d'effets indésirables notifiés est plus élevé que dans le précédent suivi, ce qui s'explique par le plus grand nombre de nourrissons vaccinés, mais l'incidence totale des effets indésirables notifiés reste sensiblement identique, de même que celle des effets graves. Les cas d'IIA sont tous d'évolution favorable, mais un cas de décès, sans aucune autre information sur les circonstances a été notifié. Il existe, comme dans les précédents rapports, plusieurs notifications de gastroentérites graves à rotavirus post-vaccinales chez des enfants sans déficit immunitaire, dont une compliquée de choc hypovolémique. Cet effet indésirable n'est pas listé, alors que de très nombreux cas graves sont notifiés, qu'il existe une plausibilité biologique et que l'ensemble des informations rapportées (dont la détection de signal dans les bases de données) constitue un signal. Concernant les malaises, le cas pour lequel une anaphylaxie pourrait être évoquée est à mettre en regard des commentaires du comité européen de pharmacovigilance (PRAC) concernant un cas de décès par anaphylaxie dans le dernier PSUR. Malgré la modification de présentation en mai 2021, il persiste des erreurs de voie d'administration en 2022, qui sont cependant moins fréquentes. Pour mémoire, les précédents rapports avaient pointé les risques d'entérocolite, de purpura thrombopénique immunologique et de maladie de Kawasaki qui sont à surveiller. Enfin, un signal est présent pour un EI non grave, les vomissements.

Conclusions du rapporteur

Au cours de ce cinquième suivi, le nombre de nourrissons vaccinés avec ROTARIX a triplé par rapport à la période précédente, ce qui s'explique par les nouvelles recommandations de la HAS. En dehors du cas de décès, pour lequel aucune information n'est disponible, l'incidence et le profil des invaginations intestinales aiguës restent globalement superposables à celles des 4 suivis précédents. Les données cumulées et le dernier PSUR confirment les signaux précédemment identifiés sur le risque de gastroentérite même en l'absence de déficit immunitaire (1 cas compliqué de choc dans ce rapport) et les vomissements. Par ailleurs, les risques d'entérocolite, de maladie de Kawasaki et de purpura thrombopénique immunologique doivent continuer de faire l'objet d'un suivi. Enfin la HAS a associé à la recommandation de vaccination plusieurs recommandations dont il est indispensable de s'assurer de l'application effective (Informations de parents et des professionnels, supports d'information et sensibilisation).

Présentation du dossier ROTATEQ

Introduction

ROTATEQ (pentavalent à 3 doses) est un vaccin vivant par voie orale indiqué dans la prévention des gastro-entérites à rotavirus, commercialisés depuis 2007. Le suivi national de Pharmacovigilance a été mis en place en janvier 2012 et confié au CRPV de Tours. Un premier rapport présenté en 2015 a conduit le HCSP à suspendre la recommandation de vaccination des nourrissons contre les infections à rotavirus en population générale (recommandation émise en novembre 2013) en raison de cas particulièrement graves d'invagination intestinale aiguë (IIA) (1 hospitalisé en réanimation et 1 compliqué de décès). Dans le second rapport présenté en 2018 (novembre 2014 à avril 2017), l'incidence totale des effets indésirables notifiés restait sensiblement identique, estimée à 1/1000 nourrissons vaccinés. Les EI graves notifiés concernaient essentiellement les EI digestifs dont le profil

clinique était identique à celui du premier suivi, mais tous d'évolution favorable. Les propositions étaient l'ajout à la rubrique 4.8. de « gastroentérite » (en dehors de tout déficit immunitaire) et l'extension de la contre-indication de ce vaccin vivant aux déficits immunitaires acquis. Par ailleurs, une information des professionnels de santé et des familles avait été souhaitée afin de les sensibiliser au risque de malaises, apnées et fausses routes liés aux modalités d'administration per os et sur la gravité des IIA en rappelant les signes cliniques d'appel de cette pathologie afin de permettre un diagnostic et une prise en charge précoces, ce qui en améliore le pronostic. Dans les deux précédents rapports du suivi, le profil des EI notifiés était également identique, de même que l'incidence des EI graves notifiés. Il avait été conclu que le risque de gastroentérite, même en l'absence de déficit immunitaire, était un risque grave confirmé qui méritait d'être porté à la connaissance des professionnels de santé et des patients et que 2 nouveaux risques devaient faire l'objet d'un suivi, le risque d'entérocolite et le risque de maladie de Kawasaki.

Méthode

Tous les cas d'effets indésirables notifiés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance ou à la firme entre le 1er janvier 2022 et le 31 décembre 2023 ont été analysés.

Résultats et discussion du rapporteur

Pendant cette période (2 ans), 22 cas dont 9 (41%) graves et 13 (59%) non graves ont été notifiés pour environ 51 601 nourrissons vaccinés. Les EI digestifs (n= 16) sont les plus fréquents et 50% sont graves. Parmi les cas graves, figurent 3 cas d'IIA dont 2 ont nécessité une intervention chirurgicale (1 résection et 1 réduction compliquée de perforation), 1 gastroentérite et 3 rectorragies. L'incidence des EI notifiés, de même que celle des IIA post vaccinales sont superposables à celles des suivis précédents. Le nombre d'effets indésirables notifiés est plus élevé que dans le précédent suivi, ce qui s'explique par le plus grand nombre de nourrissons vaccinés, mais l'incidence totale des effets indésirables notifiés reste sensiblement identique, de même que celle des effets graves. Si l'incidence des IIA reste globalement superposable à celles des 4 suivis précédents, le profil des IIA est modifié avec de nouveau des cas graves (2 sur 3 compliqués de chirurgie), comme dans les premiers rapports, et ce malgré une prise en charge rapide pour l'un (l'autre étant une complication de la prise en charge de l'IIA). Il existe, comme dans les précédents rapports, plusieurs notifications de gastroentérite graves à rotavirus post-vaccinales chez des enfants sans déficit immunitaire. Il s'agit d'un effet indésirable non listé, alors que de très nombreux cas graves sont notifiés, qu'il existe une plausibilité biologique et que la détection de signal est positive, ce qui constitue un signal. Pour mémoire, les précédents rapports avaient pointés les risques de purpura thrombopénique immunologique et de maladie de Kawasaki qui sont à surveiller.

Conclusions du rapporteur

Au cours de ce cinquième suivi, le nombre de nourrissons vaccinés avec ROTATEQ a doublé par rapport à la période précédente, faisant suites aux recommandations de la HAS. Si l'incidence des effets indésirables graves, en particulier des IIA est stable, des cas particulièrement graves sont à nouveau rapportés avec, à la différence des derniers suivis, une particulière gravité de 2 des 3 cas d'IIA notifiés qui ont nécessité une intervention chirurgicale et ce malgré une prise en charge précoce. Les données cumulées et le dernier PSUR confirment le signal précédemment identifié sur le risque de gastroentérite même en l'absence de déficit immunitaire. Par ailleurs, les risques de maladie de Kawasaki et de purpura thrombopénique immunologique doivent faire l'objet d'un suivi. Enfin la HAS a associé à la recommandation de vaccination plusieurs recommandations dont il est indispensable de s'assurer de l'application effective (Informations de parents et des professionnels, supports d'information et sensibilisation).

Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

- La survenue, pour les 2 vaccins, de nouveaux cas graves avec 2 cas d'invagination intestinale aiguë compliquée de chirurgie avec ROTATEQ, et ce malgré une prise en charge rapide pour l'un (l'autre étant une complication de la prise en charge de l'IIA) et 1 cas de gastroentérite compliquée de choc hypovolémique chez un enfant sans déficit immunitaire ;

- Les communications de l'information sur ces deux vaccins et sur la vaccination du nourrisson contre le rotavirus. Celles-ci sont portées par la Direction Générale de la Santé (DGS) en lien avec l'ANSM ; ces communications ont été reprises par Santé Publique France (SPF), et mentionnent le risque d'invagination intestinale aiguë. Un membre évoque le fait de vulgariser ces communications à destination des parents ;
- L'ANSM est en charge du contrôle de la publicité réalisée par les laboratoires et ces dossiers rotavirus sont évalués en priorité ;
- Les actions au niveau européen. Dans le cadre de l'évaluation du rapport périodique de ROTATEQ, l'ANSM a envoyé un commentaire sur le risque relatif aux cas de gastroentérite sans déficit immunitaire à l'Etat membre rapporteur. Une revue cumulée de ces cas sera effectuée par le laboratoire à l'occasion de son prochain rapport. Il est également prévu de faire remonter le même commentaire dans le cadre du PSUR de ROTARIX. De plus, un commentaire sur les cas de vomissements sera envoyé à l'Etat membre rapporteur en charge du rapport ROTARIX pour demander d'harmoniser l'information produit avec celle de ROTATEQ pour lequel cet effet est déjà mentionné dans le résumé des caractéristiques de ce produit (RCP) ;
- Les cas d'invagination intestinale aiguë. Plus de 95% surviennent après la première dose. Le risque de survenue d'une IIA est plus faible avec la ou les doses suivantes ;
- Les cas de fausse route. Des cas sont déclarés avec ROTARIX mais aucun avec ROTATEQ, sans explication ;
- Les cas de purpura thrombopénique avec ROTATEQ. Il y a de nombreux cas de pharmacovigilance dans le PSUR avec ce vaccin, avec un délai de survenue suggestif, cependant cet effet n'a pas été confirmé au niveau européen et de ce fait, n'est pas mentionné dans le RCP.

Conclusions

Les membres du CSP suivent l'avis du CRPV rapporteur et sont en faveur de la poursuite du suivi national de ROTARIX et ROTATEQ, du renforcement de l'information concernant le risque de gastroentérite même en l'absence de déficit immunitaire, et du suivi de l'impact des recommandations émises pour prévenir le risque de complication grave liée à une prise en charge médicale trop tardive d'une invagination intestinale aiguë.

Références documentaires

Rapport du CRPV de Tours

Nom du dossier : Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux spécialités à base de dupilumab

Laboratoire	Sanofi Winthrop Industrie
Direction médicale médicament concernée	DMM1 et DMM2
Expert	CRPV de Brest

Présentation du dossier

Introduction

Le dupilumab est un anticorps monoclonal anti IL-4/IL-13, indiqué dans le traitement de la dermatite atopique, de l'asthme, de la rhinite chronique avec polypose nasosinusienne, du prurigo nodulaire, de l'œsophagite à éosinophile et, plus récemment, de la bronchopneumopathie chronique obstructive. L'ouverture de l'enquête de pharmacovigilance portant sur le profil de sécurité des spécialités à base de dupilumab a été décidée dans le cadre du Comité Scientifique Permanent (CSP) Pharmacovigilance et bon usage (formation restreinte signal) du 09/05/2023 suite à divers signalements d'effets indésirables évocateurs, non listés, concernant les spécialités DUPIXENT, dont : épanchement

pleural à éosinophiles (indication polypose nasale) ; pleuropéricardite (indication dermatose) ; événements thromboemboliques veineux, thrombose porte (indication dermatite atopique). De plus, de nouvelles revues cumulatives ou mises à jour de revues de certains signaux considérés par le laboratoire comme étant clos avaient été demandées pour le PSUSA à évaluer en 2023 (événements thromboemboliques veineux, hyperthyroïdies et thyroïdites auto-immunes suite aux commentaires de la France, cataractes, érythème polymorphe), ainsi que l'analyse d'un nouveau signal identifié par la FDA en tant que risque potentiel important (psoriasis de novo). Dans le cadre du PSUSA à évaluer en 2024, des analyses complémentaires par le laboratoire sont attendues pour les événements thromboemboliques veineux, hypothyroïdies/thyroïdites auto-immunes et psoriasis suite aux commentaires de la France ; les cataractes et érythèmes polymorphes notamment restent sous surveillance étroite. Sont également à surveiller parmi les cas marquants les événements thromboemboliques artériels, fibroxanthome atypique (indication dermatite atopique), réactions paradoxales eczémateuses généralisées ou localisées (indication asthme), arrêt du traitement lié à la douleur à l'injection (indication dermatite atopique). Les objectifs de cette enquête sont : [1] de confirmer les signaux potentiels adressés dans le cadre du PSUSA relatif au dupilumab et [2] de surveiller le profil de sécurité d'emploi du dupilumab.

Méthode

Ce premier rapport d'enquête a été réalisé à partir des cas d'effets indésirables suspectés avec le dupilumab enregistrés dans la base nationale de Pharmacovigilance et par le laboratoire sur la période du 22/01/2018 au 31/03/2024, des données de la base erreurs médicamenteuses du 22/01/2018 au 01/06/2019, des données du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT), des PSUR, de la littérature et de la base mondiale de Pharmacovigilance (VigiBase). Les données d'exposition aux spécialités DUPIXENT en France ont été fournies par le laboratoire et les données de ventes mensuelles de ces médicaments extraites du GERS par l'ANSM, sur la période de l'enquête.

Résultats et discussion du rapporteur

Les nouveaux signaux identifiés sont les suivants : [1] signaux forts : myalgies (19 cas BNPV, IC025 = 0.4 sur VigiBase), granulomatoses éosinophiliques avec polyangéite (GEPa) (6 cas BNPV, disproportionnalité VigiBase avec ROR 27,9), arthrites inflammatoires/séronégatives (5 cas BNPV, IC0.25 = 0.3 sur VigiBase) et affections tendineuses (3 cas BNPV, IC0.25 = 1.3 sur VigiBase) [2] signaux modérés : psoriasis (9 cas BNPV, IC0.25 = 0.4 sur VigiBase), avec un intérêt spécifique concernant les formes pédiatriques, rosacée (7 cas BNPV, IC0.25 = 2.4 sur VigiBase), affections lichénoïdes (4 cas BNPV, IC0.25 = 1.1 sur VigiBase), eczémas paradoxaux (17 cas BNPV, disproportionnalité VigiBase difficilement interprétable au vu de l'indication DA), prise de poids (12 cas BNPV, IC0.25 = 0.5 sur VigiBase), artérites à cellules géantes (4 cas BNPV, ROR 2.2 sur étude sur VigiBase), alopecie/pelade (4 cas BNPV, IC 0.25 = 2.1); [3] signaux faibles : affections sarcoïdiques (1 cas BNPV, 3 cas publiés, pas de disproportionnalité), céphalées (27 cas BNPV, DAS sur la BNPV), sclérites et épisclérites (2 cas BNPV respectivement, IC0.25 = 0.1 sur VigiBase). Parallèlement, certains effets ne constituant pas des signaux dans l'état actuel des données nous semblent à surveiller de façon attentive lors des prochains rapports d'enquête : pneumopathies organisées cryptogéniques (POC), infections herpétiques sévères (avec focus sur les populations pédiatriques), vascularites pulmonaires et rétinienes, hyperhidroses, diabète de novo, infections grippales, thrombopénies, scléroses en plaques, troubles anxieux et dépressifs, insuffisances cardiaques, lymphomes T cutanés (signal clos), colites inflammatoires, syndromes de Sjögren, lupus érythémateux disséminés, maladie d'Addison et cataracte (en population pédiatrique). Aucun risque spécifique n'a été identifié dans les populations pédiatriques (hormis le psoriasis, mis en évidence également chez l'adulte). La publication d'un cas d'encéphalite herpétique en population pédiatrique doit également amener à une vigilance concernant les cas d'infections herpétiques sévères chez l'enfant, sans constituer un signal dans l'état actuel des données. Aucun risque spécifique n'a été identifié chez les femmes enceintes et dans les populations gériatriques. Aucune erreur médicamenteuse n'ayant eu de conséquence préoccupante n'a été identifiée. Aucun lien direct ou indirect n'a pu être établi entre les décès notifiés et le traitement par dupilumab. Les données manquantes identifiées sont les suivantes : sécurité d'emploi chez les femmes enceintes, effets thromboemboliques artériels chez les plus de 65 ans, effets à long terme (en particulier concernant la survenue d'affections cancéreuses). Concernant les effets thromboemboliques artériels, des études complémentaires avec ajustement sur les facteurs de risques cardiovasculaires connus et stratification

en fonction de l'âge permettraient d'obtenir des données plus précises afin de mieux caractériser ces effets potentiels. Des études complémentaires seraient également nécessaires pour mieux caractériser ces patients présentant une aggravation de leur asthme sous dupilumab, afin d'identifier des facteurs de risque d'inefficacité. Concernant les autres points de vigilance, le fait que les sociétés savantes recommandent que le suivi de l'éosinophilie soit effectué, mais ses modalités laissées à l'appréciation des cliniciens, est un point qui nécessiterait d'être clarifié. Des recommandations de suivi du taux d'éosinophiles et de réalisations d'examens complémentaires adaptés à la clinique pour rechercher d'éventuelles atteintes d'organes en lien avec cette éosinophilie semblent nécessaires.

Conclusions du rapporteur

L'enquête nationale relative au DUPIXENT est donc à poursuivre, incluant la survenue de l'ensemble des effets indésirables graves et non graves notifiés, avec un focus sur les signaux potentiels et les effets d'intérêt détaillés dans la présente enquête.

Ces signaux sont les suivants :

- Signaux forts :
 - o Risque fort : granulomatose éosinophilique avec polyangéite (mentionné en 4.4) ; affections tendineuses ; arthrites inflammatoires/séronégatives ;
 - o Risque faible : myalgies.
- Signaux modérés :
 - o Risque fort : prise de poids, artérites à cellules géantes ;
 - o Risque faible : psoriasis, rosacée, pelade/alopécie, affections lichénoïdes, eczéma paradoxaux.
- Signaux faibles :
 - o Risque fort : sclérites, affections sarcoïdiques ;
 - o Risque faible : épisclérites, céphalées.

Autres effets indésirables à surveiller : pneumopathies organisées cryptogéniques (POC), infections herpétiques sévères (avec focus sur les populations pédiatriques), vascularites pulmonaires et rétinienes, hyperhidroses, diabète de novo, infections grippales, thrombopénies, scléroses en plaques, troubles anxieux et dépressifs, insuffisances cardiaques, lymphomes T cutanés (signal clos), colites inflammatoires, syndromes de Sjögren, lupus érythémateux disséminés, maladie d'Addison et cataracte (en population pédiatrique).

Concernant les autres points de vigilance identifiés dans le cadre de l'enquête :

- Les données manquantes identifiées sont les suivantes : sécurité d'emploi chez les femmes enceintes, effets thromboemboliques artériels chez les plus de 65 ans, effets à long terme (en particulier concernant la survenue d'affections cancéreuses), données sur le risque d'évènement thromboembolique artériel sous dupilumab en fonction de l'âge et des facteurs de risque cardiovasculaires, données concernant les facteurs de risque d'inefficacité du dupilumab chez les patients asthmatiques, recommandations de suivi du taux d'éosinophiles et de réalisations d'examens complémentaires adaptés à la clinique pour rechercher d'éventuelles atteintes d'organes en lien avec les hyperéosinophilies induites par le dupilumab.

Une analyse complète des données de disproportionnalité dans Vigibase, relatives au dupilumab, sera réalisée dans le prochain rapport d'enquête.

Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

- L'état des évaluations européennes ainsi que les actions de l'ANSM en cours et à venir relatives aux signaux relevés dans le cadre du rapport d'enquête. Des commentaires de l'ANSM sont envisagés dans le cadre du PSUSA relatif au dupilumab en cours d'évaluation concernant :
 - (i) la pertinence d'ajouter la granulomatose éosinophilique avec polyangéite au sein de la rubrique « effets indésirables » dans les RCP/Notices (actuellement mentionnée uniquement au sein de la rubrique « mises en gardes/précautions d'emploi » en lien avec les hyperéosinophilies).
 - (ii) la remontée au niveau européen des risques d'arthrites inflammatoires/séronégatives ; affections tendineuses ; myalgie ; artérites à cellules géantes (avec un focus sur les indications non-dermatologiques) ; prises de poids ; affections lichénoïdes ; eczéma paradoxaux ;

sclérites/épisclérites ; affections sarcoïdiques ; pelades/alopécies (avec un focus sur les indications non-dermatologiques), d'hyperthyroïdie.

(iii) la poursuite du suivi des psoriasis, notamment dans la population pédiatrique

Concernant les rosacées, ce risque précédemment discuté au niveau européen fait actuellement l'objet d'un suivi de pharmacovigilance classique.

Concernant le risque de céphalées, présent dans les RCP/Notices au moment de l'AMM initiale des spécialités DUPIXENT en tant qu'effet indésirable, celui-ci a été retiré suite à l'évaluation européenne des résultats de l'analyse poolée de 12 essais cliniques contrôlés avec placebo, et de l'analyse des données de pharmacovigilance post-commercialisation (fréquence similaire de cet effet chez les patients traités par dupilumab et ceux recevant le placebo, et lien de causalité non confirmé)¹ ;

- Les cas de prise de poids déclarés avec dupilumab, parfois de plus de dix kilogrammes en quelques mois ou années. Il s'agit de patients qui ne prennent plus de corticothérapie. Ce signal n'a pas été validé et évalué au niveau européen et il est prématuré de proposer des recommandations à ce stade ;
- Le suivi des cas de grossesses exposées au dupilumab, qui ne sont pas toujours bien documentés. Dans le plan de gestion des risques en vigueur, figure notamment une étude de sécurité post-autorisation (registre) dont les résultats sont attendus en janvier 2027. Le laboratoire a également mis en place un questionnaire dédié afin de mieux documenter ces cas et les issues pour les nourrissons² ;
- Les cas de cataracte chez des enfants traités par dupilumab. Le CRPV rapporteur a mentionné ce risque chez les enfants en considérant le signal déjà adressé au niveau européen ; cependant, il n'y a pas de cas de ce type sur la période du présent rapport d'enquête. Il s'agissait de cas de survenue très précoce, possiblement liés à une corticothérapie ayant duré des années. En revanche, il y a des cas qui surviennent au début du traitement ce qui est beaucoup plus surprenant ;
- L'analyse des données de pharmacovigilance en fonction de la pathologie du patient. En effet le dupilumab est utilisé pour des pathologies très différentes, avec des co-traitements différents. Des études d'immuno-pharmacovigilance en fonction du profil immunitaire des patients peuvent aussi être contributives. Il sera important d'avoir cette analyse pour le deuxième rapport d'enquête ;
- Les différences entre les RCP validés par l'agence européenne du médicament (EMA) et ceux validés par la Food and Drug Administration américaine (FDA). La méthodologie d'implémentation des RCP est différente entre les deux instances. Les différences à ce jour pour les spécialités DUPIXENT concernent seulement des effets catégorisés comme étant à risque faible dans le cadre de l'enquête ;
- Les études complémentaires à mener afin d'investiguer ou mieux caractériser les nombreux signaux identifiés dans ce rapport d'enquête. Par ailleurs, les spécialités à base de dupilumab sont indiquées dans diverses pathologies. Par conséquent, les études à mener peuvent être très différentes. Des études en cours sont mentionnées dans le plan de gestion des risques du produit (ex. données manquantes sur les effets indésirables à long-terme)². Toute nouvelle étude nécessite au préalable son approbation au niveau européen ;
- La mise à jour des recommandations nationales de bonnes pratiques notamment dans le traitement de la dermatite atopique au vu des résultats de cette enquête. En tant que membre de la Société Française de Dermatologie (SFD), le CRPV rapporteur se propose d'en rediscuter dans ce cadre ;
- Les erreurs médicamenteuses. Il n'y a pas eu de signal identifié par le CRPV rapporteur via cette enquête. La majorité des cas concernaient des erreurs de prescription et d'utilisation du produit ;
- Les cas d'utilisation du dupilumab en situation de mésusage (hors-AMM). Ceux-ci ont été exclus de l'analyse dans le cadre de la présente enquête car ils concernaient essentiellement des situations où le patient était réfractaire aux autres thérapeutiques. Cependant, la pertinence d'une analyse des caractéristiques des cas de mésusage dans le(s) prochain(s) rapport(s) d'enquête a été évoquée compte tenu de leur nombre important et d'éventuelles nouvelles indications de l'AMM a posteriori du présent rapport d'enquête ;

¹ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent#authorisation-details>

² <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent#overview>

- Les cas de troubles de l'humeur chez des patients traités par dupilumab. Les cas d'humeur dépressive sans facteur favorisants, avec rechallenge positif après chaque injection par dupilumab aboutissant à l'arrêt du traitement, incitent à surveiller les troubles dépressifs et anxieux lors de la poursuite de l'enquête. Par ailleurs, dans d'autres cas de troubles de l'humeur, l'existence de symptomatologies disparates, sans critère commun, a été soulignée par le CRPV rapporteur. A noter qu'il n'y a pas de cas de tentative de suicide ni de suicide identifiés dans le cadre de ce rapport d'enquête. Il sera nécessaire d'avoir une attention particulière sur ces cas afin d'identifier un éventuel signal.

Conclusions

Les membres du CSP suivent l'avis du CRPV rapporteur et sont en faveur de la poursuite de l'enquête avec un focus sur les signaux potentiels et les effets d'intérêt détaillés dans la présente enquête.

Références documentaires

Rapport du CRPV de Brest

Nom du dossier : Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux spécialités à base d'ivacaftor

Laboratoire	Vertex Pharmaceuticals
Direction médicale médicament concernée	DMM1
Expert	CRPV de Lille

Présentation du dossier

Introduction

La classe des modulateurs du canal CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) (« caftors ») comprenant des potentialisateurs (ivacaftor) et des correcteurs (élexacaftor, tézacaftor, lumacaftor), prescrits le plus souvent en association, constituent les premiers traitements étiologiques de la mucoviscidose et sont indiqués chez les patients âgés de 6 ans et plus, homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR ou bien hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale. L'ouverture de l'enquête de pharmacovigilance (PV) concernant les spécialités à base d'ivacaftor (IVA) (seul ou en association à élexacaftor/tézacaftor (ELE/TEZ) ; lumacaftor (LUM) ; tézacaftor (TEZ)) a été décidée dans le cadre du Comité Scientifique Permanent Surveillance et Pharmacovigilance (CSP) – formation restreinte « Signal » du 04/04/2023 suite à divers signalements d'effets indésirables (EI) évocateurs, non listés, concernant les modulateurs du canal CFTR. L'objectif de l'enquête est de réaliser un bilan sur le profil de sécurité des spécialités concernées à partir des observations reçues par le réseau français de pharmacovigilance, permettant d'évaluer d'éventuels signaux (potentiels ou avérés) émergents au niveau national.

Méthode

Tous les cas déclarés aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) depuis la première commercialisation en France (24/05/2015) au 31/10/2023 pour lesquels IVA, ELE/TEZ/IVA, LUM/IVA et TEZ/IVA étaient imputés « suspect » ou « interaction » ont été analysés. La firme a transmis tous les cas (graves et non graves) qui lui ont été déclarés sur la même période. L'analyse des cas de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) a été complétée par les cas fournis par la firme pour certains EI d'intérêt lorsqu'ils étaient pertinents. Elle inclut les données issues de la détection automatique de signal fournie par l'ANSM et les données de la littérature. Le présent rapport présente l'analyse des

effets indésirables, hors cas d'exposition durant la grossesse/allaitement qui ont été analysés séparément dans le cadre du CSP Reproduction, grossesse et allaitement. Les calculs d'incidence de notification des EI d'intérêt n'ont pas été réalisés en raison du nombre important de doublons non identifiés entre les cas issus de la firme et ceux issus de la BNPV.

Résultats et discussion du rapporteur

Depuis la commercialisation au 31/10/2023, 303 cas ont été enregistrés dans la BNPV, parmi lesquels 2 doublons ont été exclus et 16 cas analysés séparément (12 cas de grossesse, 4 cas d'erreur médicamenteuse sans particularité). Deux cent-quatre-vingt-cinq cas ont été analysés (âge moyen 25,7 ± 13 ans ; 132 cas graves). Parmi les cas qui rapportent des effets indésirables médicamenteux (EIM) déjà identifiés ou en cours d'évaluation au niveau européen (hypertension intracrânienne (HTIC), insomnie/fatigue, constipation, enfants de moins de 6 ans, grossesses qui font l'objet d'un rapport à part, anaphylaxie, pancréatite) : nous n'identifions pas de profil différent de ce qui est déjà décrit. Nous confirmons l'attention à porter sur les troubles neuropsychiatriques de type insomnie/ fatigue, anxiété et sur les enfants de moins de 6 ans. Nous ne retrouvons pas d'élément particulier pour appuyer le signal de constipation, HTIC, anaphylaxie et pancréatite. En revanche, l'analyse des cas BNPV complétée des cas enregistrés par le laboratoire le cas échéant et de la littérature a permis d'identifier de nouveaux points d'intérêt : les troubles du comportement, en particulier en population pédiatrique, notamment chez le jeune enfant (signal fort), la prise de poids (signal modéré pour laquelle une revue des cas, notamment ceux conduisant à un surpoids/obésité, devrait être envisagée en vue de l'ajout d'une mention aux RCP. Sont également à suivre : les réactions cutanées (nature et sévérité), alopecie, photosensibilité, les rhabdomyolyses, les arthralgies/myalgies, les atteintes hépatiques (nature et sévérité), les troubles menstruels et les douleurs testiculaires, les troubles oculaires (sécheresse / chalazion/orgelet). Par ailleurs, le suivi des cas de cancer sera nécessaire. Il est aussi à noter que pour différents types d'EI, si la diminution de posologie ne suffit pas, l'espacement des prises (1 jour sur 2 ou encore plus espacé, en cas d'altération respiratoire seulement par exemple), permet dans certains cas une meilleure tolérance et un contrôle acceptable de la maladie. Enfin, il semble important de prendre en compte la problématique de la fertilité augmentée et de la prévention des grossesses en cas d'absence de projet de grossesse (signal modéré, voir rapport grossesse).

Conclusions du rapporteur

L'analyse des cas BNPV a permis de détecter des signaux potentiels concernant les troubles neuropsychiatriques (signal fort, risque potentiel fort) avec une attention particulière chez l'enfant de moins de 12 ans et chez l'adolescent, la prise de poids (signal modéré, risque potentiel faible) avec une attention particulière chez les patients à risque de surpoids ou d'obésité, et l'augmentation de la fertilité (voir le rapport grossesse, signal modéré, risque potentiel fort). L'analyse des cas issus de la BNPV a également permis d'apporter des précisions sur un certain nombre d'EI déjà listés ou non décrits dans les RCP/Notices et qui seront à surveiller. Ces points d'attention justifient la poursuite de l'enquête, avec un focus sur les signaux potentiels et les effets d'intérêt détaillés dans la présente enquête.

Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

- L'état des évaluations européennes et les actions de l'ANSM menées et à venir relatives aux signaux relevés dans le cadre du présent rapport d'enquête. Concernant les troubles neuropsychiatriques, le risque de dépression est listé dans les rubriques suivantes des RCP des spécialités de la classe des « -caftor » (et reflété dans les notices) : *effets indésirables ; mises en garde et précautions d'emploi* en incluant également dans cette rubrique les idées suicidaires/ tentatives de suicide/ modifications inhabituelles du comportement. Les troubles du comportement font l'objet d'un suivi dans les PSUR avec, le cas échéant, un focus notamment chez les enfants. Par ailleurs, la France a commenté le dernier PSUR évalué relatif à KAFTRIO pour demander un suivi par le laboratoire : de l'amélioration de la fertilité et des cas de grossesses non désirées ; des prises de poids. Plus globalement, les PSUSA de la classe des « -caftor » seront commentés en tenant compte aussi des effets indésirables à surveiller mis en évidence lors de l'enquête ;

- L'amélioration de la fertilité chez les patientes traitées par des « -caftor ». A noter que les termes « augmentation/restauration de la fertilité » restent à préciser car à ce stade non suffisamment caractérisés ni objectivés. Parmi les hypothèses émises, la restauration de la fertilité serait liée à un meilleur contrôle de la maladie ;
- Les cas de prise de poids sous « -caftor ». Pour cet effet aussi, une hypothèse serait l'amélioration de la pathologie (capacités olfactives, diminution des exacerbations, absorption intestinales) et une meilleure qualité de vie qui pourraient être des facteurs contributifs à ces prises de poids. Relation possible avec le statut de la fonction pancréatique exocrine des patients ;
- Les troubles neuropsychiatriques avec les « -caftor ». Il n'y a pas d'explication connue à ce jour mais des pistes mécanistiques pharmacologiques et physiopathologiques sont évoquées dans la littérature (ex. modulation du transport des ions chlorures au niveau cérébral avec possible rôle indirect sur la neurotransmission GABAergique ; liaison de l'ivacaftor et ses métabolites aux récepteurs sérotoninergiques 5-HT2C et 5-HT2A ; rôle de la dysbiose intestinale). L'hypothèse d'une anxiété et de problèmes neuropsychiatriques engendrés par les perspectives d'un nouvel avenir et l'amélioration de la qualité de vie des patients traités ne peut être considérée comme la seule explication, en particulier chez l'enfant et les patients plus âgés traités par des « -caftors » ;
- Le risque d'arthralgies sous « -caftor », parmi les effets à surveiller. Indépendamment de la force de ce signal, les conséquences pour les patients sont à prendre en compte. Une attention particulière en ce sens serait nécessaire en vue des prochains rapports d'enquête et PSUR ;
- Le suivi des cas d'effets indésirables survenant au décours de grossesses exposées à des « -caftor ». Le CRPV rapporteur a présenté une expertise spécifique " Exposition à la classe des « Caftor » durant la grossesse et l'allaitement " lors du CSP Reproduction, Grossesse et Allaitement du 09/10/2024 (cf compte-rendu de la séance : <https://ansm.sante.fr/uploads/2024/01/02/20230910-cr-csp-frex.pdf>) ;
- La conduite à tenir vis-à-vis du traitement en cas d'effets indésirables (pouvant notamment avoir un retentissement significatif) ou en cas de grossesse/désir de grossesse. Il n'existe pas de recommandations officielles pour les « -caftor » en dehors des avis des centres de compétence/référence de la mucoviscidose et des mentions des RCP/Notices en vigueur. En cas d'effets indésirables, tout en tenant compte du bénéfice/risque du traitement pour le patient, les pratiques peuvent différer au cas par cas selon les types d'effets indésirables rencontrés, leur sévérité et leur évolution : ex. arrêt du traitement ; recours à un autre traitement (switch) ; ou une diminution plus ou moins importante de la posologie etc. En ce qui concerne les grossesses, voir aussi les expertises en cours dans le cadre du CSP Reproduction, Grossesse et Allaitement.

Conclusions

Les membres du CSP suivent l'avis du CRPV rapporteur et sont en faveur de la poursuite de l'enquête de pharmacovigilance avec un focus sur les signaux potentiels (notamment les troubles neuropsychiatriques, la prise de poids, amélioration de la fertilité) et les effets d'intérêt détaillés dans la présente enquête.

Références documentaires

Rapport du CRPV de Lille

Monsieur Drici a quitté la séance.

Nom du dossier : Enquête nationale de pharmacovigilance concernant le risque d'hypertension artérielle pulmonaire sous benfluorex

Laboratoire	Servier, Qualimed et Mylan
Direction médicale médicament concernée	DMM1
Expert	CRPV de Paris Hôpital Européen Georges Pompidou

Présentation du dossier

Introduction

L'objectif de ce nouveau rapport était de présenter une mise à jour de l'enquête de Pharmacovigilance concernant les cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) sous benfluorex notifiés en France (système national de pharmacovigilance et laboratoires).

Méthode

La base nationale de pharmacovigilance (BNPV) a été interrogée entre le 01/10/2020 et le 30/09/2023. L'interrogation de la BNPV a été réalisée par l'ANSM avec la SMQ large Hypertension Pulmonaire. Les cas de laboratoires pharmaceutiques Servier et Mylan/Qualimed ont également été inclus, il a été explicitement demandé aux laboratoires de ne transmettre que les cas qui ont bénéficié d'un cathétérisme cardiaque droit (KTCD).

Résultats et discussion du rapporteur

Entre le 01/10/2020 et le 30/09/2023, l'interrogation de la base nationale de Pharmacovigilance avec la SMQ large "Hypertension pulmonaire " recense un total de 30 cas des CRPV, les laboratoires Viartis ont transmis un cas d'insuffisance tricuspide sans hypertension pulmonaire et les laboratoires Servier ont transmis un total de 23 fiches CIOMS de cas avec KTCD, soit au total 54 cas revus.

Parmi les cas revus, 5 n'étaient pas des cas d'HTP, un cas d'HTP de Servier était un doublon d'un cas déclaré à un CRPV en 2009, 5 cas d'HTP n'ont pas été retenus en l'absence de cathétérisme cardiaque droit (KTCD) mentionné ou de résultats chiffrés. Le rapport porte donc sur 43 cas d'HTP : 7 cas d'HTP mixte, 24 cas d'HTP précapillaire et 12 cas d'HTP capillaire pour lesquels le benfluorex est suspecté. Le délai médian de déclaration (date de diagnostic et date de déclaration) est de 35 mois ($[<1 - 288]$). Les 24 cas d'HTP précapillaire concernaient 17 femmes et 7 hommes, d'un âge moyen de 66 ans [39-78]. L'indication était connue dans 10 cas sur 24 (7 pour anorexigène et 3 pour diabète ou syndrome métabolique). La durée du traitement était connue pour 34 cas (36 mois [1-204]). Le délai médian du diagnostic après le début de l'exposition était de 193 mois [45-569] et le délai médian de déclaration après le diagnostic était de 29 mois [0,5-197,5]. Ces 24 dossiers viennent du Laboratoire Servier (n=7 soit 29.1% des cas d'HTP pré capillaire) ou des CRPV (n=17 soit 70.9% des cas d'HTP pré capillaire). On dispose d'un bilan étiologique pour 22 dossiers et ces 22 cas d'HTP précapillaire peuvent être classés comme suit :

- Cas du groupe 1 : 15 cas d'HTAP
 - 10 cas idiopathiques sans aucune autre cause (dont un cas avec obésité morbide) ;
 - 2 avec d'autres médicaments co-suspects ;
 - 3 cas avec hypertension portale.
- Cas du groupe 3 (pathologie pulmonaire) : 2 cas
- Cas du groupe 4 (maladie thromboembolique) : 4 cas

Tous ces patients sont pris en charge pour l'HTP ; on dispose du suivi de 17 patients. Quatorze patients ont un voire plusieurs traitements médicamenteux (10 inhibiteurs de la phosphodiesterase-5 ; 9 inhibiteurs des récepteurs de l'endothéline ; pour deux, des diurétiques et pour un, un analogue de la prostacycline) ; quatre avaient de l'oxygène ; une greffe pulmonaire a été réalisée et pour deux patients, l'indication a une greffe a été retenue. Quatre patients sont décédés.

La recherche bibliographique, dans la base Pubmed, avec les mots clés *Benfluorex, pulmonary hypertension*, retrouve un article publié depuis le dernier rapport. Il s'agit d'une analyse des cas d'hypertension pulmonaire enregistrés dans la base de Pharmacovigilance de l'OMS (Vigilyze®). Le benfluorex est cité dans cet article comme faisant partie des « amphetamine-like drugs » comme la dexfenfluramine, la méthamphétamine, l'amphétamine et le clobenzorex ; avec un mécanisme en faveur de leur rôle dans la survenue d'une hypertension pulmonaire. L'objectif de ce travail étant de détecter de nouveaux médicaments pouvant être à l'origine de cas d'hypertension pulmonaire, les cas d'hypertension pulmonaire liés au benfluorex ne sont donc pas présentés dans cet article [*Hlavaty A, et*

al. Identifying new drugs associated with pulmonary arterial hypertension: A WHO pharmacovigilance database disproportionality analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2022]

Conclusions du rapporteur

Des cas d'hypertension pulmonaire continuent d'être transmis aux centres régionaux de Pharmacovigilance alors que le benfluorex est retiré du marché depuis près de 15 ans et des cas sont également enregistrés par le laboratoire Servier, en particulier lors des demandes d'indemnisation (ONIAM).

Les caractéristiques des cas d'hypertension pulmonaire précapillaire présentés dans cette mise à jour ne diffèrent pas des cas du rapport précédent. Le délai médian de déclaration après le diagnostic reste autour de 3 ans. Mais comme on peut s'y attendre, compte tenu de l'intervalle depuis la fin de la commercialisation du benfluorex en France, les délais entre le début de l'exposition au benfluorex et le diagnostic de l'hypertension pulmonaire peuvent être très longs : médiane à 193 mois soit 16 ans (similaire à celle du dernier bilan) avec une valeur extrême de plus de 45 ans (début de prise en 1975, diagnostic d'hypertension pulmonaire en décembre 2022). On retrouve également une exposition de moins de 6 mois avec un diagnostic 23 ans plus tard. Pour ces deux cas issus des CRPV, d'autres médicaments sont co-suspects pour un cas et il y a une autre cause possible d'HTAP. On peut s'interroger sur un biais mémoriel, puisque dorénavant le benfluorex fait partie des médicaments validés pouvant être à l'origine d'une hypertension pulmonaire.

A noter que malgré la diffusion d'une procédure de saisie des cas dans la base nationale, certains ne sont pas exploitables faute de données chiffrées.

Compte tenu du retrait de médicament depuis bientôt 15 ans, de l'absence de nouvelles données quant aux caractéristiques des cas d'hypertension pulmonaire déclarés au système national de Pharmacovigilance et aux laboratoires, le CRPV rapporteur propose la clôture de cette enquête.

Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

- Les échanges entre l'ANSM, le réseau des CRPV et l'ONIAM (Office National d'Indemnisation des Accidents Médicaux). En effet, le rapporteur signale que les cas déclarés au laboratoire Servier font tous suite à une demande d'indemnisation faite à l'ONIAM. Ces cas rapportent un cathétérisme cardiaque droit et n'ont pas été déclarés au système national de Pharmacovigilance que cela soit par le patient ou par le professionnel de santé qui a fait le diagnostic. Il a été souligné que dans d'autres cas de procédure ONIAM (en particulier pour les effets indésirables faisant suite à la vaccination contre le COVID-19), l'ONIAM demande la transmission systématique de la déclaration de Pharmacovigilance. Il apparaît important d'inciter à déclarer sur le portail de signalement, ou aux CRPV directement, les cas déposés pour un recours à l'ONIAM ;
Concernant le circuit des déclarations d'HTP associés au benfluorex, il a été souligné que la majorité des cas proviennent des CRPV du fait des collaborations avec les centres de référence de l'HTP qui réalisent les cathétérismes cardiaques droits et sont le plus souvent situés dans des centres hospitalo-universitaires avec des équipes expertes ; ainsi que de la thématique des HTP médicamenteuses ancrée et bien connue des CRPV ;
- La classification des HTP. Il a été rappelé que les HTP peuvent être soit précapillaires, post-capillaires ou mixtes et que seules les HTP précapillaires du groupe 1 correspondent à des HTAP ;
- L'avis de l'ANSM qui est en accord avec les conclusions du CRPV rapporteur à savoir la fermeture de l'enquête nationale de pharmacovigilance et ce notamment du fait du retrait du produit depuis près de 15 ans ainsi que de l'absence de nouvelles données sur les caractéristiques des cas d'HTAP déclarés via le système national de pharmacovigilance et au niveau des laboratoires. Malgré la fermeture de cette enquête, le benfluorex restera suivi en pharmacovigilance selon un dispositif de surveillance adapté.

Conclusions

Les membres du CSP suivent l'avis du CRPV rapporteur et sont en faveur de la fermeture de l'enquête sur le risque confirmé d'HATP en lien avec le benfluorex.

L'ANSM maintiendra une surveillance renforcée de tout nouveau cas d'intérêt qui pourrait être notifié avec le benfluorex, en s'appuyant à la fois sur l'analyse en continu des cas marquants de pharmacovigilance transmis par le réseau des CRPV, et sur le CSP « surveillance et pharmacovigilance » pour l'analyse collégiale des éventuels nouveaux signaux de sécurité détectés.

Références documentaires

Rapport du CRPV Paris Hôpital Européen Georges Pompidou