

CT012015023
12/02/2014
Direction de la Surveillance
Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance
Dr. Patrick Maison

Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012015023

Séance du mardi 10 février 2015 de 09h30 à 17h00 en salles 1 & 2

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Kamel MASMOUDI	Membre		X
Valérie GRAS-CHAMPEL	Suppléante	X	
Pascale LAINE-CESSAC	Membre		X
Siamak DAVANI	Membre	X	
Françoise HARAMBURU	Membre	X	
Christian RICHE	Membre		X
Dominique CARLHANT-KOWALSKI	Suppléante	X	
Antoine COQUEREL	Membre		X
Sophie FEDRIZZI	Suppléante	X	
Alain ESCHALIER	Membre		X
Marie ZENUT	Suppléante	X	
Catherine SGRO	Membre/Suppléante du président	X	
Michel MALLARET	Membre	X	
Céline VILLIER	CRPV invité	X (matin)	
Jacques CARON	Membre		X
Sophie GAUTIER	Suppléante	X	
Marie-Laure LAROCHE	Membre	X	
Thierry VIAL	Membre/Président	X	
Joëlle MICALLEF	Membre	X	
Dominique HILLAIRE-BUYS	Membre	X (matin)	
Pierre GILLET	Membre		X
Lucie JAVOT	Suppléante	X	
Pascale JOLLIET	Membre		X
Gwenaëlle VEYRAC	Suppléante	X	
Milou-Daniel DRICI	Membre		X
Fanny ROCHER	Suppléante	X	
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre	X	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Thierry TRENQUE	Membre	X	
Marie-Paule ROUX	CRPV invité	X	
Eric BELLISSANT	Membre		X
Sylvie PICARD	Suppléante	X	
Nathalie GUILLEMANT-MASSY	Membre	X	
Patrick MISMETTI	Membre		X
Claire GUY	Suppléante	X	
Martine TEBACHER-ALT	Membre	X	
Jean-Louis MONTASTRUC	Membre		X
Haleh BAGHERI	Suppléante	X (matin)	
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	X	
Hervé LE LOUET	Membre		X
Samy BABAI	Suppléant	X (matin)	
Agnès LILLO LE LOUET	Membre		X
Christine LE BELLER	Suppléante	X (matin)	
Pirayeh DUFOUR-LAMARTINIE	Membre		X
Sixtine GINISTY	Suppléante	X	
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Membre	X	
Michel BIOUR	Membre	X (après-midi)	
Joëlle MICHOT	Suppléante	X (matin)	
Françoise BAVOUX	Membre	X	
Gabrielle JONCHERE	Interne	X	
Margaux LAFAURIE	Interne	X	
Marine LE BRAS	Externe en pharmacie	X	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
ANSM			
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
Patrick MAISON	Directeur	X	
Marie-Laure VEYRIES	Référent Information scientifique	X	
Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance			
Florence CARDONA-GIORDANO	Chef de Pôle	X	
Christelle DESITTER	Coordonnateur des réseaux de vigilance	X	
Dorothée DURAND	Evaluateur	X	
Bich-Hang PHAM	Evaluateur	X	
Emilie VITTAZ	Coordonnateur des réseaux de vigilance	X	
Morgane HERVE-BAZIN	Interne	X	
Pôle Plateforme de réception et d'orientation des signaux			
Irène BIDAULT	Evaluateur	X	
Sylvie LEREBOURS	Evaluateur	X	
DIRECTION DE LA STRATEGIE			
Pôle Epidémiologie des produits de santé			
Cédric COLLIN	Evaluateur	X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, NEPHROLOGIE			
Produits en Hématologie, Immunologie, Néphrologie			
Marc MARTIN	Chef d'équipe Produits	X	
Emilie BRETON	Evaluateur	X	
Céline CHARTIER	Evaluateur	X	
Véronique TONNAY	Evaluateur	X	
Produits en Oncologie, Radiopharmaceutique			
Samantha AKAKPO	Evaluateur	X	
Tessy BENSABAT	Evaluateur	X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE			
Produits Cardiovasculaire, Thrombose, Métabolisme			
Lofti BOUDALI	Chef d'équipe Produits	X	
Gwenaëlle EVEN	Evaluateur	X	
Françoise GOEBEL	Evaluateur	X	
Aude LE MONNIER	Evaluateur	X	
Produits en Endocrinologie, Gynécologie, Urologie			
Isabelle YOLDJIAN	Chef d'équipe Produits	X	
Pauline DAYANI	Evaluateur	X	
Elise TOURNIEUX	Evaluateur	X	

Nom des participants		Statut	Présent	Absent /excusé
ANSM				
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS				
Philippe VELLA	Directeur		X	
Nathalie RICHARD	Directeur adjoint		X	
Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie				
Catherine DEGUINES	Chef d'équipe Produits		X	
Alice ARIBAUD	Evaluateur		X	
Claire FERARD	Evaluateur		X	
Marie PAREL	Evaluateur		X	
Rym YOUDARENE	Evaluateur		X	
Produits Antalgie, Rhumatologie, Pneumologie, ORL, Stomatologie et Ophtalmologie				
Benjamin BURRUS	Evaluateur		X	
Cécile ROCHE	Evaluateur		X	
Marie-Caroline PESQUIDOUS	Evaluateur		X	
Produits Stupéfiants et Psychotropes				
Emilie MONZON	Evaluateur		X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES				
Produits en Maladies Infectieuses				
Nathalie MORGENSZTEJN	Chef d'équipe Produits		X	
Sophie CHOULIKA	Evaluateur		X	
Aurélien VITORES	Evaluateur		X	
Produits en Dermatologie, hépato-gastroentérologie et Maladies métaboliques rares				
Elodie SOLE	Evaluateur		X	
Violaine VERMILLARD	Evaluateur		X	
Anne-Claire DE SAINT-PIERRE	Interne		X	
DIRECTION DES THERAPIES INNOVANTES, DES PRODUITS ISSUS DU CORPS HUMAIN ET DES VACCINS				
Vaccins, Médicaments dérivés du sang				
Alexis JACQUET	Evaluateur		X	
Swany PERRIN	Interne		X	
DIRECTION DE L'EVALUATION				
Accès à l'innovation-développement				
Annie LORENCE	Référent RTU		X	

Gestion des conflits d'intérêt

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été déclarée ni retenue au cours de la séance du Comité technique de pharmacovigilance du 10 février 2015.

Sujets abordés		Avis EU nécessaire avant publication
<p><u>1. Introduction</u> Adoption du compte-rendu du 13 janvier 2015 – CT012015013</p>	Pour adoption	
<p><u>2. Dossiers Produits – Substances (National)</u> Suivi national de pharmacovigilance des vaccins ROTARIX® et ROTATEQ® : Actualisation des données de pharmacovigilance concernant le ROTARIX® sur la période mai 2006 – janvier 2012</p>	Pour avis	Non
<p><u>3. Dossiers thématiques</u></p>		
<p><u>4. Tour de table</u></p>		

Déroulement de la séance

Nom du dossier	Suivi national de pharmacovigilance des vaccins ROTARIX® et ROTATEQ® : Actualisation des données de pharmacovigilance concernant le ROTARIX® sur la période mai 2006 – janvier 2012
Dossiers Produits – Substances (National)	
Direction en charge du dossier	Direction BIOVAC
CRPV en charge du dossier	CRPV de Tours
Références documentaires	
Rapport et présentation du CRPV de Tours	
Suivi national de pharmacovigilance des vaccins ROTARIX® et ROTATEQ® : Actualisation des données de pharmacovigilance concernant le ROTARIX® sur la période mai 2006 – janvier 2012	

Nom commercial	Rotarix®	Rotateq®
DCI	Rotavirus, virus vivant atténué	Rotavirus, virus pentavalent vivant atténué
Forme pharmaceutique	suspension buvable en applicateur prérempli pour administration orale	solution buvable
Classe pharmacologique	Vaccins	vaccins
Procédure d'enregistrement	Procédure centralisée	Procédure centralisée
Titulaire de l'AMM	Laboratoires GlaxoSmithKline	Laboratoires Sanofi Pasteur MSD

1. Introduction

En France, deux vaccins vivants sont indiqués dans la prévention des infections à rotavirus : Rotarix® et Rotateq®, disponibles respectivement depuis 2006 et 2007. Dans son avis du 29 novembre 2013, le Haut Conseil de Santé publique (HCSP) recommande la vaccination contre les rotavirus, des nourrissons âgés de moins de 6 mois.

Le Comité Technique de Pharmacovigilance a pris connaissance de la mise à jour du bilan des données de pharmacovigilance (présenté une première fois lors du comité technique de décembre 2014) recueillies par le réseau national des CRPV et par les laboratoires GlaxoSmithKline et Sanofi Pasteur MSD depuis la mise sur le marché national jusqu'au 31 octobre 2014 dans le cadre du suivi national des effets indésirables (EI) initié par l'ANSM en janvier 2012 et confié au CRPV de Tours.

2. Bilan national des données de pharmacovigilance rapportées depuis la mise sur le marché des vaccins contre les infections à rotavirus jusqu'au 31 octobre 2014.

2.1-Rotarix®

Un total de 422 cas, dont 161 graves (38%), a été rapporté pour Rotarix® sur le marché national depuis mai 2006. Les EI recueillis sont principalement digestifs (74,6%) avec 35 cas d'invaginations intestinales aiguës (IIA) survenus dans le mois suivant la vaccination. Vingt et un de ces 35 cas sont survenus dans les 7 jours suivant la vaccination, dont trois particulièrement graves : 2 hospitalisations en réanimation (5,7%) et 1 décès (2,8%).

	El Graves	El non graves	Total
El digestifs	111 (69%)	204 (78%)	315 (75%)
El hématologiques	5 (3%)	0	5 (1%)
El Cutanés	2 (1.25%)	17 (6.5%)	19 (4%)
Malaises/fausse route	3 (2%)	1(0.5%)	4 (1%)
Autres EI	13 (8%)	26 (10%)	39 (9%)
Inefficacité	26 (16%)	0	26 (6%)
Erreurs médicamenteuses	1 (0.75%)	13 (5%)	14 (4%)
	161	261	422

Répartition des EI de Rotarix® en fonction du type et de la gravité

	Nombre EI
Ensemble des EI	422
El graves	161
El non graves	261
Invaginations intestinales post vaccinales (délai inférieur à 1 mois)	35
Invaginations intestinales post vaccinales (délai : J0 à J7)	21
Rectorragies (graves)	13
Gastroentérites et diarrhées (graves)	44
Malaises/fausses routes (graves)	3
Inefficacité	26

Parmi les 67 EI non digestifs, ont été rapportés 6 urticaires et 4 cas de malaises-apnées correspondant à des fausses routes probablement favorisées par les modalités d'administration (seringue pour administration orale).

2.2-Rotateq®

Un total de 86 cas, dont 40 graves (47%), a été rapporté pour Rotateq® sur le marché national depuis janvier 2007. Les EI recueillis sont principalement digestifs (74,4%) avec 12 cas d'invaginations intestinales aiguës (IIA) survenus moins d'un mois après la vaccination. Six de ces 12 cas sont survenus dans les 7 jours suivant la vaccination, dont 1 après la 3^{ème} dose et ayant évolué vers le décès (8,3%).

	El graves	El non graves	Total
Digestifs	31 (77.5%)	33 (72%)	64
Autres EI	3 (7.5%)	7 (15%)	10
Inefficacité	3 (7.5%)	4 (9%)	7
El Cutanés	1 (2.5%)	2 (4%)	3
Malaises/fausse route	2 (5%)	0	2
	40	46	86

Répartition des EI de Rotateq® en fonction du type et de la gravité

	Nombre de cas
Ensemble des EI	86
EI graves	40
EI non graves	46
Invaginations intestinales post vaccinales (délai inférieur à 1 mois)	12
Invaginations intestinales post vaccinales (délai : J0 à J7)	6
Gastroentérites et diarrhées (graves)	3
Rectorragies (graves)	2
Malaises/fausses routes (graves)	2
Inefficacité	7

Parmi les 15 EI non digestifs, ont été rapportés 1 urticaire et 2 cas graves de malaises-apnées correspondant à des fausses routes probablement favorisées par les modalités d'administration (tube unidose souple pour administration orale).

3. Bilan international des données disponibles de pharmacovigilance rapportées depuis la mise sur le marché des vaccins contre les infections à rotavirus

3.1-Rotarix®

Un total de 23 450 EI, dont 10 361 EI graves (44%), a été rapporté pour Rotarix® dans le monde de juillet 2004 au 31 mai 2013. Parmi les EI d'intérêt particulier ont été dénombrés : 650 cas d'IIA (toutes graves), 48 cas de cyanose, 30 cas d'apnée, 64 cas d'hypersensibilité et 13 cas de maladie de Kawasaki (dont 12 graves).

3.2-Rotateq®

Un total de 21 174 EI, dont 7 582 EI graves (36%), a été rapporté pour Rotateq® dans le monde depuis novembre 2005 jusqu'au 27 novembre 2013. Parmi les EI d'intérêt particulier ont été dénombrés : 944 cas d'IIA (dont 905 graves), 88 cas d'apnée et 62 cas de maladie de Kawasaki (dont 61 graves).

4. Discussion

L'analyse des données nationales de pharmacovigilance rapportées au 31 octobre 2014 par le CRPV de Tours révèle l'existence de points sécuritaires préoccupants tels que :

- Un taux de notifications d'EI graves bien supérieur avec ces vaccins par rapport à celui d'autres vaccins pédiatriques recommandés dans le calendrier vaccinal.
- Un taux de notifications des IIA survenant dans les 7 jours de la vaccination proche du risque attribuable estimé par une étude épidémiologique publiée, soit de l'ordre de 6 cas supplémentaires d'IIA pour 100 000 nourrissons vaccinés. En terme de gravité, les IIA post vaccinales identifiées durant ce suivi national semblent plus sévères que les IIA spontanées avec un taux de complications létales ou mettant en jeu le pronostic vital, de 8.5% (4/47 IIA post vaccinales). Ce taux élevé de complications graves post vaccinales pourrait s'expliquer par un âge plus jeune des nourrissons vaccinés (âge médian 3 mois), les IIA spontanées survenant plutôt vers 6 mois, ou par un retard de prise en charge (banalisation des symptômes post vaccination ?).
Le risque de malaise au moment de l'administration pourrait nécessiter une information des professionnels sur les modalités d'administration permettant de minimiser ce risque. L'ajout du risque d'urticaire (pour la spécialité Rotarix®) et de gastroentérite, même en l'absence de déficit immunocombiné sévère (pour les deux spécialités), est à envisager.
- La maladie de Kawasaki figure parmi les EI d'intérêt particulier. Si aucun cas n'a été rapporté dans le suivi national, il faut rappeler qu'un signal avait été identifié durant le développement clinique de Rotateq® et que, pour ce même vaccin, 62 cas ont été rapportés en période post-

commercialisation au niveau international.

5. Conclusion et perspectives

Compte-tenu des données issues du suivi national de pharmacovigilance et des données internationales analysées dans les rapports de synthèse périodiques de pharmacovigilance, les membres du Comité Technique de Pharmacovigilance ont adopté à l'unanimité les conclusions suivantes :

- Ce suivi national de pharmacovigilance confirme la survenue d'effets indésirables graves au décours de la vaccination anti-rotavirus en France, dont le taux de notification est préoccupant si on le compare aux taux de notification observés avec d'autres vaccins pédiatriques. Il souligne en particulier la gravité des invaginations intestinales aiguës attribuables à la vaccination.
- Les membres du CTPV s'interrogent sur le bien-fondé de recommander la généralisation de cette vaccination en France et demandent que ce rapport soit transmis rapidement à la Haute Autorité de Santé et à la Direction Générale de la Santé.
- Le CTPV préconise que des informations soient transmises aux professionnels de santé et aux familles sur la gravité de ces effets indésirables. Il insiste sur la nécessité absolue de rappeler les signes cliniques d'appel de l'invagination intestinale aiguë afin de permettre un diagnostic et une prise en charge précoces, ce qui en améliore le pronostic.

Les conclusions de ce rapport seront adressées aux pays rapporteurs européens pour ces 2 vaccins afin que des modifications de l'information soient envisagées.

Un cas marquant d'entérocolite nécrosante d'évolution fatale chez un enfant traité par Varitect® et vacciné par Rotateq®, rapporté après la période d'analyse du suivi, a été discuté lors du comité technique. Un total de huit cas d'entérocolite chez les patients vaccinés par Rotateq® est enregistré dans la base de données Eudravigilance. Même si le lien entre Rotateq® et l'entérocolite ne peut être affirmé, il ne peut être exclu dans la mesure où des entérocolites sont rapportées avec le rotavirus sauvage.

Les membres du CTPV souhaitent que ce cas marquant accompagne l'envoi du rapport actualisé du CRPV de Tours auprès de la DGS et de la HAS.

L'avis du comité technique de pharmacovigilance a été rendu à l'unanimité.