

Saint-Denis, le 28 Septembre 2010

COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

Compte rendu de la réunion du mardi 6 juillet 2010

Etaient présents :

Membres de la Commission nationale de pharmacovigilance :

M. MERLE (président)
Mme LAINE-CESSAC (vice-présidente)
Mme KREFT-JAIS (représentante de la Direction Générale de l'Afssaps)
Mme BOUXIN-METRO (représentant l'INSERM)
Mme DELOFFRE (représentant de la Direction Générale de la Santé)
M. MALLARET (Président de la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes)
M. ANDREJAK
Mme. AUTRET-LECA
Mme BARBAUD
M. BERNARD
M. BONNETERRE
Mme BOURRET
M. CARLIER
M. CARON
M. IMBS (suppléant de Mme SGRO)
M. JACQUES
M. LARRUMBE
Mme LEMER MALLE
M. LIEVRE
Mme LILLO-LE LOUET
M. MEILLIER (suppléant de Mme PAULMIER-BIGOT)
Mme PLACE (suppléante de Mme LOBATO DE FARIA)
M. RATINEY
M. SAVIUC
M. VIAL
M. WESTPHAL (suppléant de M. PELLETIER)

Etaient présents :

Mme CAILLET
Mme DURRIEU
Mme JONVILLE-BERA
Mme LACROIX
M. MONTASTRUC

Membres suppléants présents :

Mme LAPEYRE-MESTRE
Mme PERAULT-POCHAT
M. VAN AMERONGEN

DOSSIERS TRAITES PAR LABORATOIRES

BAYER SCHERING PHARMA AG: Suivi national des anticoagulants oraux: Pradaxa® (Dabigatran) et Xarelto® (Rivaroxaban).

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH: Suivi national des anticoagulants oraux: Pradaxa® (Dabigatran) et Xarelto® (Rivaroxaban).

SERVIER : Suivi national de Protelos® (ranélate de strontium)

BAXTER SAS : Bilan des suivis nationaux de pharmacovigilance des vaccins contre la grippe A/H1N1 et des antiviraux

GSK : Bilan des suivis nationaux de pharmacovigilance des vaccins contre la grippe A /H1N1 et des antiviraux

NOVARTIS : Bilan des suivis nationaux de pharmacovigilance des vaccins contre la grippe A/H1N1 et des antiviraux

ROCHE : Bilan des suivis nationaux de pharmacovigilance des vaccins contre la grippe A/H1N1 et des antiviraux

SANOFI PASTEUR : Bilan des suivis nationaux de pharmacovigilance des vaccins contre la grippe A/H1N1 et des antiviraux

GESTION DES CONFLITS D'INTERETS

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée au cours de la séance de la Commission Nationale de pharmacovigilance du 6 juillet 2010.

TABLE DES MATIERES

I - ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA CNPV DU 25/05/2010.....	6
II- SUIVIS NATIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE DES ANTICOAGULANTS ORAUX : PRADAXA® (DABIGATRAN) ET XARELTO® (RIVAROXABAN).....	7
III- SUIVI NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE DE PROTELOS® (RANELATE DE STRONTIUM) :	10
IV - BILAN DES SUIVIS NATIONAUX DES VACCINS ET DES ANTIVIRAUX MIS EN PLACE DANS LE CADRE DE LA PANDEMIE GRIPPALE A(H1N1)V	13

I - ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA CNPV DU 25/05/2010

Dossier suivi par Maria Boulos

Le compte-rendu de la CNPV du 25 mai 2010 a été adopté avec la modification suivante :

Page 9, Ligne 5 : **Remplacer** « comité technique du 13 octobre 2010 » **par** « comité technique du 13 octobre 2009 »

Page 13, Ligne 1 : Supprimer « transversale »

II- SUIVIS NATIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE DES ANTICOAGULANTS ORAUX : PRADAXA® (DABIGATRAN) ET XARELTO® (RIVAROXABAN)

Nom commercial	PRADAXA®	XARELTO®
DCI	Dabigatran	Rivaroxaban
ATC	B01AE07	B01AX06
Forme pharmaceutique	Gélules à 75 et 110 mg	Comprimé pelliculé à 10 mg
Classe pharmacologique	Agent antithrombotique	Agent antithrombotique
Procédure d'enregistrement	Centralisée	Centralisée
Rapporteur/corapporteur	Danemark/France	Suède/Allemagne
Titulaire de l'AMM	BOEHRINGER INGELHEIM	BAYER HEALTHCARE

Suivi national de Pradaxa® (Dabigatran)

CRPV Rapporteur : HEGP

1 – Introduction

Le dabigatran est un inhibiteur direct du facteur IIa, premier anticoagulant actif par voie orale, mis sur le marché en France le 15/12/2008. Son indication actuelle est la prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou. La dose recommandée est de 220 mg par jour, soit 2 gélules de 110 mg en une prise. Il est recommandé d'instaurer le traitement par voie orale à la posologie d'une seule gélule 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale, puis de poursuivre à la posologie de 2 gélules une fois par jour pour une durée totale de traitement de 10 jours pour les prothèses de genou et de 28 à 35 jours pour les prothèses de hanche.

La dose de 150 mg est réservée au sujet âgé de plus de 75 ans, à l'insuffisant rénal modéré (clearance de créatinine de 30-50 ml/min), et si association à l'amiodarone

Ce produit a été développé sans surveillance biologique par test de coagulation. Le PGR européen comprend principalement le suivi des accidents hémorragiques et des atteintes hépatiques et a été assorti au niveau national d'un suivi de pharmacovigilance.

Ce point présente les données de pharmacovigilance françaises sur une période de 17 mois (15/12/08-31/0510).

2 – Méthodologie du suivi

Analyse de l'ensemble des cas graves et non graves envoyés par Boehringer Ingelheim, des cas enregistrés dans la base nationale de PV jusqu'au 15/05/2010, des 4 PSURs couvrant la période du 18/03/2008 au 18/03/2010 et interrogation de la base de données bibliographique PubMed (mots clés : *dabigatran, safety, pharmacokinetic, prothrombin time, adverse effect*).

3 – Résultats

L'analyse a porté sur 210 cas d'effets indésirables avec le dabigatran. Les cas concernaient 100 femmes et 79 hommes (31 patients de sexe inconnu) avec un âge moyen de 69,4 ans. Un critère de gravité est présent pour 93 dossiers (44.3%) dont 6 décès (2.8% de l'ensemble des cas).

Présentation des effets indésirables par ordre de fréquence décroissante :

- 50 effets hémorragiques (soit 24% du total) : dans 21 cas il s'agit d'hématomes, dans 14 cas d'hémorragies digestives, 5 cas d'hématuries, 4 hémorragies non précisées et les 6 derniers cas il s'agit d'hémorragie cérébrale, intra-pulmonaire, une épistaxis et de 3 augmentations de la perte sanguine.
- 47 cas (soit 22% du total) d'inefficacité (EP/TVP), dont l'évolution est peu documentée avec le plus souvent arrêt du Pradaxa et mise en route d'un traitement par un autre anticoagulant ;
- 23 cas d'atteinte hépatique (soit 11%) ; il s'agit de 13 cytolyses biologiques et de 4 atteintes mixtes dont 2 ictères. Il n'y a que peu de cas graves et peu de bilans étiologiques sont réalisés, les prescripteurs se contentant d'arrêter et/ou de suivre l'évolution du bilan biologique.

Viennent ensuite, toujours par ordre décroissant, les effets digestifs (21 cas, soit 10%, il s'agit de troubles digestifs hauts) puis les anomalies du bilan de l'hémostase (21 cas soit 10%), les effets cutanés (10 cas soit 5%) et les atteintes hématologiques (7 cas, soit 3%).

L'analyse des 6 décès n'apporte pas d'éléments particuliers (un décès d'hémorragie cérébrale, un décès d'ischémie digestive, quatre décès de survenue brutale peu informatifs ne permettant aucune conclusion).

Le taux de notification des effets indésirables du dabigatran est de 3,71 pour 1000 patients traités. Les taux de notification des effets hémorragiques et hépatiques sont respectivement de 0.88 et 0.41 effets pour 1000 patients traités. Pour les accidents hémorragiques graves, l'incidence est de 0.56 effets pour 1000 patients traités. A noter

que pour Arixtra® (fondaparinux), l'incidence des accidents hémorragiques majeurs était de 0.55 effets pour 1000 patients traités.

L'analyse des 4 PSURs couvrant la période du 18/03/2008 au 18/03/2010 ne retrouve pas de signal en termes de tolérance et d'utilisation du dabigatran. La littérature médicale n'apporte pas d'éléments nouveaux.

4 – Conclusion du rapporteur

Ce premier bilan montre que l'utilisation du Pradaxa® est conforme aux recommandations de l'AMM et que le profil des effets indésirables est conforme à ce qui est décrit dans le RCP.,.

Le suivi doit être poursuivi, puisque dans les mois à venir une nouvelle indication va probablement être autorisée (prévention des événements thrombo-emboliques dans l'AC/FA). Par ailleurs il semble important qu'un test d'évaluation de l'activité anticoagulante du dabigatran soit rapidement disponible. Le laboratoire a informé les membres de la commission de la mise à disposition future d'un test de surveillance de l'activité anticoagulante dans les situations à risque. Ce test sera accompagné d'un guide d'utilisation et d'interprétation pour les professionnels de santé.

Suivi national de Xarelto® (Rivaroxaban)

CRPV Rapporteur : Angers

1 – Introduction

Le rivaroxaban est un inhibiteur direct du facteur Xa, hautement sélectif, compétitif, réversible, actif par voie orale à la dose de 10 mg par jour en une prise orale administrée 6 à 10 heures après l'intervention chirurgicale et commercialisé en France depuis le 06/05/2009 en prévention des accidents thromboemboliques dans les suites d'une chirurgie pour pose de prothèse totale de hanche ou de genou. Ce produit a été développé sans surveillance biologique par test de coagulation. Le PGR européen comprend principalement le suivi des accidents hémorragiques, les atteintes hépatiques, pancréatiques et rénales. Ce PGR a été assorti au niveau national d'un suivi. Le présent rapport évalue le suivi la première année de commercialisation.

2 – Méthodologie

Le suivi a consisté à analyser l'ensemble des cas graves et non graves envoyés par Bayer et ceux enregistrés dans la base nationale de PV jusqu'au 31/05/2010. Les calculs d'incidence de notification ont utilisé les données d'exposition fournies par la firme.

3 – Résultats

L'analyse a porté sur 237 cas auxquels doit être ajoutée une exposition au cours de la grossesse en attente d'information sur l'issue. Les cas concernent 120 femmes et 91 hommes (27 patients de sexe inconnu) âgés de 68 ± 12 ans. Les cas graves sont au nombre de 171 (72%) mais incluent 96 cas (40%) considérés médicalement significatifs sans les critères de gravité OMS.

Ces 237 cas totalisent 257 effets indésirables principaux parmi lesquels 36% sont inattendus :

- Six décès sont rapportés : trois possiblement dus à une embolie pulmonaire massive non prouvée, un dû à un accident vasculaire cérébral hémorragique par suspicion de rupture d'anévrisme et deux autres non reliés à la prise de rivaroxaban.

Les effets les plus fréquemment rapportés sont :

- les effets hémorragiques avec 96 cas dont 42% correspondent à une hémorragie majeure. Dans 43 cas, l'effet hémorragique touche le site opératoire ou sa proximité, dans 28 cas il survient à distance du site opératoire et dans 25 cas la localisation de l'effet hémorragique est inconnue.
- Les événements veineux thromboemboliques (EVTE) par inefficacité thérapeutique sont rapportés chez 62 patients. Ils sont considérés comme des effets inattendus. Il s'agit dans 29% des cas d'EVTE majeurs.
- Les effets hématologiques sont dominés par les anémies et les baisses d'hémoglobine qui peuvent être associées aux effets hémorragiques et traduisent leur sévérité ou être rapportées de façon isolée sans hémorragie évidente (22 cas).
- Les autres effets indésirables, dont le PGR prévoit une surveillance particulière, sont les effets hépatiques (11 cas), pancréatiques (1 cas), rénaux (4 cas) et les thrombopénies (7 cas). Les quelques cas de ces effets rapportés dans la période de suivi ne peuvent être reliés avec une imputabilité suffisante au rivaroxaban.
- En fonction de la classe organe, les autres effets indésirables se répartissent de la façon suivante : effets cardiaques (3 cas), effets digestifs (7 cas), effets neuropsychiatriques (7 cas), effets cutanés (16 cas).

Le taux de notification spontanée des effets indésirables du rivaroxaban est de 5,2 pour 1000 patients exposés. Pour les effets indésirables graves, Ce taux est de 3,6/1000. Ceux des effets hémorragiques et des EVTE majeurs sont respectivement de 0,8/1000 et 0,4/1000. L'analyse des trois PSUR couvrant la période du 15/09/2008 au 15/03/2010 n'apporte pas d'éléments nouveaux parmi les données internationales.

4 – Conclusion du rapporteur

Les effets indésirables rapportés dans ce suivi sont principalement attendus et listés dans le RCP. Ils ne font pas apparaître de problèmes nouveaux. La plausibilité des effets inattendus n'est pas suffisante, en l'état actuel du suivi, pour envisager de modifier le RCP du produit.

Discussion et conclusion de la commission nationale de pharmacovigilance

La Commission nationale de pharmacovigilance a été informée de l'extension d'indication en cours pour Pradaxa® dans la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients ayant une fibrillation auriculaire. Cette mise à disposition dans une population plus âgée, traitée au long cours et à risque hémorragique (personnes âgées, insuffisant rénaux...), qui peut susciter une certaine inquiétude quant au profil de risque de ces produits, rend d'autant plus nécessaire le suivi de l'activité anticoagulante. Dans la discussion, il a néanmoins été souligné que la cinétique de ces nouveaux anticoagulants oraux semble plus stable que celle des anti-vitamines K (AVK) et que la variabilité intra et interindividuelle de ces produits est également probablement inférieure à celle des AVK. Cependant, la validation d'un test de surveillance de l'activité de ces anti-thrombotiques fait partie des mesures de suivi suite à l'octroi de l'AMM de ces produits. Concernant Pradaxa®, un test de temps de thrombine a été validé et sa commercialisation est en cours de négociation avec le fabricant du kit. Concernant Xarelto®, un test de coagulation mesurant l'activité anti Xa est en cours de développement. La Commission nationale rappelle qu'il est important de disposer de ces tests, notamment en cas de problème hémorragique ou de thrombose afin d'orienter la prise en charge de ces patients, et ce d'autant plus qu'il n'existe pas d'antidote pour ces produits.

Les membres de la commission suivent les conclusions des rapporteurs et recommandent la poursuite du suivi national de Pradaxa® et de Xarelto® dans l'indication actuelle ainsi que dans la future indication pour Pradaxa® si l'AMM est octroyée.

Les membres de la commission souhaitent voir apparaître dans les suivis nationaux de ces nouvelles molécules « dabigatran » et « rivaroxaban » le niveau de SMR attribué à chacune d'entre-elles afin de disposer d'une vision globale de la place de ces nouvelles molécules dans l'arsenal thérapeutique existant, ainsi que la comparaison du taux de notification notamment celui des effets hémorragiques rapportés avec chaque spécialité.

III- SUIVI NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE DE PROTELOS® (RANELATE DE STRONTIUM) :

Deux présentations ont été effectuées devant la Commission Nationale de Pharmacovigilance : la première, du Centre Régional de Pharmacovigilance de Tours, suivie de celle du laboratoire Servier.

Présentation du CRPV de Tours :

1- Introduction

Protelos® (ranélate de strontium) est autorisé par une procédure centralisée, et est commercialisé en France depuis janvier 2006 dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Le suivi national des effets indésirables (EI) associés au Protelos® a été confié au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Tours en décembre 2007 à la suite d'une information européenne sur le risque de syndrome de DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Syndrom), cette alerte ayant été initiée par le CRPV de Tours.

2- Matériel et Méthodes

Tous les EI notifiés entre janvier 2006 et le 31 mars 2009 à la firme ou aux CRPV ont été pris en compte. Tous les EI graves ont été analysés. Parmi les EI non graves, seuls ceux pour lesquels Protelos® était le seul médicament imputé « suspect » ont été analysés.

3- Résultats

L'analyse porte sur **884 EI**, dont 36% cutanés, 17% digestifs et 16% cardiovasculaires. Ces EI sont graves dans 23% des cas dont 8 décès.

- Les 199 EI graves (1/15916 mois de traitement) sont cardiovasculaires (n=104; 52%), cutanés (n=51; 26%), hépato-digestifs (n=14; 6%), neurologiques (n=10; 5%), hématologiques (n=7 ; 3%), ostéo-musculaires (n=7 ; 3%), respiratoire (n=1; 1%) et « autres » (n=5; 2%). Les accidents thromboemboliques (39 embolies pulmonaires et 54 thromboses veineuses profondes) représentent 102 (98%) des 104 EI cardiovasculaires. Les 51 EI cutanés comprennent 19 cas de syndrome DRESS dont 12 ont été confirmés par un comité d'experts et 32 autres éruptions graves (dont 7 éruptions avec atteinte systémique et 1 syndrome de Stevens Johnson). Les autres EI graves les plus fréquents sont 5 atteintes hépatiques (3 cytolytiques et 2 mixtes), 5 troubles de mémoire, 5 pancytopenies, 4 convulsions et 2 pancréatites.
- Les 685 EI non graves retenus dans l'analyse, sont essentiellement cutanés (39%), digestifs (21%), ostéo-musculaires (11%), neurologiques (11%) et généraux (3%).

Lors du renouvellement d'AMM (novembre 2009), l'agence européenne du médicament (EMA) a considéré que le rapport bénéfice-risque de Protelos® restait positif, mais que les données de sécurité d'emploi devaient être surveillées par le biais de rapports périodiques de pharmacovigilance (PSURs) semestriels. Le rapport bénéfice-risque de ce médicament devra être réévalué dans 5 ans.

Note post-CN :

Concernant les décès, et après analyse médicale de ces cas en fonction des données disponibles, le rôle de Protelos® peut être retenu dans 1 cas de décès par DRESS et ne peut pas être éliminé dans la survenue d'une embolie pulmonaire mortelle.

Pour les 5 observations d'évolution fatale, le décès peut être attribué à une autre cause dans la mesure où ces patients, très âgés, avaient tous une tumeur maligne évolutive.

Enfin, le dernier décès concerne une mort subite chez une patiente pour laquelle l'étiologie (embolie pulmonaire) n'a été que suspectée dans la mesure où il n'y a pas eu d'autopsie.

4- Conclusions du rapporteur

L'incidence de l'ensemble des EI notifiés en France peut être estimée à 1/3 583 mois de traitement et à 1/342 patients. L'incidence des EI graves est de 1/15 916 mois de traitement. Les événements thromboemboliques veineux ou EVT (1/31 052 mois de traitement) dont la moitié sont des embolies pulmonaires représentent la moitié des EI graves.

Le risque thromboembolique veineux accru par rapport au placebo avait été identifié dès les essais cliniques (RR = 1,42 [1,08 ; 1,98]) et n'est pas expliqué par le mécanisme d'action du Protelos®. Un tiers des patients de cette étude ayant un facteur de risque de thrombose, l'avis du rapporteur est que la mise en garde déjà mentionnée dans le RCP devrait être transformée en une contre indication en cas d'antécédent EVT ou en cas d'EVT en évolution.

Les syndromes DRESS représentent plus du tiers des EI cutanés graves notifiés. L'incidence des syndromes DRESS confirmés peut être estimée à 1/25 276 [1/14 470-1/48 917] nouveaux patients traités. Le nombre de syndromes DRESS notifiés est stable dans le monde.

Compte tenu de leur court délai de survenue et de leur association à une éruption pouvant entrer dans le cadre d'une réaction d'hypersensibilité, le rapporteur est d'avis que les cas d'hépatites devraient faire l'objet d'une surveillance, ainsi que les cas pancytopénies.

5- Présentation du Laboratoire Servier

Après avoir rappelé que la survenue d'EVT avec Protelos® était un risque identifié depuis son enregistrement en septembre 2004, le laboratoire Servier a présenté :

les données issues des études cliniques de phase 3 (regroupant 6669 patientes) ayant conduit à mentionner ce risque dans la rubrique 4.4 du résumé des caractéristiques du produit (RCP),

- les études épidémiologiques réalisées sur le ranélate de strontium. Depuis l'enregistrement, plusieurs études épidémiologiques ont été réalisées afin d'évaluer l'incidence des EVT chez les patientes traitées par ranélate de strontium en pratique médicale usuelle :
 - Une étude de cohorte observationnelle prospective internationale incluant 13070 patientes qui seront suivies 3 ans (2200 patientes incluses en France)
 - Une analyse sur la base anglaise GPRD comparant l'incidence des EVT chez les patientes ostéoporotiques et non ostéoporotiques non traitées et chez les patientes ostéoporotiques traitées par ranélate de strontium ou par alendronate (Bréart G, Osteoporosis International 2009). Cette étude a montré un risque relatif de 1.75 pour les EVT dans la population ostéoporotique non traitée vs. la population non ostéoporotique, suggérant que l'ostéoporose est un facteur de risque intrinsèque d'EVT.
 - Une étude indépendante réalisée par le Pr. Saad Shakir au DSRU (Drug Safety Research Unit) incluant 10 782 patientes suivies 1 an. Le taux d'incidence annuel d'EVT dans la population traitée par ranélate de strontium est similaire à celui dans une population d'âge comparable et à celui de populations recevant d'autres traitements anti-ostéoporotiques.

Les résultats de ces études n'étaient pas de nature à modifier les données actuellement connues concernant le risque d'EVT au cours d'un traitement par ranélate de strontium.

- les études pharmacologiques disponibles :
 - Compte tenu des données chez l'animal il n'y a pas de rationnel à l'augmentation des EVT observée avec le ranélate de strontium
 - Une étude spécifique a été réalisée chez des femmes volontaires en bonne santé ménopausées (n=75, âge= 64 ans) et n'a pas montré de modification des paramètres de coagulation: TP, TQ, TCA, fibrinogène, antithrombine III, protéine C, protéine S, résistance à la protéine C activée, Inhibiteur du Plasminogène activé, fragments de thrombine 1 + 2 et D-Dimères, facteur VIII
 - Enfin, deux études cliniques indépendantes (Halil 2007, Bayhan 2009) ont été réalisées et ne montrent pas d'impact du ranélate de strontium sur les facteurs de la coagulation incluant l'homocystéine.
- Une comparaison de l'incidence des événements thromboemboliques apparaissant au cours d'un traitement par Protelos® avec les données de la littérature a également été effectuée.

Le laboratoire a montré que le pourcentage de patients avec antécédents d'EVT chez les patients présentant un EVT avec le ranélate de strontium est similaire à ce qui est décrit dans la littérature:

- **26%** dans la littérature dans une population du même âge (Oger 2000; Oger 2002).
- **15%** dans la cohorte,
- **11.6%** dans DSRU,
- **26%** dans GPRD,
- **20%** en post marketing

Au total, les conclusions du laboratoire sont les suivantes :

- Dans les essais cliniques, l'incidence annuelle des événements thromboemboliques a été supérieure dans le groupe Protelos® par rapport au groupe placebo (9,2 cas vs 6 cas/1000 patients-année).
- Ce risque potentiel d'EVT a été mentionné dans le RCP en précaution d'emploi et dans la notice-patient au moment de l'enregistrement.
- Au total, dans la pratique médicale réelle, les données des études de pharmaco-épidémiologie sont rassurantes.
- L'incidence et la sévérité des EVT survenant avec le ranélate de strontium sont comparables à ce qui est décrit dans la littérature pour des patientes de même âge.
- Il a été démontré que l'ostéoporose et ses conséquences constituent un facteur de risque d'EVT.

6- Discussion et conclusion de la Commission Nationale de Pharmacovigilance

En raison du risque de survenue de syndrome DRESS, il a été rappelé que le traitement doit être arrêté en cas de survenue d'éruption cutanée, tel que cela est mentionné dans le RCP et dans la notice.

Concernant les EVT, les membres de la commission ont conclu que les données recueillies depuis l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché ne permettaient pas de justifier l'ajout d'une contre-indication chez les patientes à risque, en lieu et place de la recommandation actuellement approuvée.

Protelos® continuera à faire l'objet d'une surveillance nationale par le CRPV de Tours, et européenne tel que prévu dans le plan de gestion des risques (PGR).

IV- BILAN DES SUIVIS NATIONAUX DES VACCINS ET DES ANTIVIRAUX MIS EN PLACE DANS LE CADRE DE LA PANDEMIE GRIPPALE A(H1N1)V

Introduction

Dans le cadre de la campagne nationale de vaccination contre la grippe A (H1N1) et de l'utilisation importante de traitements antiviraux en cas de pandémie grippale, l'encadrement de la sécurité d'emploi du vaccin et des antiviraux utilisés a reposé sur un programme organisé et coordonné par l'Afssaps, en collaboration étroite avec les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et les laboratoires pharmaceutiques concernés.

L'Afssaps a mis en place une surveillance des effets indésirables (EI) des vaccins antigrippaux A(H1N1)v et des antiviraux (oseltamivir et zanamivir) sur le territoire français par le biais de suivis nationaux de pharmacovigilance, s'intégrant dans les plans européens de gestion des risques (http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/pandemicinfluenza/european_strategy.pdf).

Le dispositif de gestion des risques s'articulait autour de trois axes :

1. **LE RECUEIL DES EI** et la mise en place des suivis nationaux de pharmacovigilance
2. **UN PROGRAMME D'INFORMATION** sur les risques et sur la déclaration des EI
3. **LA REALISATION D'ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES EN FRANCE** pour surveiller certaines populations à risque, et pour confirmer, si nécessaire, un signal émergent de la notification spontanée.

Deux fiches spécifiques de déclaration des EI pour les vaccins antigrippaux A(H1N1)v et pour les antiviraux ont été conçues pour les professionnels de santé et pour les patients.

De plus, afin de faciliter la déclaration par les professionnels de santé, une déclaration en ligne a été mise en place sur le site de l'Afssaps (télédéclaration).

Le suivi national de pharmacovigilance des vaccins antigrippaux A(H1N1)v a été confié au CRPV de Toulouse, celui de l'oseltamivir a été confié au CRPV de Lyon et celui du zanamivir au CRPV de Saint-Etienne.

Après vaccination antigrippale A(H1N1)v, les événements indésirables dits « d'intérêt particulier » concernaient :

- les affections du système nerveux,
- les réactions anaphylactiques,
- les vascularites,
- l'échec vaccinal,
- les décès.

Après traitement par un antiviral, les événements indésirables dits « d'intérêt particulier » concernaient :

- les troubles neuropsychiatriques,
- les échecs thérapeutiques ou résistance au traitement,
- les erreurs médicamenteuses,
- les décès.

De même, les complications hépatiques ou cutanées graves survenant après un traitement par TAMIFLU® et la survenue de troubles respiratoires à type de bronchospasme à la suite d'un traitement par RELENZA® étaient également considérées comme des effets « d'intérêt ».

De plus, certains groupes ont été identifiés comme « plus à risque », soit parce qu'ils faisaient partie des groupes prioritaires à vacciner en raison du risque de complications liées à la grippe elle-même, soit parce qu'ils étaient *a priori* plus susceptibles de développer un EI.

Ainsi, ont fait l'objet d'une surveillance renforcée et d'analyses spécifiques des EI :

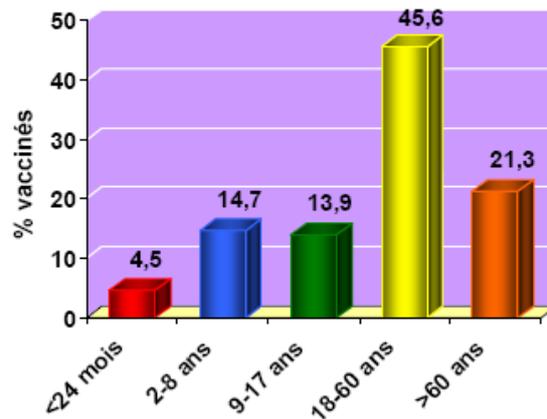
- les femmes enceintes et allaitantes ;
- les nourrissons et les enfants ;
- les patients immunodéprimés (déficit immunitaire ou traitement immunosuppresseur).

Bilan actualisé au 15/06/2010 du suivi national des vaccins A(H1N1)v

Nom du CRPV rapporteur : CRPV de Toulouse

Au 15 juin 2010, plus de 5,7 millions de personnes ont été vaccinées dont 4,1 millions par Pandemrix® et 1,6 millions par Panenza®. Seuls quelques milliers de doses de Celvapan® et Focetria® ont été utilisées.

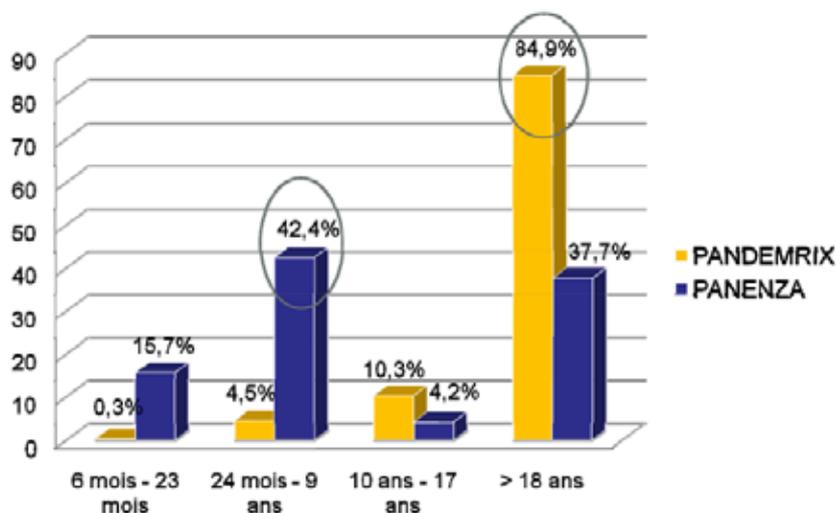
La répartition du nombre de personnes vaccinées par tranche d'âge est présentée ci-dessous :



Au total, 4801 notifications spontanées d'effets indésirables (80% par les professionnels de santé et 20% par les patients) ont été recueillies, dont 4183 avec Pandemrix® (dont 195 cas graves) et 591 avec Panenza® (dont 101 cas graves), d'où un taux de notifications de 10,2/10 000 et 3,7/10 000, respectivement. Plus des trois quarts (88%) des notifications ont été recueillies et analysées par le réseau national de pharmacovigilance.

16 cas d'effets indésirables avec Focetria® et 11 avec Celvapan® ont été colligés. Cinq cas graves ont été rapportés pour Focetria®. En raison du faible nombre de cas recueillis avec ces deux vaccins, le bilan présenté par le CRPV de Toulouse concerne uniquement les notifications relatives à Pandemrix® et Panenza®.

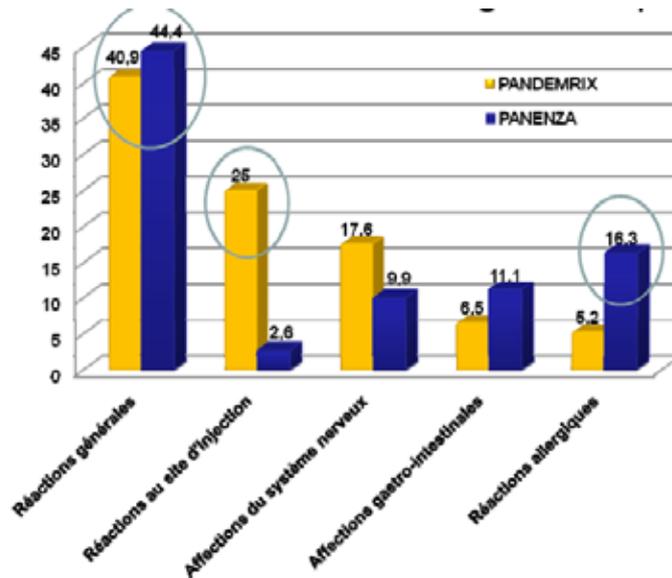
La répartition des cas par tranche d'âge avec Pandemrix® et Panenza® est présentée ci-dessous :



Pour ces 2 vaccins, les effets indésirables non graves attendus, de caractère bénin et transitoire, prédominent. La proportion de ces effets, comparée à la totalité des cas recueillis pour chacun des vaccins, est de 95,3% avec Pandemrix® et 84,3% avec Panenza®.

Les réactions au site d'injection sont les effets indésirables les plus fréquemment observés avec Pandemrix® alors que pour Panenza®, les réactions fébriles prédominent.

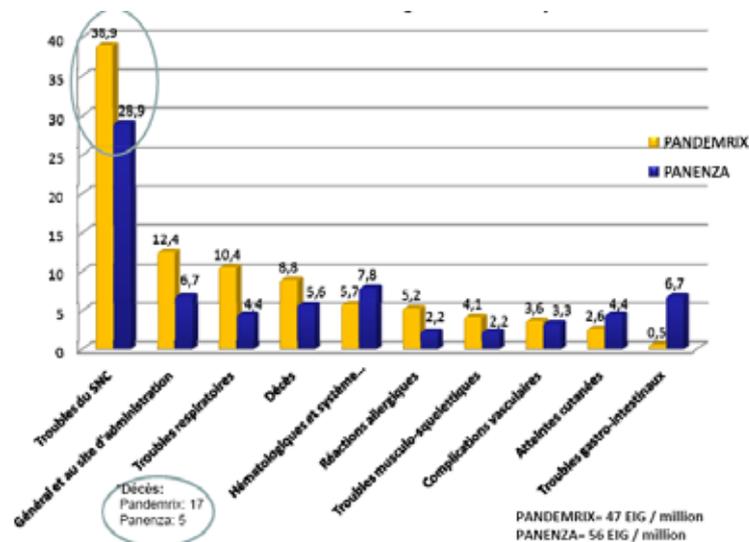
La répartition des cas non graves par système-organe rapportés avec Pandemrix® et Panenza® est présentée ci-dessous :



La proportion des cas médicalement significatifs observés après administration de Pandemrix® et de Panenza® est respectivement de l'ordre de 8,0% et de 10,0% de la totalité des cas rapportés. La majorité de ces effets est attendue et l'intensité a entraîné une gêne fonctionnelle et/ou une incapacité temporaire.

La proportion des notifications graves (à l'exception des cas graves rapportés chez la femme enceinte) rapportés avec Pandemrix® et Panenza® est respectivement de l'ordre de 4,7% et de 17,1% de la totalité des cas rapportés. Au vu des données cliniques et biologiques disponibles pour la majorité de ces observations, une association causale, entre l'effet indésirable grave observé incluant les effets indésirables « d'intérêt particulier » et la vaccination, ne peut être établie.

La répartition des cas graves par système-organe rapportés avec Pandemrix® et Panenza® est présentée ci-dessous :



Pour la majorité des effets indésirables « d'intérêt particulier », le nombre total de cas notifiés est nettement inférieur au nombre estimé de cas attendus dans la population des 5,7 millions de sujets vaccinés depuis le début de la campagne vaccinale et/ou dans les différentes périodes à risque considérées. Le nombre de cas attendus a été estimé en se basant sur les incidences annuelles de chacune des maladies décrites dans la littérature et rapportées à 5,7 millions de sujets vaccinés.

Les effets indésirables « d'intérêt particulier » rapportés chez l'adulte et chez l'enfant avec Pandemrix® et Panenza® sont présentés dans le tableau ci-dessous :

	PANDEMRIX	PANENZA		
Effet indésirable	Total cas	Total cas	TOTAL CAS	Commentaires
Réactions anaphylactiques	4	0	4	-
Affections démyélinisantes	11	4	15	- 8 cas de première poussée démyélinisante (6 Pandemrix, 2 Panenza) - 7 cas de poussées de SEP (5 Pandemrix, 2 Panenza)
<i>Incidence annuelle de base : 4-8/100 000 (Fromont A et al. Rev Neurol (Paris) 2009, 165 :671-75)</i>				
Guillain-Barré	8	5	13	Cas validés par les experts de l'observatoire
<i>Incidence annuelle de base : 2.8/100 000 (PMSI 2004-2008)</i> Nombre de cas attendus dans la période suivant le début de la vaccination (novembre) : 42				
Paralysie faciale	6	0	6	-
Névrite	4	0	4	-
Encéphalite	4	0	4	-
Convulsions	8	7	15	-
Vascularite	4	8	12	- 9 Purpuras rhumatoïdes (3 Pandemrix, 6 Panenza) - 1 syndrome de Kawasaki (Panenza) - 2 vascularites urticariennes (1 pandemrix, 1 Panenza)
Echec Vaccinal	2	0	2	-

Les effets indésirables inattendus rapportés chez l'adulte et chez l'enfant avec Pandemrix® et Panenza® sont présentés dans le tableau ci-dessous :

	PANDEMRIX	PANENZA		
Effet indésirable	Total cas	Total cas	TOTAL CAS	Commentaires
Crises hypertensives	22	1	23	- Immédiates (n=19) - Retardées (n=4)
Péricardite	4	0	4	-
PTI	6	4	10	-

Données chez la femme enceinte :

Panenza® est recommandé pour la vaccination des femmes enceintes à partir du deuxième trimestre de la grossesse. A ce jour, plusieurs dizaines de milliers de femmes enceintes ont été exposées à ce vaccin. Les cas graves rapportés dans cette population concernent principalement des morts *in utero* (13) et des fausses couches (12).

Un bilan des 30 cas rapportés chez les femmes enceintes exposées à Pandemrix® ou à Panenza® est présenté dans le tableau ci-dessous :

Effet indésirable	Pandemrix	Panenza	Focetria	Inconnu	TOTAL CAS
Mort fœtale In utero	1	12	0	0	13
Fausse couche	2	8	1	1	12
Anasarque foeto-Placentaire	0	1	0	0	1
Tachycardie fœtale	0	1	0	0	1
Troubles du rythme fœtal	0	1	0	0	1
Détresse respiratoire	0	1	0	0	1
Anamnios	0	1	0	0	1

A ce jour, aucune donnée ne permet de relier ces événements à la vaccination. Les résultats des investigations (autopsie, ...) ne sont, à l'heure actuelle, pas tous disponibles en raison de délais de réalisation et d'interprétation. Il est à noter, qu'en dehors de toute vaccination, la fréquence de ce type d'évènements est, pour les morts intra-utérines, de l'ordre de 3 à 9 pour 1000 naissances vivantes, et de 10 à 20% de fausses couches spontanées dans la population générale au premier trimestre de la grossesse.

Conclusions :

Au vu de ces données préliminaires, le suivi prospectif réalisé depuis le 20 octobre 2009 et jusqu'au 15 juin 2010, à partir d'une population de 5,7 millions de vaccinés, permet de conclure à un profil de sécurité d'emploi des vaccins A/H1N1 globalement satisfaisant avec un taux de 52 notifications d'effets indésirables/millions doses.

Quelle que soit la tranche d'âge considérée, aucun signal particulier n'a pour le moment été identifié. Néanmoins, les études pharmaco-épidémiologiques menées chez la femme enceinte (COFLUPREG, PREVAXGRIP) et l'observatoire des syndromes de Guillain-Barré sont toujours en cours.

L'analyse du profil des effets indésirables graves n'a pas montré de différences entre le vaccin adjuvanté et le vaccin non adjuvanté. Toutefois, un effet indésirable particulier est mis en évidence avec le Pandemrix® : il s'agit des paresthésies isolées ascendantes (sans signes évocateurs de syndrome de Guillain-Barré) d'évolution favorable dans les jours suivant la vaccination.

Perspectives :

Le CRPV de Toulouse soumettra très rapidement un bilan des notifications spontanées à 6 mois après la vaccination, ainsi qu'une analyse des effets indésirables « d'intérêt particulier ».

Par ailleurs, une comparaison des déclarations issues des patients et des professionnels de santé et une comparaison des notifications avec les vaccins grippaux A/H1N1 et d'autres vaccins sont également en cours de réalisation par le CRPV de Toulouse.

Bilan du suivi national de l'oseltamivir (TAMIFLU® et OSELTAMIVIR PG®)

Nom du CRPV rapporteur : CRPV de Lyon

L'Oseltamivir est un inhibiteur sélectif de la neuraminidase du virus de la grippe. TAMIFLU® a obtenu une AMM européenne selon une procédure centralisée en juin 2002 et est commercialisé par les laboratoires Roche en France depuis novembre 2002 dans le traitement et la prophylaxie de la grippe.

De plus, en prévision de la pandémie grippale, l'Etat avait demandé à la Pharmacie Centrale des Armées de fabriquer et de déposer une demande d'AMM pour Oseltamivir PG®. Cette AMM a été octroyée en novembre 2009 dans le traitement et la prophylaxie de la grippe en cas de pandémie officiellement déclarée. L'EPRUS (Etablissement de préparation et de réponses aux urgences sanitaires) est l'exploitant de ce médicament et l'Ageps (Agence générale des équipements et produits de santé) était chargée de l'information médicale et de la pharmacovigilance.

Tous les cas notifiés entre le 1^e octobre 2009 et le 26 avril 2010 au laboratoire Roche, à l'Ageps ou aux CRPVs ont été pris en compte. Ont été exclus de l'analyse, les cas correspondant à un effet indésirable survenu avant le 1^e juillet, les cas trop peu documentés, et les cas pour lesquels une autre cause était évidente.

Les données de la base Thalès fournies par le laboratoire Roche ont été utilisées pour caractériser les prescriptions. Le nombre de boîtes distribuées pendant cette période a été fourni par le laboratoire Roche puis par l'EPRUS.

Selon l'analyse de la base de données Thalès, le nombre d'ordonnances de TAMIFLU® a été de 523 317 sur une période de 6 mois (septembre 2009 – février 2010).

L'âge moyen des patients ayant une prescription de TAMIFLU® était de 30,8 ans et la proportion des traitements préventifs selon l'âge des patients était sensiblement équivalente (4 à 6,6 %), sauf chez les patients de 70 ans et plus où elle était de 11,9 %.

Entre le 1^e octobre 2009 et le 26 avril 2010, 210 des 257 notifications reçues ont été retenues. 33 de ces notifications provenaient de patients ou de leur famille.

Après exclusion de 15 cas d'erreurs médicamenteuse sans conséquence et d'un cas de mésusage, l'analyse a porté sur 194 notifications d'effets indésirables dont 68 (35 %, dont 4 décès) avec critère de gravité et 126 sans critère de gravité, pour un total de 280 effets indésirables.

Ces notifications concernaient 100 femmes et 89 hommes (sexe non précisé dans 5 cas), d'âge moyen 28,4 ± 24,5 ans (âge médian : 22 ans). Le traitement était curatif dans 146 cas (33 fois pour une grippe A(H1N1)v confirmée), prophylactique dans 24 cas et préemptif dans un cas (non connu dans 23 cas).

La répartition des effets indésirables et des prescriptions selon l'âge et le type de traitement montre que les cas notifiés concernent plus fréquemment les nourrissons de moins de 1 an (respectivement 4,6 % des cas et 0,3 % des prescriptions), les enfants (respectivement 33,5 % et 20,1 %), les patients de plus de 70 ans (respectivement 6,7 % et 2,7 %) et les traitements préventifs (respectivement 14 % et 6,1 %). Il est à noter un biais de notification

favorisant la déclaration des cas chez les enfants ou lors d'un traitement prophylactique, et le fait que les nourrissons de moins de 1 an ont probablement été préférentiellement traités en secteur hospitalier.

Pour les notifications concernant exclusivement TAMIFLU®, le taux de notification des cas survenus entre octobre 2009 et mars 2010 est d'environ 11 cas pour 100 000 traitements et d'environ 4 cas graves pour 100 000 traitements.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient digestifs (25 %), dermatologiques (13,9 %), psychiatriques (13,2 %) et neurologiques (10,7 %).

Quatre décès ont été notifiés. Pour 3 d'entre eux, la responsabilité de TAMIFLU® a été jugée improbable. Dans le 4ème cas, il s'agit d'un suicide pour lequel les informations disponibles sont succinctes et le lien de causalité n'a pu être évalué.

Parmi les effets indésirables « d'intérêt », 24 patients ont présenté un effet indésirable neuropsychiatrique dont des enfants de 3 à 12 ans dans 9 cas (37,5 %), des adultes dans 15 cas, et 3 patients âgés de plus de 70 ans. Tous les EI neuropsychiatriques sont survenus en traitement curatif chez les enfants et chez deux des trois patients âgés de plus de 70 ans, suggérant un rôle possible de la pathologie traitée.

Concernant les effets indésirables hépatiques, 12 cas sont survenus en traitement curatif (non précisé 1 fois) et dans un délai court (moins de 5 jours dans 8 des 11 cas où cette information est disponible). Ces éléments plaident en faveur d'une origine infectieuse, éventualité non explorée dans la plupart des ces observations. Aucun des 8 cas graves ne permet d'imputer formellement l'oseltamivir, notamment en raison de l'existence d'un traitement associé, d'une autre cause possible ou d'un délai de survenue non évocateur.

Les 24 cas d'erreurs médicamenteuses étaient dans 14 cas des erreurs d'administration, dans 4 cas des erreurs de délivrance et dans 2 cas des erreurs de prescription (non précisé dans 4 cas). Neuf cas d'erreurs médicamenteuses se sont accompagnés d'effets indésirables non graves, toujours des surdosages accidentels ayant entraîné des effets indésirables attendus, avec une évolution favorable.

Après exclusion de deux notifications d'erreurs médicamenteuses sans conséquence, 9 notifications concernaient des femmes enceintes, dont 4 avec des critères de gravité. Il s'agissait d'un traitement curatif (3), prophylactique (4) ou préemptif (1) (non précisé : 1).

Les 4 cas avec critère de gravité étaient : un cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë avec une suspicion de pneumopathie d'hypersensibilité, deux cas de fausse couche spontanée (FCS) et un cas de migraine aggravée avec survenue de crises après chaque prise.

Les 5 cas sans critère de gravité étaient 3 cas de vomissements dont un accompagné d'un érythème, 1 cas de troubles digestifs sans précision et 1 cas d'urticaire survenue 12 h après le début du traitement avec relais par zanamivir compliqué de la survenue d'un bronchospasme.

Quatre-vingt deux cas pédiatriques (enfants de moins de 13 ans) ont été notifiés, dont 8 erreurs médicamenteuses sans conséquence.

Au total, 74 cas d'effets indésirables ont été répertoriés dans cette population, soit 38 % des notifications avec effet indésirable alors que cette population représente 20,4 % des prescriptions.

Vingt-et un cas comportaient un critère de gravité, soit 28 % des cas pédiatriques (*versus* 40 % pour les cas adultes).

Le traitement était curatif dans 63 cas et prophylactique dans 4 cas (non précisé dans 7 cas). Les cas avec un critère de gravité rapportaient principalement des réactions aiguës d'hypersensibilité ou des troubles digestifs.

La répartition des effets indésirables en pourcentage selon la catégorie d'âge montre que les réactions d'hypersensibilité et les troubles digestifs sont plus souvent rapportés chez les enfants de 12 ans et moins, mais cette différence n'est pas significative. En revanche, les effets indésirables psychiatriques sont rapportés de façon équivalente par rapport à la population adulte (13,8 % vs. 14,3 %).

Conclusion

Les effets indésirables les plus fréquemment notifiés étaient digestifs, dermatologiques ou de type allergique, psychiatriques ou neurologiques.

Aucun signal particulier ou nouveau n'est apparu lors de l'analyse des effets indésirables.

La nature des effets indésirables rapportés chez les enfants est globalement similaire à celle rapportée chez les adultes, à l'exception des réactions aiguës d'hypersensibilité et des troubles digestifs, plus fréquemment notifiés. La proportion d'effets indésirables psychiatriques rapportée chez les enfants est équivalente à celles des adultes. Les quelques observations d'atteintes hépatiques ou cutanées graves, considérées comme des « effets d'intérêt », ne permettent pas de retenir clairement la responsabilité de l'oseltamivir.

Au total, ce suivi national de pharmacovigilance de l'oseltamivir n'a pas permis d'identifier de signal préoccupant en relation avec son utilisation importante pendant cette période. Le profil des effets indésirables notifiés est conforme à celui décrit dans le RCP actuel, et aucun effet indésirable nouveau et clairement attribuable à l'oseltamivir n'a été mis en évidence.

Bilan du suivi national de zanamivir (RELENZA® et zanamivir IV)

Nom du CRPV rapporteur : CRPV de Saint-Etienne

Zanamivir est un inhibiteur sélectif de la neuraminidase du virus de la grippe. RELENZA®, utilisé en inhalation, a obtenu une AMM selon une procédure de reconnaissance en juillet 1999 et est commercialisé en France par les laboratoires GSK depuis novembre 1999 dans le traitement et la prophylaxie de la grippe.

Par ailleurs, dans le cadre du traitement de certaines formes graves de grippe A(H1N1)v, une étude clinique de phase II a débuté en France avec zanamivir IV. Parallèlement, zanamivir IV a été mis à disposition des prescripteurs sous forme d'ATU nominative depuis le 26 octobre 2009. Cette ATU nominative était accompagnée d'un protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) établi par l'Afssaps en concertation avec le laboratoire GSK.

Tous les cas notifiés entre le 1^{er} octobre 2009 et le 30 avril 2010 au laboratoire GSK ou aux CRPVs ont été pris en compte. Le nombre de boîtes de RELENZA® distribuées pendant cette période a été fourni par l'EPRUS et le nombre d'ATU nominative de zanamivir IV a été fourni par le laboratoire GSK.

RELENZA®

Entre le 1^{er} octobre et le 26 mars 2010, 117 461 boîtes de RELENZA® ont été distribuées.

Jusqu'au 30 avril 2010, 4 notifications d'effets indésirables ont été colligées. Ces notifications concernaient 4 femmes enceintes (3 en traitements prophylactiques et un en traitement curatif). Ces notifications concernaient 2 cas d'erreurs d'administration et 2 cas d'effets indésirables sans critère de gravité (suspicion de dyspnée et bronchospasme pour l'un et vomissements et pétéchies pour l'autre). Tous ces cas étaient d'évolution favorable.

Zanamivir IV :

Entre le 26 octobre et le 30 avril 2010, 34 patients ont reçu du zanamivir IV par le biais d'ATU nominatives. Sur la même période, 14 événements indésirables graves ont été notifiés pour 4 hommes et 8 femmes, d'âge moyen 43 ans, et 2 enfants de 5 ans et 11 ans.

Tous les patients présentaient des formes sévères de grippe A(H1N1)v et étaient hospitalisés en réanimation avec une défaillance respiratoire nécessitant une ventilation. 6 patients ont nécessité une circulation extracorporelle. Tous les patients, à l'exception de 2, avaient précédemment reçu de l'oseltamivir. La durée moyenne de traitement par zanamivir IV était de 6,6 jours (1 – 15).

Douze cas rapportent un décès. Dans 10 d'entre eux, le décès a été considéré par le réanimateur comme sans rapport avec le zanamivir. Les 2 autres décès étaient la conséquence d'une défaillance multiviscérale pour laquelle les causes sont multiples.

Les 2 autres événements indésirables concernent un cas de bradycardie et un cas d'atteinte hépatique associée à une augmentation de la créatinine plasmatique (anomalies hépatiques déjà présentes avant le début du traitement). Dans les 2 cas, l'imputabilité est jugée douteuse.

Au 22 janvier 2010, 29 patients étaient inclus dans l'essai clinique de phase II, et 4 événements indésirables hépatiques graves sont signalés. Selon les informations disponibles, il n'y a pas de tableau clinique spécifique ni de lien de causalité évident entre zanamivir IV et les événements hépatiques. Toutefois, un lien de causalité avec le médicament ne peut être exclu.

Cette alerte a été suivie d'une information destinée aux investigateurs de l'essai clinique et aux prescripteurs de l'ATU nominative.

Conclusion :

Le suivi de RELENZA® n'a pas montré d'alerte ou de faits marquants.

Le suivi du zanamivir IV en France rapporte principalement 12 décès, pour lesquels la relation avec le zanamivir est jugée exclue ou difficile à analyser en raison d'un contexte de grippe grave avec de multiples complications.

L'alerte concernant le risque hépatique n'a pas entraîné des modifications dans la poursuite de l'étude clinique de phase II.

Le suivi national de pharmacovigilance du zanamivir n'a pas permis d'identifier de signal préoccupant en relation avec son utilisation pendant cette période. Aucun effet indésirable nouveau clairement attribuable au zanamivir n'a été mis en évidence.

Conclusion de la commission nationale de pharmacovigilance :

Les suivis nationaux de pharmacovigilance des vaccins antigrippaux A(H1N1)v, de l'oseltamivir et du zanamivir n'ont pas permis d'identifier de signal préoccupant en relation avec l'utilisation importante de ces spécialités pendant la période de pandémie grippale A(H1N1)v.

Le profil des effets indésirables notifiés est conforme à celui décrit dans les RCP actuels, et aucun effet indésirable nouveau et clairement attribuable à ces médicaments n'a été identifié.

L'évolution des cas d'expositions au cours de la grossesse doit faire l'objet d'un suivi.

Enfin, les résultats du suivi national des vaccins antigrippaux seront consolidés et complétés, avec notamment un bilan des notifications à 6 mois après la vaccination et une analyse des effets indésirables «d'intérêt particulier», ainsi qu'une comparaison des déclarations issues des patients et des professionnels de santé et une comparaison des notifications avec les vaccins grippaux A/H1N1 et d'autres vaccins.

La présentation de ces données est prévue pour la fin de l'année 2010.