

**COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE****Compte rendu de la réunion du mardi 29 mai 2007****Etaient présents :****Membres de la Commission nationale de pharmacovigilance :**

M. CARON (président)  
M. ANDREJAK (vice-président)  
M. FALIU (représentant de la Direction Générale de la Santé, membre de droit)  
Mme CASTOT (représentante de la Direction Générale de l'Afssaps)  
Mme AUTRET-LECA  
M. BLAYAC suppléant de M. MONTASTRUC  
M. BONNETERRE  
M. BOULU  
Mme BRUNET  
M. CARLIER  
Mme COSTAGLIOLA  
M. ESCHALIER  
M. IMBS  
M. JACQUES  
Mme JOLLIET  
Mme JOUAN-FLAHAULT  
Mme LAINE-CESSAC  
Mme LEMER-MALLE  
Mme LILLO LE LOUET suppléante de Mme SGRO  
M. MERLE  
M. PELLETIER  
M. SCHMITT  
M. VIAL

**Laboratoires :****GLAXO SMITH KLINE**

Intitulé du dossier : Vaccins contre l'hépatite B

**SANOFI PASTEUR**Intitulés des dossiers: Vaccins contre l'hépatite B  
Effets indésirables neurotropes et viscérotropes du Stamaril® : mise à jour et point sur l'information aux usagers**SANOFI PASTEUR MSD**Intitulés des dossiers: Vaccins contre l'hépatite B  
Effets indésirables neurotropes et viscérotropes du Stamaril® : mise à jour et point sur l'information aux usagers

## **GESTION DES CONFLITS D'INTERETS**

Aucune situation de conflit d'intérêt important, susceptible de faire obstacle à la participation des experts à la délibération, n'a été identifiée, ni déclarée au cours de la séance de la Commission nationale de pharmacovigilance du 29 mai 2007.

## **TABLE DES MATIERES**

I - ADOPTION DU COMPTE RENDU DE LA SEANCE DU 27 MARS 2007 .....	4
II – VACCINS CONTRE L'HEPATITE B.....	5
III - EFFETS INDESIRABLES NEUROTROPES ET VISCEROTROPES DU STAMARIL® : MISE A JOUR ET POINT SUR L'INFORMATION AUX USAGERS.....	9
IV – AUTRE QUESTION .....	12
V – PHARMACOVIGILANCE EUROPEENE.....	12

**I - ADOPTION DU COMPTE RENDU DE LA SEANCE DU 27 MARS 2007**

Le compte rendu de la séance du 27 mars 2007 a été adopté sans modification.

## II – VACCINS CONTRE L'HEPATITE B

### 1- Introduction

	Vaccins monovalents			
DCI	Antigène de surface du virus de l'hépatite B recombinant			
Forme pharmaceutique	Suspensions injectables			
Nom commercial	<b>ENGERIX B<sup>®</sup></b>	<b>GENHEVAC B<sup>®</sup></b>	<b>FENDRIX<sup>®</sup></b>	<b>HBVAXPRO<sup>®</sup></b>
Procédure d'enregistrement	Reconnaissance mutuelle (Belgique comme pays membre de référence)	nationale	Centralisée (Belgique comme pays rapporteur)	Centralisée (Allemagne comme pays rapporteur)
Titulaire de l'AMM	GlaxoSmithKline	Sanofi Pasteur MSD	GlaxoSmithKline	Sanofi Pasteur MSD

	Vaccins polyvalents		
Forme pharmaceutique	Suspensions injectables		
Nom commercial	<b>INFANRIX HEXA<sup>®</sup></b>	<b>HEXAVAC<sup>®</sup></b>	<b>TWINRIX<sup>®</sup></b>
Procédure d'enregistrement	Centralisée (Belgique comme pays rapporteur)	Centralisée (Allemagne comme pays rapporteur)	Centralisée (Royaume-uni comme pays rapporteur)
Titulaire de l'AMM	GlaxoSmithKline	Sanofi Pasteur MSD	GlaxoSmithKline

La Commission Nationale a pris connaissance :

- des résultats d'une étude menée sur la cohorte neuropédiatrique KIDSEP (Unité Inserm U802) ;
- de l'état d'avancement de l'évaluation, par un groupe d'experts, de la faisabilité d'études expérimentales dans la recherche d'un lien de causalité potentiel entre la vaccination contre le virus de l'hépatite B (VHB) et le risque de sclérose en plaques (Unité de Veille Toxicologique, Afssaps) ;
- d'un bilan actualisé des notifications spontanées d'affections démyélinisantes centrales et périphériques colligées chez l'enfant de 16 ans ou moins vacciné contre le VHB depuis la mise sur le marché des vaccins contre le VHB jusqu'au 31 décembre 2006 (CRPV Strasbourg).

### **2 - Résultats d'une étude réalisée à partir de la cohorte neuropédiatrique KIDSEP sur le risque de rechute (SEP) chez l'enfant vacciné contre le VHB et ayant présenté un premier épisode démyélinisant (Mikaeloff Y et al. Brain 2007 Apr ; 130 (Pt 4) : 1105-10) [Unité Inserm U802]**

Des données préliminaires de cette étude avaient fait l'objet d'une présentation lors de l'audition publique d'experts sur le thème de la vaccination contre le VHB et la sclérose en plaques (SEP) organisée en novembre 2004 à la demande du Ministre de la Santé.

La cohorte nationale neuropédiatrique dénommée KIDSEP comprend tous les enfants de 16 ans ou moins, hospitalisés entre 1990 et 2003 dans la plupart des centres de neuropédiatrie français pour un premier épisode de démyélinisation centrale. L'évaluation du risque d'affection démyélinisante centrale chez l'enfant vacciné contre le VHB a été possible grâce au suivi prospectif de cette cohorte de 467 patients, assuré depuis plus de 7 ans avec un taux de perdus de vue inférieur à 9%. Néanmoins, la période de suivi a été réduite étant donné que le taux de vaccination était faible avant 1994 d'où une diminution de l'effectif des sujets à 422.

Concernant les critères d'inclusion des patients dans l'étude, l'information sur le statut vaccinal était validée sous réserve de la mise à disposition d'une copie des pages du carnet de santé par la famille.

Parmi les 356 patients sélectionnés pour cette étude au vu des critères précédents (âge moyen  $9,2 \pm 4,6$  ans), une récurrence d'atteinte démyélinisante centrale, traduisant une SEP, a été observée chez 146 patients (41%) au cours d'un suivi de plus de 5 ans. Trente-trois d'entre eux (9,3%) avaient été exposés à un vaccin contre le VHB et 28 au vaccin anti-tétanique de référence.

L'analyse multivariée ajustée des données indique que le risque de récurrence, par rapport aux enfants non vaccinés de cette cohorte, n'augmente pas de manière significative que ce soit après vaccination contre le VHB ou contre le tétanos et ce, quelle que soit la période postvaccinale considérée.

	Vaccination anti-VHB	Vaccination anti-tétanique
Toute durée	1,09 (0,53-2,24)	1,08 (0,63-1,83)
6 mois	0,38 (0,05-2,79)	1,22 (0,59-2,53)
3 ans	0,78 (0,32-1,89)	0,99 (0,58-1,67)

Si l'on tient compte de la puissance statistique de cette étude, l'écart supérieur de l'intervalle de confiance permet d'exclure un risque supérieur à 1,9 pour la période de 3 années suivant la vaccination.

Ces résultats ne permettent pas de conclure à l'existence d'une association entre la vaccination contre le VHB et le risque d'affection démyélinisante centrale chez l'enfant.

A l'heure actuelle, deux autres études cas-témoins sont en cours de réalisation sur la cohorte neuropédiatrique KIDSEP :

- L'une d'entre elles a pour objectif l'évaluation du risque de survenue d'un premier épisode démyélinisant central non récidivant ou d'une SEP chez l'enfant, après vaccination contre le VHB. Les cas éligibles concernent les enfants chez lesquels une SEP a été diagnostiquée entre janvier 1994 et décembre 2003. Les témoins indemnes d'affection démyélinisante centrale (12 au maximum pour chaque cas) ont été appariés avec les cas sur le sexe, l'âge ( $\pm 6$  mois) et le lieu de naissance (code postal). Les informations sur les pathologies et conditions socio-économiques des cas et témoins ont été recueillies au moyen d'un questionnaire standardisé. Quant à la validation du statut vaccinal des témoins, une copie des pages du carnet de santé par la famille était exigée. La date index utilisée pour la comparaison des antécédents de vaccination était celle correspondant à la première poussée démyélinisante centrale du cas. Les résultats de cette étude, en cours d'analyse, seront très prochainement publiés.
- L'objectif de la seconde étude cas-témoins est d'évaluer le risque d'encéphalomyélite aiguë chez l'enfant vacciné contre le VHB. Le recrutement des témoins est en cours.

### **3 - Bilan actualisé des notifications spontanées d'affections démyélinisantes centrales et périphériques colligées chez l'enfant âgé de 16 ans ou moins vacciné contre le VHB depuis la mise sur le marché des vaccins jusqu'au 31 décembre 2006** (CRPV Strasbourg)

#### **a) Données nationales d'exposition chez l'enfant**

Depuis la commercialisation des vaccins contre le VHB au début des années 1980, environ 12 millions d'enfants âgés de 15 ans ou moins ont été vaccinés en France. En 2006, le nombre total de doses vaccinales prescrites dans cette tranche d'âge est de l'ordre de 1,2 millions de doses versus environ 1 million en 2005, soit une progression de 20%. Le nombre de nourrissons vaccinés en 2006 a légèrement augmenté par rapport à 2005 (environ 300 000 versus 296 000) sur la base de trois doses injectées.

#### **b) Atteintes démyélinisantes centrales et périphériques**

Entre la mise sur le marché des vaccins au début des années 1980 et le 31 décembre 2006, un total de 100 notifications d'affections démyélinisantes centrales (comprenant 67 cas de sclérose en plaques [SEP]) et 24 cas d'atteintes périphériques ont été rapportés chez l'enfant de 16 ans ou moins.

Aucun des 3 cas de SEP colligés en 2006 n'est survenu dans les suites d'une vaccination contre le VHB réalisée la même année. Par ailleurs, le réseau des CRPV a reçu des compléments d'information concernant le suivi de cinq anciennes observations d'enfants âgés entre 8 et 15 ans avec confirmation du diagnostic de première poussée de SEP dans quatre cas et d'un cas de syndrome de Guillain-Barré. Aucune notification de SEP ne concerne un enfant de 0 à 2 ans. Rappelons que la seule observation d'un possible épisode de démyélinisation aiguë chez un enfant de moins de 2 ans ne permet pas de retenir un diagnostic de SEP et ne rejette pas le diagnostic initial de leucodystrophie.

L'examen des caractéristiques de ces observations confirme la prédominance féminine pour les SEP et les affections démyélinisantes centrales sans critère de dissémination avec un sex-ratio garçon/fille respectif de 0,42 (n=67) et de 0,55 (n=33, dont sexe non établi dans deux cas). En revanche, ce paramètre s'inverse pour les atteintes périphériques (3,0 ; n=24). Aucun facteur de risque particulier n'a été identifié, en particulier, la fréquence observée d'antécédents familiaux de démyélinisation centrale (14 cas sur 79 notifications de

démyélinisation centrale chez les patients de moins de 15 ans et 3 cas sur 21 notifications de démyélinisation centrale chez des patients entre 15 et 16 ans, soit 17 cas sur 100 notifications) est comparable à la fréquence attendue.

La fréquence de première poussée de SEP chez les 15-16 ans (14 pour 16 notifications de SEP) peut s'expliquer par la proximité du pic de fréquence de la maladie dans cette tranche d'âge. Un délai d'apparition des premiers symptômes de démyélinisation après vaccination de 3 mois ou moins est retrouvé dans 54% des observations colligées dans cette population (n=25). Concernant les enfants de 15 ans ou moins, le délai d'apparition est de l'ordre de 1 mois ou moins pour 30% des notifications et au-delà de 2 ans pour 22% des cas (n=99).

Tout comme pour les bilans antérieurs, le décalage important entre les dates de survenue et les dates de notification s'explique par le caractère rétrospectif des notifications, favorisé par la médiatisation de ce dossier depuis 1994.

Les chiffres de vente pour la tranche d'âge 15-16 ans n'étant pas disponibles, seuls les taux annuels de notifications de SEP chez les enfants de 15 ans ou moins ont pu être estimés, avec un taux moyen pour l'ensemble des vaccins contre le VHB de 0,43/100 000 vaccinés. Les taux estimés pour les vaccins contre le VHB les plus prescrits chez les enfants de 15 ans et moins sont comparables à ce taux moyen global, soit 0,45/100 000 pour Engerix B® 10 et 0,64/100 000 pour Genhevac B®.

### c) - Conclusions

Les données de pharmacovigilance basées sur la notification spontanée ne permettent pas d'établir une relation de causalité entre une vaccination contre le VHB et le risque de démyélinisation du système nerveux central.

Selon le CRPV de Strasbourg, il s'avère nécessaire de confronter les données colligées depuis plus de 12 années sur ce risque d'atteintes démyélinisantes centrales non démontré à ce jour, au bénéfice confirmé par l'InVS de la vaccination contre le VHB, et d'appréhender comment la communication sur le risque affecte le taux de couverture vaccinale. En effet, il est admis que le taux de passage à la chronicité chez une personne infectée est d'autant plus élevé que le patient est jeune (nourrissons, enfants). Or, en France, le taux annuel de couverture vaccinale contre le VHB chez les nourrissons se situe aux alentours de 30%.

### **4 - Etat d'avancement de l'évaluation de la faisabilité d'études expérimentales dans l'investigation d'un lien de causalité potentiel entre la vaccination contre le VHB et le risque de sclérose en plaques** (Unité de Veille Toxicologique – Afssaps)

A la demande de la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 28 novembre 2006 et de la commission d'audition publique, l'Afssaps a constitué un groupe d'experts chargé d'évaluer la faisabilité d'études expérimentales en vue de préciser le rôle de cette vaccination dans la survenue de cas de SEP.

Le groupe d'experts constitué par l'Afssaps dans le domaine de la recherche et du développement non clinique des produits agissant sur le système immunitaire et le système nerveux s'est réuni pour la première fois le 13 décembre 2006. Ce groupe de travail, regroupant des représentants du milieu industriel (Sanofi Pasteur, GSK) et des personnes du milieu académique (CNRS, Inserm), s'est accordé sur l'absence de modèles capables d'explorer directement un lien de causalité entre la vaccination contre le VHB et la SEP. En revanche, l'utilisation de modèles animaux devrait permettre d'augmenter le niveau de connaissance sur le sujet et permettre, par exemple, la mise en évidence de biomarqueurs utilisables dans les études épidémiologiques.

Deux hypothèses mécanistiques ont été évoquées. L'une concerne l'auto-immunité produite par l'analogie de séquence entre l'antigène vaccinal et des protéines du système nerveux central. La seconde se base sur l'effet « bystander » (de voisinage) de stimulation générale du système immunitaire, capable d'engendrer une auto-immunité en présence de co-facteurs telle qu'une co-infection. Au vu des connaissances immunologiques actuelles, les experts ont priorisé l'exploration de la deuxième hypothèse.

Les options de recherche envisagées sur la stimulation immunitaire sont les suivantes :

- a) **Utilisation de modèles EAE** (Experimental Autoimmune Encephalomyelitis) afin d'effectuer une comparaison entre vaccins contre le VHB et vaccins pour lesquels une association avec la SEP n'est pas évoquée.
- b) **Réalisation de tests *in vitro* dans les modèles d'expression de la protéine d'enveloppe virale du MSRV (Multiple Sclerosis Associated Retrovirus)** (Marche P et al.) , biomarqueur potentiel de SEP

Les prochaines réunions du groupe vont concerner l'examen d'une liste de modèles utilisables, basée sur leurs mécanismes d'action spécifiques et leurs physiopathologies. Selon les modèles retenus, des protocoles

d'étude et calendriers pourraient être établis. Cependant, les laboratoires considèrent les signaux d'alerte actuels trop insuffisants pour justifier leur implication dans ces programmes de recherche.

## **5 - Conclusions de la Commission nationale de pharmacovigilance**

Au vu de ces données, la Commission Nationale propose de revenir à un suivi de pharmacovigilance classique. En effet, les limites méthodologiques de la pharmacovigilance, dont l'objectif principal concerne avant tout la détection de signaux, ont été atteintes dans le cadre de cette enquête officielle.

La Commission Nationale juge par ailleurs que ces données de pharmacovigilance et pharmaco-épidémiologiques, évaluées depuis plus de 10 ans tant chez l'enfant que chez l'adulte, ne s'opposent pas aux recommandations en matière de vaccination contre le virus de l'hépatite B. Pour mémoire, celles-ci ont été émises en novembre 2004 par les membres de la commission d'audition publique, organisée à la demande du ministre de la Santé et de la Protection sociale, sur "Vaccination contre le virus de l'hépatite B et sclérose en plaques".

### **III - EFFETS INDESIRABLES NEUROTROPES ET VISCEROTROPES DU STAMARIL® : MISE A JOUR ET POINT SUR L'INFORMATION AUX USAGERS**

#### **1 - Introduction**

Nom commercial	STAMARIL®
DCI	Virus de la fièvre jaune atténué
Forme pharmaceutique	Poudre et solvant pour suspension injectable
Classe pharmacologique	Vaccin de la fièvre jaune atténué
Procédure d'enregistrement	Reconnaissance mutuelle
Titulaire de l'AMM	Sanofi Pasteur MSD

Le CRPV de Rouen a présenté à La Commission Nationale du 29 mai 2007 un bilan actualisé des effets indésirables graves notifiés en France et survenus au décours de l'administration du vaccin Stamaril® entre 1994 et le 31 janvier 2007. Depuis 2001, des effets indésirables graves de type neurotrope et viscérotrope ont été publiés dans la littérature internationale, avec une évolution fatale pour certains d'entre eux. Bien que de tels effets soient rarissimes, l'Afssaps a chargé le CRPV de Rouen d'un suivi national de ce type d'effets depuis février 2006.

Pour mémoire, le Comité Technique de Pharmacovigilance avait antérieurement pris connaissance de ce bilan en novembre 2006. En concertation avec deux représentants des médecins vaccinateurs des Centres de Vaccinations Internationaux (CVI), le Comité s'était accordé sur la nécessité de mettre à disposition de chaque usager une notice d'information sur le vaccin en fin d'année 2006. Y serait, entre autre, mentionné le risque de survenue d'effets indésirables graves de type neurotrope et viscérotrope.

#### **2 - Bilan de pharmacovigilance**

L'objectif de ce bilan rétrospectif concernait l'identification de possibles cas d'atteinte neurotropic (YEL-AND) ou viscérotropic (YEL-AVD) attribuables à la vaccination. L'imputabilité des observations a été réalisée par le CRPV, en tenant compte de la classification établie pour ces effets indésirables par un groupe de travail américain des CDC (Centers of Disease Control and Prevention, Atlanta, US).

Entre 1994 et janvier 2007, plus de 4 millions de doses vaccinales ont été vendues en France. Durant cette période d'analyse, 156 cas graves ont été rapportés au laboratoire Sanofi Pasteur MSD (SPMSD). Quatorze d'entre eux ont été identifiés en tant que YEL-AVD (3 cas suspects) et que YEL-AND (n=11 dont un cas suspect et un cas vraisemblable). Quatre cas d'atteinte auto-immune impliquant le système nerveux central considérés comme suspects ont également été retenus. Enfin, parmi les quatre observations d'atteinte auto-immune impliquant le système nerveux périphérique, deux d'entre elles ont été considérées comme suspectes et les deux autres comme probables. Pour l'ensemble des patients concernés, l'évolution a été favorable.

A la suite de l'analyse des données d'exposition par classe d'âge, le risque de survenue de ce type d'effets graves aurait tendance à augmenter avec l'âge.

A noter un cas de YEL-AVD et cinq cas de YEL-AND rapportés après une revaccination sans signalement d'aucun événement particulier lors des premières injections.

#### **3 - Notice d'information sur le vaccin**

Une nouvelle notice patient, évaluée et approuvée par l'Agence Européenne du médicament (EMA) dans le cadre d'une procédure d'harmonisation des documents d'information de Stamaril®, a été mise à disposition des CVI en janvier 2007 pour faciliter l'information destinée aux voyageurs. Certains libellés de la notice patient ont été considérés par les représentants des médecins de CVI comme inappropriés et pouvant avoir un impact négatif sur la vaccination anti-amarile. L'Afssaps a demandé aux représentants des médecins de CVI de soumettre à la Commission Nationale de Pharmacovigilance une proposition de libellé. Les propositions de modifications ont été analysées par l'Afssaps en présence de représentants des laboratoires Sanofi Pasteur et Sanofi Pasteur MSD. La majorité de ces propositions ont d'emblée été refusées par l'Afssaps en raison d'une non conformité au libellé imposé par le modèle-type européen de notice<sup>1</sup> (Stamaril® étant enregistré selon une procédure européenne de

1 « QRD Human Product Information Template », version française, adoptée par le Groupe de travail européen QRD [<http://www.emea.europa.eu/htms/human/qrd/qrdtemplate.htm>]

Reconnaissance Mutuelle). Les autres propositions, jugées acceptables, seront soumises par l'Afssaps à l'Etat Membre de Référence (Allemagne).

#### 4 – Conclusions de la Commission nationale de pharmacovigilance

Bien que de telles observations soient rares, leur gravité justifie le suivi national en cours. Ce suivi pourrait être renforcé grâce un partenariat actif entre le CRPV et les médecins-vaccinateurs des CVI.

Les propositions de modifications de la notice-patient jugées acceptables par la Commission Nationale seront soumis pour avis à l'Etat Membre de Référence (Allemagne) (cf Tableau ci-dessous).

Notice actuelle	Propositions de modifications (en gras)
<p>[...]            1. <u>QU'EST-CE QUE STAMARIL ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE ?</u>            STAMARIL est un vaccin injectable [...]</p> <p>STAMARIL est indiqué chez les personnes :            Voyageant, traversant ou résidant dans une zone d'endémie,            Chez les voyageurs se rendant dans tout pays nécessitant, à l'entrée, un Certificat International de Vaccination (qui peut ou non dépendre de l'itinéraire précédent),            [...]</p>	<p>[...]            1. <u>QU'EST-CE QUE STAMARIL ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE ?</u>            STAMARIL est un vaccin injectable [...]</p> <p>STAMARIL est indiqué chez les personnes :            Voyageant, traversant ou résidant dans une zone d'endémie,            Chez les voyageurs se rendant dans tout pays nécessitant, à l'entrée, un Certificat International de Vaccination (qui peut <b>dépendre des pays précédemment traversés</b>),            [...]</p>
<p>2. <u>QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER STAMARIL ?</u>            Pour être certain que STAMARIL [...]  <u>N'utiliser jamais STAMARIL</u> :            [...]</p> <p>Faites attention avec STAMARIL :            Si vous avez plus de 60 ans. Les personnes de plus de 60 ans ont un risque plus élevé de développer certaines réactions graves mais rares aux vaccins de la fièvre jaune. Ces réactions comportent notamment des effets sur le cerveau et les nerfs ou une maladie ressemblant à la fièvre jaune elle-même avec des symptômes touchant la plupart des organes du corps. Par conséquent, le vaccin de la fièvre jaune n'est généralement administré aux personnes âgées de plus de 60 ans que si le risque d'infection est considéré comme élevé et inévitable.            [...]</p>	<p>2. <u>QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER STAMARIL ?</u>            Pour être certain que STAMARIL [...]  <u>Ne pas utiliser STAMARIL lorsque</u> :            [...]</p> <p>Faites attention avec STAMARIL :            Si vous avez plus de 60 ans. Les personnes de plus de 60 ans ont un risque plus élevé de développer certaines réactions graves mais rares aux vaccins de la fièvre jaune. Ces réactions comportent notamment des effets sur le cerveau et les nerfs ou une maladie ressemblant à la fièvre jaune elle-même avec des symptômes touchant la plupart des organes du corps. Par conséquent, le vaccin de la fièvre jaune n'est généralement administré aux personnes âgées de plus de 60 ans que si le risque d'infection est considéré comme <b>avéré</b>.            [...]</p>
<p>4. <u>QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?</u>            Comme tous les médicaments, STAMARIL est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets.</p> <p>Dans une étude clinique, les effets indésirables les plus fréquemment observés (chez plus de 1 adulte vacciné sur 10) ont été des réactions au site d'injection (telles que rougeur, ecchymose, douleur ou inconfort, gonflement ou induration) et des maux de tête.            D'autres effets indésirables apparus chez plus de 1 personne sur 100 étaient des nausées ou des</p>	<p>4. <u>QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?</u>            Comme tous les médicaments, STAMARIL est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que <b>tout le monde n'y soit pas sujet</b>.</p> <p><b>Effets indésirables observés au cours d'une étude clinique :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Effets très fréquents</b> (soit plus de 1 sujet vacciné sur 10) : réactions au site d'injection (telles que rougeur, ecchymose, douleur ou inconfort, gonflement ou induration) et maux de tête.</li> <li>- <b>Effets fréquents</b> (soit plus de 1 sujet vacciné sur 100) : nausées, vomissements,</li> </ul>

Notice actuelle	Propositions de modifications <small>(en gras)</small>
<p>vomissements, des diarrhées, des douleurs musculaires, de la fièvre et une sensation de faiblesse. Les effets indésirables apparus chez plus de 1 personne sur 1000 étaient des douleurs articulaires et des douleurs à l'estomac.</p> <p>D'autres effets indésirables ont été rapportés lors de l'utilisation en routine de STAMARIL. Ils incluent : [...]</p>	<p>diarrhées, douleurs musculaires, fièvre et sensation de faiblesse.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Effets peu fréquents</b> (soit plus de 1 sujet vacciné sur 1000) : douleurs articulaires et douleurs à l'estomac.</li> </ul> <p>D'autres effets indésirables ont été rapportés <b>depuis la commercialisation</b> de STAMARIL. Ils incluent : [...]</p>
<p>6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES <u>Que contient STAMARIL ?</u> [...]</p> <p>Dernier paragraphe sur la « reconstitution du produit ».</p>	<p>6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES <u>Que contient STAMARIL ?</u> [...]</p> <p><b>Suppression du dernier paragraphe sur la « reconstitution du produit ».</b></p>

#### **IV – AUTRE QUESTION**

L'Unité pharmacovigilance de l'Afssaps a présenté aux membres de la Commission nationale de pharmacovigilance les modalités du renouvellement de cette instance ainsi qu'un bilan du nombre de candidatures valides reçues à la suite de l'appel à candidature. Ce bilan est présenté dans le tableau ci-dessous.

<b>Profils recherchés</b>	<b>Nombres de candidatures reçues</b>	<b>Nombre de candidatures requises</b>
Pharmacologues-toxicologues	29	10 titulaires + 10 suppléants
Pharmaciens hospitaliers	13	3 titulaires + 3 suppléants
Pharmaco-épidémiologistes	5	2 titulaires + 2 suppléants
Pharmaciens d'officine	17	1 titulaire + 1 suppléant
Cliniciens (dont les médecins généralistes)	23 (dont 6 médecins généralistes)	11 titulaires (dont 3 médecins généralistes) + 11 suppléants (dont 3 médecins généralistes)
Total	87	54

Le jury de sélection composé du Directeur Général de l'Afssaps (ou son représentant), du Président sortant, d'un membre du Conseil scientifique et d'une personne qualifiée se réunira le 29 mai 2007 après-midi.

#### **V – PHARMACOVIGILANCE EUROPEENNE**

L'unité de pharmacovigilance de l'Afssaps a informé les membres de la Commission nationale de pharmacovigilance d'une alerte européenne concernant le nimésulide (NEXEN<sup>®</sup>). Le 15 mai 2007, les autorités compétentes irlandaises ont informé les Etats membres de l'UE de la suspension des autorisations de la mise sur le marché des formes orales du nimésulide. Cette décision prise pour l'Irlande fait suite à 6 cas d'hépatites fulminantes rapportés sous nimésulide par les centres irlandais de transplantation.

Le Comité des spécialités à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA), suivant l'article 107 de la Directive 2004/83/CE amendée, évaluera les nouvelles données scientifiques dans le contexte d'une réévaluation européenne des effets indésirables hépatiques du nimésulide et rendra un avis pour septembre 2007.