

Compte rendu de séance

CT012015103
 17/11/2015
 Direction de la Surveillance
 Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance
 Dr. Patrick Maison

Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012015103

Séance du mardi 17 novembre 2015 de 09h30 à 17h30 en salles 1, 2 & 3

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Kamel MASMOUDI	Membre	X	
Michel ANDREJAK	Suppléant	X	
Pascale LAINE-CESSAC	Membre	X	
Siamak DAVANI	Membre		X
Marie-Blanche VALNET RABIER	Suppléante	X	
Françoise HARAMBURU	Membre	X	
Dominique KOWALSKI	Membre	X	
Antoine COQUEREL	Membre		X
Alain ESCHALIER	Membre		X
Marie ZENUT	Suppléante	X	
Catherine SGRO	Membre/Suppléante du président	X	
Michel MALLARET	Membre	X	
Régis BORDET	Membre		X
Sophie GAUTIER	Suppléante	X	
Marie-Laure LAROCHE	Membre	X	
Thierry VIAL	Membre/Président	X	
Joëlle MICALLEF	Membre		X
Anne DEFAULT	Suppléante	X	
Dominique HILLAIRE-BUYS	Membre		X
Véronique PINZANI	Suppléante	X	
Pierre GILLET	Membre		X
Nadine PETITPAIN	Suppléante	X	
Pascale JOLLIET	Membre		X
Caroline JOYAU	Suppléante	X	
Milou-Daniel DRICI	Membre		X
Anne SPREUX	Suppléante	X	
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre	X	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Thierry TRENQUE	Membre	X	
Malak ABOU TAAM	Suppléante	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
Emmanuelle BONDON-GUITTON	Suppléante	X	
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	X	
Frédérique BEAU-SALINAS	Suppléant	X	
Hervé LE LOUET	Membre		X
Samy BABAI	Suppléant		X
Agnès LILLO LE LOUET	Membre	X	
Christine LE BELLER	Suppléante	X	
Pirayeh DUFOUR-LAMARTINIE	Membre		X
Sixtine GINISTY	Suppléante	X	
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Membre	X	
Michel BIOUR	Membre		X
Joëlle MICHOT	Suppléante	X	
Françoise BAVOUX	Membre	X	
Laurence MOACHON	Suppléante	X	
Maritza MARKARIAN	CRPV Invité	X	

Nom des participants		Statut	Présent	Absent /excusé
ANSM				
DIRECTION GENERALE				
Dominique MARTIN	Directeur général		X (benfluorex)	
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE				
Patrick MAISON	Directeur		X	
Céline MOUNIER	Directeur adjoint		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	
Bich-Hang PHAM	Evaluateur		X	
Béatrice POROKHOV	Evaluateur		X	
Emilie VITTAZ	Coordonnateur des réseaux de vigilance		X	
Thibault DE WITASSE-THEZY	Interne		X	
Marion LASSALLE	Interne		X	
Céline LE GALLUDEC	Interne		X	
Pôle Plateforme de réception et d'orientation des signaux				
Pascal AURICHE	Evaluateur		X	
Irène BIDAULT	Evaluateur		X	
Sylvie LEREBOURS	Evaluateur		X	
Julia PORTEBOIS	Evaluateur		X	
DIRECTION SCIENTIFIQUE ET DE LA STRATEGIE EUROPEENNE				
Mahmoud ZUREIK	Directeur		X	
Pôle épidémiologie des produits de santé				
Sara MIRANDA	Evaluateur		X	
Pôle coordination européenne et internationale				
Isabelle ROBINE	Chargé de mission au PRAC		X	
DIRECTION AFFAIRES JURIDIQUES ET REGLEMENTAIRES				
Pôle Réglementaire				
Carole FOSSET	Evaluateur		X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, NEPHROLOGIE				
Produits en Hématologie, Immunologie, Néphrologie				
Céline CHARTIER	Evaluateur		X	
Produits en Oncologie, Radiopharmaceutique				
Marie GADEYNE	Evaluateur		X	
Liora BRUNEL	Evaluateur		X	X
Emilie BRETON	Evaluateur		X	

Nom des participants		Statut	Présent	Absent /excusé
ANSM				
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE				
Céline DRUET	Directeur par intérim		X	
Produits en Endocrinologie, Gynécologie, Urologie				
Isabelle YOLDJIAN	Chef d'équipe Produits		X	
Pauline DAYANI	Evaluateur		X	
Muriel ECHEMANN	Evaluateur		X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS				
Produits Antalgie, Rhumatologie, Pneumologie, ORL, Stomatologie et Ophtalmologie				
Souad FAIDI	Evaluateur		X	
Marie-Caroline PESQUIDOUS	Evaluateur		X	
Sarah LEONE-BURGOS	Interne		X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES				
Produits en Maladies Infectieuses				
Ingrid CLAVERIE	Evaluateur		X	
Produits en Dermatologie, hépato-gastroentérologie et Maladies métaboliques rares				
Cécile DOP	Evaluateur		X	
Dina SANCTUSSY	Evaluateur		X	
Violaine VERMILLARD	Evaluateur		X	
DIRECTION DES THERAPIES INNOVANTES, DES PRODUITS ISSUS DU CORPS HUMAIN ET DES VACCINS				
Vaccins, Médicaments dérivés du sang				
Sara FRANCO	Evaluateur		X	
Alexis JACQUET	Evaluateur		X	

Gestion des conflits d'intérêt

Monsieur Thierry VIAL n'a pas participé à la présentation ni aux délibérations relatives au suivi national de pharmacovigilance des vaccins GARDASIL® et CERVARIX® en raison de l'existence d'un risque de conflit 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 mardi 17 Novembre 2015.

Sujets abordés		Avis EU nécessaire avant publication
<u>1. Introduction</u>		
Adoption du compte-rendu du comité technique de pharmacovigilance du 20 octobre 2015 Erreur ! Source du renvoi introuvable.	Pour adoption	
<u>2. Dossiers Produits – Substances (National)</u>		
Dossier Benfluorex (MEDIATOR®, BENFLUOREX MYLAN®, BENFLUOREX QUALIMED®) :		
2.1	<ul style="list-style-type: none"> • Suivi national de pharmacovigilance sur le risque de valvulopathie • Suivi national de pharmacovigilance sur le risque d'HTAP • Enquête de pharmacovigilance relative aux atteintes pleurales • Présentation générale du profil de sécurité de benfluorex 	Pour avis
2.2	Suivi national des vaccins anti-HPV – GARDASIL® et CERVARIX®	Pour avis
<u>3. Tour de Table</u>		
	Tour de table des cas marquants et de la littérature	Pour discussion

Déroulement de la séance

Nom du dossier	Dossier Benfluorex (MEDIATOR[®], BENFLUOREX MYLAN[®], BENFLUOREX QUALIMED[®]) : <ul style="list-style-type: none"> • Suivi national de pharmacovigilance sur le risque de valvulopathies • Suivi national de pharmacovigilance sur le risque d'HTAP • Enquête de pharmacovigilance relative aux atteintes pleurales • Présentation générale du profil de sécurité de benfluorex
Direction en charge du dossier	Direction CARDIO
CRPV en charge du dossier	CRPV de Paris HEGP CRPV de Lyon

Références documentaires

Rapports et présentations du CRPV de Paris HEGP, du CRPV de LYON et le la Direction Produits CARDIO

Présentation du dossier

Nom commercial du princeps	Mediator[®]
DCI	Benfluorex
Classe pharmacologique	ATC : Autres antidiabétiques, insulines exclues
Indication	Adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale (jusqu'en 2009)
Procédure d'enregistrement du princeps	Médicament enregistré en procédure nationale en 09/04/1976 et retiré du marché le 30/11/2009
Laboratoires ayant commercialisé le benfluorex	Laboratoires Servier/Qualimed/Mylan

Suivi national de pharmacovigilance sur le risque de valvulopathies sous benfluorex

Le suivi national de pharmacovigilance des valvulopathies rapportées sous benfluorex a été ouvert en Mai 2011 et confié au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Lyon. Deux présentations ont déjà été faites en comité technique de pharmacovigilance (CTPV) : 28 juin 2011 et 11 septembre 2012. Le présent rapport rassemble les données mises à jour depuis la commercialisation du benfluorex (1976) jusqu'au 30 Avril 2015.

1. Méthode

Pour ce bilan actualisé, la Base nationale de pharmacovigilance (BNPV) a été interrogée afin de retrouver les cas de valvulopathies déclarés entre le 1^{er} janvier 2012 et le 30 avril 2015. De même, les laboratoires ont fournis toutes leurs notifications reçues pendant cette même période. Ces nouvelles données ont été intégrées aux notifications reçues par les CRPV et les laboratoires entre le 9 avril 1976 et le 31 décembre 2011 et qui avaient fait l'objet d'une analyse antérieure. La présente analyse a donc porté sur l'ensemble des notifications reçues entre la date de début de commercialisation et le 30 avril 2015. Tous les cas ont été retenus à l'exception des cas sans aucune information sur la nature de la valvulopathie, des cas avec valvulopathie connue avant le début du traitement et non aggravée par celui-ci, et des cas survenus hors France. Chaque cas a fait l'objet d'une analyse permettant de décrire les caractéristiques de la population, et notamment les facteurs de risque cardiovasculaire, les caractéristiques du traitement, le type et la sévérité des valvulopathies et leur évolution.

2. Résultats

Au total, 6743 cas de valvulopathies associées à une exposition au benfluorex ont été notifiés. Parmi eux, 324 ont été exclus portant à 6419 cas le nombre de cas analysés. La grande majorité des cas (90%) a été notifiée avant le 31/12/2013.

Les caractéristiques de la population des cas sont essentiellement marquées par une prédominance féminine (74,8%), la fréquence du surpoids ou de l'obésité (59,1%) et la fréquence des facteurs de risque cardio-vasculaires associés (84,8% des cas avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire).

La durée moyenne de l'exposition au benfluorex est de 77,6 mois. Dans 79 cas (1,2%), elle est inférieure à 3 mois. La posologie est supérieure aux posologies recommandées (> 450 mg/jour) dans 76 cas (1,2%). L'indication est hors AMM chez au moins 1167 patients (31,4%).

La valvulopathie a été diagnostiquée après un délai médian de 71 mois (0,7 à 419) après le début du traitement. Chez 39 patients, ce délai était \leq 3 mois. Pour 3833 patients (59,7%), le diagnostic de valvulopathie a été fait après l'arrêt du traitement, avec un délai médian au diagnostic de 19 mois (1 à 365 mois). Pour 1861 patients (29%), le benfluorex a été poursuivi après le diagnostic de valvulopathie, avec une durée médiane d'exposition supplémentaire de 27 mois (1 à 259 mois).

Le nombre total de valves cardiaques atteintes est de 11841, soit en moyenne 1,8 par patient. Il s'agit de l'atteinte d'une seule valve pour 2360 patients (36,8%), 2 valves pour 2783 patients (43,4%), 3 valves pour 1185 patients (18,5%) et 4 valves pour 90 patients (1,4%). On retrouve essentiellement une atteinte de la valve aortique, présente chez 4974 (77,5%) patients essentiellement sous la forme d'une fuite (93,6% des atteintes de la valve aortique) ou de la valve mitrale, présente chez 4885 (76,1%) patients essentiellement sous la forme d'une fuite (97,3% des atteintes de la valve mitrale). En cas de fuite, les grades de sévérité sont majoritairement \leq 3 (88,5% des fuites aortiques et 88,6% des fuites mitrales). Il est à noter la présence d'une anomalie valvulaire congénitale chez 120 (1,9%) patients ayant une atteinte de la valve aortique et 231 (3,6%) patients ayant une atteinte de la valve mitrale.

Au total 774 patients ont eu une chirurgie de remplacement valvulaire, dont 101 (13%), en raison d'un rétrécissement valvulaire isolé (RA isolé dans 97 de ces cas). Chez 7 de ces patients, la durée d'exposition au benfluorex est \leq 3 mois. L'âge moyen des patients opérés est de 57,3 ans. Le délai médian entre la date de diagnostic de valvulopathie et la chirurgie est de 6 mois (de 0 à 228 mois). La majorité (84%) des patients a eu bénéficié du remplacement d'au moins 2 valves. Une anomalie congénitale valvulaire est plus fréquemment retrouvée chez les patients ayant eu une chirurgie par rapport à ceux n'en ayant pas eu (9,8% versus 1,9% pour les chirurgies aortiques et 10,3% versus 3,6% pour les chirurgies mitrales).

Deux cent trente-sept décès (3,7%) ont été rapportés chez des patients (53,6% d'homme) d'âge médian de 70 ans (29 à 94) au moment du décès. Parmi les causes de décès, 69 (29,5%) sont survenus dans les suites d'une chirurgie de remplacement valvulaire (dont 42 (17,9%) dans les 3 ans suivant la chirurgie) et 77 (32,5%) sont de cause cardiovasculaire.

Une analyse complémentaire portant sur les patients ayant été exposés à des posologies de benfluorex > 450 mg montre que le type de valve atteinte et la sévérité de l'insuffisance valvulaire sont superposables à ceux de l'ensemble des patients.

3. Conclusion et propositions du rapporteur

Le suivi des notifications de valvulopathies associées à un traitement par benfluorex confirme les données des précédents suivis présentés aux comités techniques de pharmacovigilance de juin 2011 puis en juin et septembre 2012.

On peut constater que :

- la majorité des notifications a été rapportée entre 2011 et 2012, et que le nombre de notifications diminue depuis 2014 avec seulement 664 (10,3%) cas rapportés entre le 01/01/2014 et le 30/04/15.
- les données démographiques et d'exposition au benfluorex sont comparables à celles des études déjà réalisées.
- les caractéristiques des valvulopathies sont similaires à celles présentées lors des précédentes

présentations

- en cas de chirurgie de remplacement valvulaire, les valves concernées sont essentiellement les valves aortiques et mitrales.

En conséquence, et dans la mesure où les notifications résiduelles encore rapportées ne semblent pas en mesure de modifier les connaissances sur ce risque, le rapporteur propose de clore le suivi national des valvulopathies associées à la prise de benfluorex.

4. Discussion du Comité Technique de Pharmacovigilance

Ces résultats prennent en compte le pic de notification qui a eu lieu entre 2011 et 2012, pic lié à la médiatisation et au courrier incitant les patients à réaliser une échocardiographie (décembre 2010). Les résultats ne font pas apparaître d'information nouvelle par rapport à ce qui a déjà été présenté dans les bilans précédents.

Il a été souligné, par un membre du CTPV, que les échographies cardiaques et les histologies n'ont pas été relues d'une part par l'absence d'experts disponibles et d'autre part car les critères de caractérisation de valvulopathies médicamenteuses changent régulièrement et ne font pas l'objet de consensus.

Par ailleurs, si cela est nécessaire, des analyses complémentaires sont possibles à partir des informations issues de l'analyse des cas contenus dans la BNPV.

5. Conclusion du Comité Technique de Pharmacovigilance

Au final, le CTPV s'est prononcé à l'unanimité en faveur de la clôture de ce suivi sur les valvulopathies rapportées sous benfluorex, du fait qu'aucune nouvelle information ne ressort et que le nombre de nouvelles notifications diminue depuis 2014.

La clôture de cette enquête n'empêche pas la poursuite de la surveillance de ce médicament dans le cadre de la pharmacovigilance classique basée sur la notification spontanée au réseau national des CRPV et/ou aux laboratoires concernés.

Suivi national de pharmacovigilance sur le risque d'HTAP sous benfluorex

1. Introduction

Dans le cadre du suivi national de pharmacovigilance sur les hypertensions artérielles pulmonaires (HTAP) rapportées avec le benfluorex, confié en février 2011 au CRPV Paris-HEGP, un premier rapport a été présenté lors du comité technique de pharmacovigilance (CTPV) du 28/06/2011 et portait sur les cas d'HTAP recueillis depuis la commercialisation du benfluorex en 1976 jusqu'au 30/04/2011.

Un second bilan, portant sur la période 1976 - 31/12/2011, a été réalisé et présenté au CTPV du 11/09/2012.

Pour ces deux rapports, l'ensemble des cas avaient été revus par un pneumologue présent au CTPV du 11/09/2012. Une première mise à jour des données sans expertise des cas par un pneumologue avait été réalisée jusqu'au 30/06/2012.

L'ANSM a demandé au CRPV de Paris-HEGP de réaliser une nouvelle mise à jour des cas d'HTAP rapportés en France sous benfluorex.

2. Méthodes

Les cas d'HTAP recueillis du 1er juillet 2012 au 31 mars 2015 par les CRPV et les laboratoires pharmaceutiques ayant commercialisé le benfluorex (Servier, Qualimed, Mylan) ont été analysés.

3. Résultats et discussion

Entre le 01/07/2012 et le 31/03/2015, un total de 699 cas codés HTAP a été recueilli. La notion de réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit (KTCD) n'est retrouvée que dans 189 dossiers de pharmacovigilance avec :

- 59 cas notifiés aux CRPV (78,7% des cas CRPV),
- 129 cas transmis par les laboratoires Servier (20.7% des cas Servier),
- 1 cas par les laboratoires Mylan/Qualimed.

Le détail des résultats du KTCD permet de classer :

- 49 cas en hypertension artérielle pulmonaire précapillaire (HTAP) avec 3 cas d'évolution fatale,
- 45 cas d'HTAP post-capillaire ou mixte (7 cas d'évolution fatale).

Sur cette période, parmi le nombre total de cas déclarés, la proportion des cas d'HTAP avec résultats détaillés du KTCD diminue : 21% lors du premier bilan contre 7% actuellement. Néanmoins les caractéristiques des cas rapportés restent similaires au cours du temps, même si on note pour ce dernier bilan une diminution des antécédents d'exposition à un autre anorexigène (18% versus 35% lors du bilan fin 2011).

Sur cette période, la comparaison des dates de diagnostic et des dates de déclaration de pharmacovigilance montre la persistance d'un retard à la notification des 49 cas d'HTAP confirmée. Depuis le début du suivi, une diminution des diagnostics et de la notification des cas est observée par rapport à 2011 ; néanmoins, de 2012 à 2014 de nouveaux cas ont été diagnostiqués (entre 8 et 13 cas selon l'année) et notifiés (entre 15 et 21 cas selon l'année).

Pour les HTAP post-capillaires et mixtes, la proportion des cas validés diminue également (6,4% versus 15,1% lors du bilan jusqu'en fin 2011). Le sexe ratio diminue avec augmentation de la proportion d'hommes alors que la répartition des indications reste similaire (anorexigène dans 33% versus 38% lors du bilan au 31/12/2011) et sans variation des antécédents d'exposition à un autre anorexigène (31,1% versus 32,4%). Dans les deux types d'atteinte (HTAP et HTAP postcapillaire ou mixte), les moyennes des PAPm et des PAPO du premier bilan au 31/12/2011 et de la mise à jour des données en 2015 ont été comparées par un test de Student et les résultats ne retrouvent pas de différence significative.

4. Conclusion et propositions du rapporteur

Des cas d'HTAP chez des patients ayant été exposés au benfluorex continuent à être diagnostiqués et déclarés spontanément au système national de pharmacovigilance et aux laboratoires. Ainsi, 1,5 cas d'HTAP pré-capillaire confirmée par le détail du cathétérisme cardiaque droit ont été déclarés par mois sur la dernière période du suivi de pharmacovigilance allant de juillet 2012 à fin mars 2015, ce qui est logique par rapport au délai médian de diagnostic d'environ 9 ans retrouvé sur l'ensemble du suivi.

Globalement, les caractéristiques des cas rapportés lors de ce suivi semblent superposables à celles des cas précédemment rapportés. Il existe néanmoins une nette diminution de la proportion de nombre de cas documentés exploitables, notamment pour les cas transmis par les laboratoires. Pour le critère de définition d'une HTAP, qui nécessite la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit, 78,7% des cas CRPV mentionnent cet item contre seulement 20,7% des cas transmis par les laboratoires Servier.

Ces données,- persistance de la notification de cas d'HTAP,- long délai de diagnostic,- problème de codage des cas par les laboratoires, incitent le rapporteur à proposer la poursuite du suivi de pharmacovigilance selon des modalités différentes. Le rapporteur souhaite une transmission des cas par les laboratoires uniquement après recherche dans le commentaire de la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit pour cibler les cas d'intérêt, et avec précision sur l'âge du patient avec la date de naissance.

5. Discussion du Comité Technique de Pharmacovigilance

Le délai de diagnostic d'une HTAP médicamenteuse est long, en particulier pour le benfluorex où on estime que le délai médian entre le début de l'exposition et le diagnostic est de 9 ans. D'une part, le benfluorex ayant été retiré du marché en 2009, et d'autre part, le taux de notification d'HTAP de l'ordre de 1,5 cas par mois étant considéré comme significatif il apparaît donc nécessaire de suivre ces effets pendant encore quelques années.

Concernant la qualité des cas du laboratoire qui font rarement mention d'un diagnostic de certitude de

l'HTAP par un cathétérisme droit, il est chronophage de tous les analyser pour n'en retenir qu'une petite partie. Un des membres du CTPV souligne que le cathétérisme cardiaque droit est un examen invasif, devant être réalisé par des cliniciens spécialisés. Il s'agit cependant de l'examen requis pour définir les cas d'HTAP. La proposition de demander au laboratoire de ne fournir que les cas pour lesquels un cathétérisme cardiaque droit a été effectué est donc pertinente.

D'autre part, la demande du rapporteur d'analyser uniquement les cas d'HTAP avec cathétérisme cardiaque droit ne doit pas empêcher les laboratoires de continuer à transmettre au CRPV rapporteur les autres cas graves d'hypertension pulmonaire. Un travail de tri et d'identification entre HTAP confirmée par cathétérisme cardiaque droit et HTAP non confirmée doit être demandé aux laboratoires.

6. Conclusion du Comité Technique de Pharmacovigilance

Sur un total de 25 membres votants, le CTPV s'est prononcé en faveur de la poursuite du suivi national de pharmacovigilance sur les hypertensions artérielles pulmonaires rapportées avec le benfluorex (20 voix pour, 1 voix contre et 4 abstentions). Les votes minoritaires se justifient par l'absence d'intérêt de poursuivre ce suivi, le risque d'HTAP étant connu.

Cependant les modalités de ce suivi devront être modifiées : les cas CRPV seront tous intégrés à l'analyse, mais les cas laboratoires devront être analysés en amont afin de distinguer les HTAP confirmées par cathétérisme cardiaque droit et celles qui ne le sont pas. Ainsi le CRPV rapporteur analysera uniquement les cas confirmés d'HTAP. Les autres cas graves d'HTAP devront toujours être transmis au CRPV. Cette mesure a été adoptée par 24 voix pour et 2 abstentions sur un total de 26 membres votants. Les votes minoritaires se justifient par le risque de ne pas identifier tous les cas avec HTAP confirmé si la distinction des cas est effectuée par les laboratoires.

Enquête de pharmacovigilance sur le risque d'atteintes pleurales sous benfluorex

1. Introduction

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a ouvert le 22 mai 2015 une enquête officielle de pharmacovigilance confiée au CRPV de Paris-HEGP, relative aux atteintes pleurales rapportées sous benfluorex. L'objectif de cette enquête est d'évaluer une possible relation entre fibrose pleurale et benfluorex, décrire les cas d'atteinte pleurale, mais aussi, par analogie aux fibroses décrites avec les dérivés de l'ergot de seigle, les cas de fibrose rétropéritonéale ou pulmonaire, ainsi que les cas de péricardite rapportés au système national de pharmacovigilance et aux laboratoires avec le benfluorex.

2. Méthodes

Les cas graves et non graves recueillis de la date de début de commercialisation au 31/03/2015 par les CRPV et les laboratoires pharmaceutiques ayant commercialisé le benfluorex (Servier, Qualimed/Mylan) saisis avec l'un des termes préférentiels suivants du dictionnaire MedDRA : épanchement pleural, pleurésie, fibrose pleurale, pleurectomie, pleuropéricardite, péricardite, fibrose rétropéritonéale, fibrose pulmonaire ont été analysés.

3. Résultats et discussion

Cette enquête recense 11 cas de fibrose pleurale dont 9 sont survenues au cours du traitement par benfluorex et qui sont parfois associées à d'autres effets indésirables décrits avec benfluorex : 6 cas de valvulopathie et 2 cas d'HTAP.

Dans 6 cas, le bilan étiologique est considéré comme négatif. L'histologie lorsqu'elle est disponible retrouve une inflammation non spécifique ou une pachypleurite.

Dans deux cas, l'évolution est évocatrice du rôle du médicament avec amélioration fonctionnelle ou disparition des plaques pleurales après l'arrêt du benfluorex.

L'analyse des cas d'épanchement pleural n'est pas contributive avec deux cas peu documentés notamment quant au bilan étiologique. Par analogie aux dérivés de l'ergot de seigle, l'extension de l'analyse aux péricardites, fibrose rétropéritonéale et fibrose pulmonaire retrouve des cas isolés notifiés avec le benfluorex : une péricardite chronique sans autre étiologie, trois cas de fibrose rétropéritonéale et un cas de fibrose pulmonaire "idiopathique" qui avait été considérée comme la cause d'une HTAP mais que cette relecture fait apparaître comme une fibrose pulmonaire sans autre étiologie que l'exposition au benfluorex.

4. Conclusion et propositions du rapporteur

Les éléments pouvant être retenus, en faveur d'une participation possible du traitement par benfluorex dans la survenue d'une atteinte pleurale à type d'épaississement pleural, sont :

- d'autres cas que le cluster de cinq cas de fibrose pleurale présentés au congrès de pneumologie de Lille de janvier 2015, avec bilan étiologique négatif et/ou amélioration à l'arrêt du benfluorex, ces cas ayant été notifiés spontanément au système national de pharmacovigilance. Un effet centre ne peut donc être retenu.
- une similitude des effets indésirables rapportés avec le benfluorex et les dérivés de l'ergot de seigle et/ou les antiparkinsoniens impliqués dans des valvulopathies, mais également dans des atteintes pleurales. De plus, des cas isolés de fibrose rétropéritonéale et de péricardite impliquant le benfluorex ont été notifiés spontanément au système de pharmacovigilance.
- une plausibilité biologique avec le TGF- β 1 qui jouerait un rôle pivot dans le développement de la fibrose pleurale. Ce médiateur est également impliqué dans la fibrose endocardique observée dans les valvulopathies via les récepteurs de la sérotonine. Deux études confirment la présence au niveau pulmonaire des récepteurs à la sérotonine : 5HT2A (cellules mésothéliales chez la souris et tissu pulmonaire chez l'homme) et 2B (tissu pulmonaire chez l'homme).

L'analyse des épanchements pleuraux et/ou péricardiques est non contributive. Ces cas correspondent en effet à l'un des symptômes codés dans des dossiers de pharmacovigilance de valvulopathie ou d'hypertension pulmonaire sous benfluorex. Pour les cas transmis par les laboratoires, on note une multiplicité des symptômes codés par rapport au diagnostic principal qui complique l'évaluation des cas.

Le benfluorex étant retiré du marché depuis novembre 2009, une action réglementaire est impossible et le nombre isolé de cas rapportés plaide pour la clôture de cette enquête officielle qui a exploré ce signal. Bien qu'aucune modification de la prise en charge de ces patients ne soit vraisemblablement à attendre, le CRPV rapporteur propose la diffusion d'une information à la société savante de pneumologie concernant ces effets nouveaux afin de faire apparaître le benfluorex comme possible cause médicamenteuse des fibroses pleurales.

5. Discussion du Comité Technique de Pharmacovigilance

Le CTPV rejoint l'avis du rapporteur à savoir qu'une communication aux professionnels de santé serait utile. Cependant, cibler une communication sur la société française de pneumologie, ne serait pas exhaustif. Par conséquent, il est proposé d'étendre cette communication à tous les pneumologues afin qu'ils soient sensibilisés au possible rôle du benfluorex dans la survenue des fibroses pleurales et de publier un point d'information sur le site de l'ANSM.

6. Conclusion du Comité Technique de Pharmacovigilance

Au final, le CTPV vote à l'unanimité pour la clôture de cette enquête officielle qui confirme le signal de survenue de fibroses pleurales sous benfluorex. Un point d'information sera publié sur le site de l'ANSM et une information sera directement diffusée à l'ensemble des pneumologues.

Analyse des effets indésirables rapportés sous benfluorex, à l'exclusion des valvulopathies, hypertensions pulmonaires et atteintes pleurales

Une analyse globale du profil de sécurité du benfluorex a été initiée en avril 2015 par la Direction produit CARDIO de l'ANSM afin d'avoir une vision générale de l'ensemble des effets indésirables rapportés sous benfluorex.

1. Méthode

Plusieurs sources d'analyse ont été principalement utilisées :

- les données bibliographiques effectuées par une veille en diabétologie,
- la détection automatisée des signaux,
- les effets indésirables (EI) rapportés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV).

La détection automatisée des signaux a été réalisée par l'ANSM sur la BNPV (entre 2000 et janvier 2015) et ne concerne que les cas transmis par les CRPV. Cette détection avait pour objectif de mettre en évidence des disproportionnalités significatives pour les couples benfluorex/EI à partir des niveaux MedDRA suivants : « High level term (HLT) » et « preferred term (PT) ».

Deux requêtes ont également été réalisées dans la BNPV permettant de rechercher les EI par « System Organ Class (SOC) » rapportés sous benfluorex (cas graves transmis par les laboratoires Servier et, cas graves et non graves transmis par les CRPV entre 1985 et le 21/04/2015 pour la 1^{ère} requête et entre 1985 et le 18/06/2015 pour la 2^{ème} requête).

La première requête (période de 1985 au 21/04/2015) concernait tous les EI rapportés, y compris les valvulopathies, les HTAP et les atteintes pleurales. Afin d'affiner la recherche et s'affranchir des EI liés aux pathologies cités précédemment, une deuxième requête (période de 1985 au 18/06/2015) a été réalisée excluant les cas pour lesquels une valvulopathie, une HTAP ou une atteinte pleurale étaient rapportées.

Certains effets indésirables ont fait par ailleurs l'objet d'une analyse plus approfondie à partir de la deuxième requête compte tenu de leur intérêt spécifique : cas de tumeurs, syndrome anxio-dépressifs et décès rapportés sous benfluorex.

2. Résultats et discussion

Les données bibliographiques n'ont pas mis en évidence de nouveau type d'effet indésirable en dehors de ceux déjà connus.

La détection automatisée des signaux sur les EI rapportés entre 2000 et Janvier 2015 a fait ressortir par ordre de significativité statistique les EI suivants : valvulopathies, atteintes pulmonaires de type HTAP ; atteintes pleurales ; atteintes cardiaques (affections des coronaires ou cardiomyopathies principalement) ; atteintes vasculaires de type hypertension et les troubles psychiatriques.

Cette détection doit être interprétée en regard de la sur-notification observée depuis 2010 pour ce médicament et en particulier de la sur-notification des valvulopathies et HTAP.

La 1^{ère} requête porte sur les EI rapportés dans la BNPV entre 1985 et avril 2015 et ne permet pas de s'affranchir des EI secondaires aux valvulopathies, HTAP ou fibrose pleurale. Au total, 38271 EI graves et non graves ont été rapportés.

La 2^{nde} requête qui excluait les EI en lien avec un valvulopathie, ou HTAP ou fibrose pulmonaire a permis de mettre en évidence principalement les EI graves et non attendus suivants avec le benfluorex (en pourcentage sur le total des 3694 EI rapportés) :

- Atteintes cardiaques : des troubles du rythme (6%) ; des troubles des artères coronaires (5%) et des pathologies du myocarde (3%) ; insuffisance cardiaque (1%). Le reste des EI rapportés, y compris les chirurgies valvulaires ou cardiaques (pose de stent, pacemaker) représentent

moins de 1% des EI rapportés.

- Troubles respiratoires : L'EI « *Dyspnée* » était le plus rapporté (9%) mais n'est pas spécifique, aucune conclusion ne peut être tirée sur la notification de ce type d'EI. Le reste des EI rapportés dans ce SOC a une fréquence < 1%.
- Troubles vasculaires du SNC de type AVC et AIT représentent 2% des EI rapportés. Le type d'AVC n'est pas clairement mentionné dans plus d'un tiers des cas.
- Atteintes vasculaires comme l'hypertension (3%) ou des maladies artérielles (artériopathies ou artérioscléroses) (1%) ont été rapportés. Les thromboses et phlébites représentent moins de 1% des EI rapportés.

L'analyse des 68 cas de tumeurs a montré que les localisations étaient diverses : prostate (11 cas) ; sein (14 cas) ; hépatique (6 cas) ; poumon (5 cas) ; thyroïde (6 cas) et gastro-intestinal (6 cas). Les patients étaient âgés en moyenne de 59 ans (médiane à 60 ans) et avaient des comorbidités associées comme le tabagisme (11 cas sur 68). Le décès du patient est rapporté dans 15 cas sur 68, avec une cause liée à la pathologie cancéreuse dans 9 cas.

L'analyse des 115 cas de syndromes anxio-dépressifs a montré que la majorité des EI étaient survenus après l'arrêt de commercialisation du Mediator en 2009. D'autre part, 13 patients sur 115 étaient déjà traités par des anxiolytiques ou des antidépresseurs avant la survenue des EI.

L'analyse des décès (169 cas au total) a montré que la cause des décès n'était pas toujours rapportée (seulement la moitié des cas). Lorsque la cause était identifiée, elle était d'origine cardiovasculaire dans 65% des cas, avec majoritairement des infarctus du myocarde (17 cas, soit 20% des décès).

Il est important de rappeler que l'indication du benfluorex était le traitement adjuvant du régime adapté dans les hypertriglycéridémies (jusqu'en 2007) et le traitement adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale. Aussi, compte tenu de de la population cible, la présence des facteurs de risques cardiovasculaires associés est probable (obésité, hypertriglycéridémie, HTA ...).

Enfin, l'analyse des EI est limitée en raison de l'absence d'information dans cette revue sur les antécédents médicaux des patients, leurs comorbidités et les traitements concomitants.

3. Conclusion et propositions du rapporteur

L'analyse des données bibliographiques, de la détection automatisée des signaux et des deux requêtes de pharmacovigilance confirment deux signaux déjà connus : HTAP et valvulopathie. Ces deux signaux font l'objet de suivis spécifiques par les CRPV de Paris-HEGP et de Lyon.

Un troisième signal représenté par les atteintes pleurales a été aussi retrouvé par la détection automatisée des signaux. Il fait l'objet d'une enquête de pharmacovigilance par le CRPV de Paris-HEGP.

Les effets anxio-dépressifs qui ressortent significativement de la détection automatisée sont survenus majoritairement après l'arrêt de la commercialisation. De plus, des facteurs confondants comme des antécédents (dépression, anxiété) ou des traitements en rapport avec la pathologie sont présents. Il a été discuté la possibilité de syndromes de sevrage à l'arrêt du traitement.

De même, la mise en évidence par la détection automatisée des signaux, d'effets indésirables cardiaques « inattendus » (troubles du rythme, atteintes des coronaires ou du myocarde), est biaisée par la présence des cas de valvulopathies et d'HTAP eux même à l'origine de troubles cardiaques.

La deuxième requête BNPV qui s'affranchit des cas de valvulopathies et d'HTAP, fait également ressortir ces mêmes effets cardiaques, qui restent difficiles à interpréter au regard de la pathologie sous-jacente (diabète et hypertriglycéridémie jusqu'en 2007), des comorbidités cardiovasculaires des patients ainsi que de leurs traitements concomitants non connus.

4. Discussion du Comité Technique de Pharmacovigilance

Le CTPV a souligné le caractère nouveau de la détection automatisée des signaux et les données intéressantes qui pouvaient en être tirées. Cependant il a été rappelé que cette méthode de détection était limitée aux seuls cas CRPV et que l'inclusion des cas de valvulopathies et d'HTAP ne permet pas d'analyser d'autres effets cardiovasculaires rapportés.

Afin d'éliminer le facteur confondant lié à l'inclusion des cas de valvulopathie et d'HTAP, certains membres ont évoqué la possibilité de comparer le profil de risque du benfluorex à d'autres antidiabétiques oraux, non amphétaminiques, ainsi que de limiter cette analyse jusqu'à 2009. Cependant, du fait du faible nombre de notifications concernant benfluorex rapportées avant 2009 et de la difficulté à comparer des EI entre antidiabétiques (aux profils pharmacologiques différents), cette comparaison n'a pas été retenue.

De même, l'analyse de la deuxième requête BNPV pour d'éventuels effets cardiaques en dehors de ceux associés aux valvulopathies et aux HTAP, est limitée par des facteurs confondants représentés par la population cible (patients diabétiques et avec une hypertriglycéridémie jusqu'en 2007) et leurs comorbidités associées (HTA, obésité...) qui ne sont pas connues.

5. Conclusion du Comité Technique de Pharmacovigilance

A ce jour, la veille bibliographique, la détection automatisée des signaux et les requêtes dans la BNPV ne permettent pas d'identifier de nouveaux signaux autres que ceux faisant déjà l'objet d'enquête ou de suivis (valvulopathies, hypertensions artérielles pulmonaires et atteintes pleurales). La surveillance classique des effets indésirables comprenant la veille bibliographique, le recueil des cas de pharmacovigilance et une mise à jour des données concernant le benfluorex sera poursuivie. Sur les 28 membres votants, cette décision a été rendue par 23 voix pour et 5 abstentions, ces dernières étant liées aux limites de l'analyse des effets cardiaques.

Conclusions générales

Le CTPV s'est prononcé pour les mesures suivantes :

- Clôture du suivi national sur les valvulopathies rapportées sous benfluorex du fait de la constance des effets indésirables observés et des caractéristiques des patients mais aussi de la diminution des notifications observée depuis 2014 ;
- Poursuite du suivi national sur les cas d'HTAP rapportées sous benfluorex : des cas continuent à être notifiés et le délai constaté de diagnostic est long (9 ans). Cependant les modalités de transmission des cas laboratoires seront modifiées : transmission des cas graves d'HTAP avec une identification préalable par les laboratoires afin de mettre en évidence les cas d'HTAP pour lesquels un cathétérisme cardiaque droit a été réalisé. Tous les cas CRPV d'HTAP continueront à être analysés ;
- Clôture de l'enquête de pharmacovigilance concernant les atteintes pleurales et communication aux pneumologues pour les informer de la participation possible du benfluorex dans l'apparition d'une fibrose pleurale ;
- A ce jour, aucun nouveau signal n'a été mis en évidence par la détection des signaux et les requêtes réalisées dans la BNPV.
- La surveillance des cas se poursuit ainsi que la mise à jour des données si cela s'avère nécessaire.

Nom du dossier	Suivi national des vaccins anti-HPV – GARDASIL® et CERVARIX®
Direction en charge du dossier	Direction BIOVAC
CRPV en charge du dossier	CRPV de Bordeaux
Références documentaires	
Rapport et présentation du CRPV de Bordeaux	
Suivi national de pharmacovigilance des vaccins GARDASIL® et CERVARIX® : Actualisation des données de pharmacovigilance depuis leur mise sur le marché national jusqu'à fin septembre 2015.	

Nom commercial	Gardasil®	Cervarix®
DCI	vaccin quadrivalent papillomavirus humains types 6, 11, 16 et 18, combinant, adsorbé	vaccin bivalent papillomavirus humains types 16 et 18, combinant, adjuvanté, adsorbé
Forme pharmaceutique	Suspension injectable en seringue pré-remplie	
Classe pharmacologique	Vaccins ATC : J07BM01	
Indications	<p>Gardasil® est un vaccin indiqué à partir de 9 ans pour la prévention des :</p> <p>lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin), lésions anales précancéreuses, du cancer du col de l'utérus et du cancer anal dus à certains types oncogènes de Papillomavirus Humains (HPV);</p> <p>verrues génitales (condylomes acuminés) dues à des types HPV spécifiques.</p> <p>Gardasil® doit être utilisé sur la base des recommandations officielles.</p>	<p>Cervarix® est un vaccin pour la prévention des lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin) et du cancer du col de l'utérus dus à certains types oncogènes de Papillomavirus Humains (HPV).</p> <p>Cervarix® doit être administré selon les recommandations officielles.</p>
Conditions de prescription et de délivrance (France)	Liste I. Taux de remboursement : 65 %	
Procédure d'enregistrement	Procédure centralisée Rapporteur : Suède Co-rapporteur : France	Procédure centralisée Rapporteur : Belgique Co-rapporteur : Allemagne
Titulaire de l'AMM/Exploitant	Sanofi Pasteur MSD	GlaxoSmithKline Biologicals
Date d'obtention de l'AMM	20/09/2006	20/09/2007
Date de commercialisation en France	23/11/2006	17/03/2008

1. Introduction

Comme pour tout nouveau médicament, en complément de l'autorisation de mise sur le marché, l'European Medicines Agency (EMA) avait demandé un plan de gestion des risques (PGR) pour les

vaccins Gardasil® et Cervarix®. En parallèle et dès leur commercialisation en France en novembre 2006 et en mars 2008, respectivement, l'ANSM a initié un PGR national afin d'obtenir des données complémentaires sur le risque potentiel de maladies auto-immunes, de préciser le profil de sécurité d'emploi à long terme et de recueillir des données chez la femme enceinte exposée.

Dans son avis du 28 septembre 2012, le *Haut Conseil de Santé publique* (HCSP) a révisé l'âge de vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles en recommandant :

- La vaccination entre les âges de 11 et 14 ans ;
- Un rattrapage limité à 20 ans (c'est-à-dire 19 ans révolus).

Le Comité Technique de Pharmacovigilance a pris connaissance d'un bilan des données de pharmacovigilance recueillies par le réseau national des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et par les laboratoires concernés dans le cadre :

- de la neuvième année de suivi national des effets indésirables (EI) pour Gardasil®, soit du 21/09/2014 au 20/09/2015;
- Des vingt-quatre derniers mois de suivi pour Cervarix®, soit du 01/10/2013 au 30/09/2015.

et d'un bilan cumulé des données de pharmacovigilance depuis leur mise sur le marché national jusqu'à fin septembre 2015.

Enfin, le Comité Technique de Pharmacovigilance a pris connaissance des résultats définitifs de l'étude pharmaco-épidémiologique initiée par l'ANSM et évaluant le risque d'affections auto-immunes post-vaccinales à partir de la base de données SNIIRAM de la Caisse nationale d'Assurance -Maladie (CNAMTS).

2. Données nationales

a. Gardasil®

Un total de 130 cas, dont 37 graves (28,5 %), a été rapporté pour plus de 211 000 doses de Gardasil® délivrées sur le marché national entre le 21/09/2014 et le 20/09/2015, soit un taux de notification de 61,6 cas pour 100 000 doses distribuées, dont 17,5 cas graves pour 100 000 doses (en tenant compte de la date de notification et non de la date de survenue des effets indésirables). A ces 130 cas correspondent un total de 367 effets indésirables (EI), soit 2,8 EI par cas. Les EI les plus fréquemment notifiés par système-organe correspondent aux affections du système nerveux (30,8 %), aux troubles généraux et anomalies au site d'administration (16,2 %) et à égalité, aux affections de la peau et du tissu sous-cutané (8,5 %) et aux affections des organes de reproduction et du sein (8,5 %). Quant à la nature des EI les plus fréquemment observés, il s'agit des états asthéniques (12,5 %), signes et symptômes neurologiques (4,9 %), paresthésies et dysesthésies (4,6 %).

Un total de 2 477 cas, dont 639 graves (25,8%), a été rapporté pour plus de 5,9 millions de doses de Gardasil® délivrées sur le marché national depuis novembre 2006 jusqu'au 20 septembre 2015, soit un taux de notification de 41,9 cas pour 100 000 doses distribués, dont 10,8 cas graves pour 100 000 doses. A ces 2 477 cas correspondent un total de 6 863 effets indésirables, soit environ 2,8 EI par cas. Les EI les plus fréquemment notifiés par système-organe correspondent aux affections du système nerveux (22,1 %), aux troubles généraux et anomalies au site d'administration (19,0 %) et aux affections de la peau et du tissu sous-cutané (12,6 %). Quant à la nature des EI les plus fréquemment observés, il s'agit de céphalée (3,3 %), fièvre (2,9 %) et malaise (2,7 %).

b. Cervarix®

Un total de 65 cas, dont 23 graves (35,4 %), a été rapporté pour plus de 193 000 doses de Cervarix® délivrées sur le marché national entre le 01/10/2013 et le 30/09/2015, soit un taux de notification de 33,6 cas pour 100 000 doses distribuées, dont 11,9 cas graves pour 100 000 doses. Les EI les plus fréquemment notifiés par système-organe concernaient les affections du système nerveux (32,3 %), les troubles généraux et anomalies au site d'administration (27,7 %) et les affections de la peau et du tissu sous-cutané (13,8 %). Ont été rapportés parmi les EI inattendus d'intérêt particulier, 2 cas confirmés de syndrome de Guillain-Barré. Le délai de survenue était inférieur à 42 jours dans les deux cas. Une autre explication infectieuse était possible et documentée pour l'un des deux cas.

Un total de 128 cas, dont 47 graves (36,7 %), a été rapporté pour plus de 450 000 doses de Cervarix® délivrées sur le marché national depuis mars 2008 jusqu'au 30 septembre 2015, soit un taux de notification de 27,6 cas pour 100 000 doses distribuées, dont 10,1 cas graves pour 100 000 doses. Les EI les plus fréquemment notifiés par système-organe concernent les affections du système nerveux (29,7 %), les troubles généraux et anomalies au site d'administration (25 %) et les affections de la peau et du tissu sous-cutané (10,9 %).

3. Etude pharmaco-épidémiologique évaluant le risque d'affections auto-immunes post-vaccinales à partir de la base de données SNIIRAM de la Caisse d'Assurance-Maladie (CNAMTS)

Cette étude initiée par l'ANSM a été réalisée à partir de la base de données SNIIRAM de la Caisse d'Assurance Maladie (CNAMTS). Elle a porté sur les jeunes filles affiliées au Régime Général de la Sécurité Sociale âgées de 13 à 16 ans révolus entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 décembre 2012, soit plus de 2,2 millions, suivies pendant une durée moyenne de 33 mois. Au cours de ce suivi, environ 840 000 ont été vaccinées contre les infections à HPV (par Gardasil® ou Cervarix®) et 1,4 million n'ont pas été vaccinées. Les analyses ont comparé la fréquence de survenue de maladies auto-immunes entre les jeunes filles vaccinées et celles qui ne l'avaient pas été, en s'intéressant à 14 types de pathologies : affections démyélinisantes du système nerveux central incluant la sclérose en plaques et le syndrome de Guillain-Barré, des pathologies rhumatologiques incluant lupus, sclérodermies, vascularites, polyarthrite rhumatoïde/artrites juvéniles, myosites, syndrome de Gougerot-Sjögren, des affections gastro-intestinales : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, maladie cœliaque, des pathologies hématologiques incluant le purpura thrombopénique immunologique, des pathologies endocriniennes : diabète de type 1, thyroïdites et pancréatites.

L'étude conclut à l'absence d'augmentation du risque de maladies auto-immunes parmi les jeunes filles vaccinées contre les infections à HPV, à l'exception du syndrome de Guillain-Barré. L'étude estime un sur-risque de syndrome de Guillain-Barré de l'ordre de 1 à 2 cas supplémentaires pour 100 000 jeunes filles vaccinées.

4. Discussion

Sur la base des données colligées dans le cadre de la neuvième année de suivi national pour Gardasil® et des vingt-quatre derniers mois de suivi pour Cervarix®, aucun signal particulier n'a été identifié à partir de la notification spontanée. Ce constat rassurant se confirme lorsqu'on tient compte de l'analyse des données recueillies depuis la mise sur leur marché de ces deux vaccins jusqu'à fin septembre 2015.

Les taux annuels de notification du Gardasil® et du Cervarix® restent globalement stables (de l'ordre de 30 à 40 pour 100 000 doses) ; en revanche, au cours des dernières années, des cas survenus antérieurement sont notifiés pour le Gardasil®, ce qui est probablement lié à la médiatisation d'événements indésirables attribués à ce vaccin.

Quant à l'ensemble des données disponibles issues des études du PGR ou de celles réalisées indépendamment, il a permis de préciser le profil de sécurité rassurant des vaccins anti-HPV.

5. Conclusion et perspectives

Compte-tenu des données colligées et analysées durant plus de 9 années de suivi national de pharmacovigilance associées aux résultats définitifs rassurants de l'étude évaluant le risque d'affections auto-immunes post-vaccinales à partir de la base de données SNIIRAM de la CNAMTS, les membres du Comité Technique de Pharmacovigilance considèrent qu'aucun fait nouveau de sécurité n'a été mis en évidence.

Le CTPV a voté, à la majorité, pour la poursuite du suivi national de pharmacovigilance du Gardasil® (sur un total de 24 membres votants : 20 votes pour, 3 contre, 1 abstention). Les avis minoritaires qui se sont exprimés, considèrent que le profil de sécurité du Gardasil® est bien établi après 9 années de suivi de pharmacovigilance.

Les votants ayant souhaité le maintien du suivi de pharmacovigilance ont voté à l'unanimité pour en modifier ses modalités : le CRPV de Bordeaux analysera uniquement les cas graves sous Gardasil®.

Concernant le suivi de pharmacovigilance de Cervarix®, le CTPV a voté à l'unanimité la poursuite du suivi par le CRPV de Bordeaux avec également une modification de ses modalités (analyse des cas graves uniquement).

Par ailleurs, en raison de la notification récente de 2 cas de syndrome de Guillain-Barré après administration de Cervarix® et des résultats de l'étude ci-dessus, les membres du Comité Technique de Pharmacovigilance ont souhaité que cette affection auto-immune soit mentionnée dans la section 4.8 « Effets indésirables » du RCP de ce vaccin. A noter que cet effet indésirable figure déjà dans le RCP du Gardasil®.

Nom du dossier	Tour de table des cas marquants et de la littérature
Direction en charge du dossier	Direction SURVEILLANCE
Synthèse des avis émis par le comité technique de pharmacovigilance	
<p>Lors du tour de table de la séance du 17 novembre, les principaux avis rendus par le CTPV à l'issue de la présentation des cas marquants sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cas d'hépatite à CMV et de rétinite à CMV sous ADCETRIS® (brentuximab) : Le CTPV propose de ne pas attendre le prochain PSUR et d'adresser un signal européen avec proposition d'ajout d'une mise en garde contre le risque d'infection/ réactivation du CMV et proposition d'un dépistage systématique avant l'initiation du traitement par brentuximab. - Cas de prise de poids sous HUMIRA® (adalimumab) : La requête dans EudraVigilance a dénombré 530 cas de prise de poids. Le CTPV recommande l'envoi d'un signal aux Etats Membres. - Cas d'hémolyse sous PRIVIGEN® (immunoglobuline humaine normale) : Un signal européen concernant les hémolyses sous Privigen® a été évalué et confirmé par l'EMA, avec modification du RCP mais sans communication associée. Le CTPV propose que cette information soit diffusée au niveau national. 	