

**Direction de l'Évaluation
des Médicaments et des Produits Biologiques
Département de Pharmacovigilance**

Saint-Denis, le 22 novembre 2011

COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE
Compte rendu de la réunion du mardi 27 Septembre 2011

Etaient présents :

Membres de la Commission nationale de pharmacovigilance :

M. CARON (président)
M. VIAL (vice-président)
Mme ANGLADE (représentant de la Direction Générale de la Santé)
Mme FALIP (représentante de la Direction Générale de l'Afssaps)
Mme BAUMELOU
M. BERNARD
M. CARLIER
M. CHENIQUE
Mme DE LARRE DE LA DORIE-LEROY
M. DERAY
Mme DUGAST (présente l'après-midi)
M. ESCHALIER
M. GALEZOWSKI
Mme GUY
M. HAZEBROUCQ
M. JACQUES
M. JAVAUDIN
Mme JEAN-PASTOR
Mme JONVILLE-BERA
Mme LAINE-CESSAC
Mme LAROCHE
Mme LEMER
M. LIEVRE
M. MEILLIER (suppléant de Mme PAULMIER-BIGOT)
M. MERLE
Mme MIREMONT-SALAME (suppléante de M. MONTASTRUC)
M. PELLETIER
Mme PERAULT-POCHAT
M. SAILLER
M. SAVIUC
Mme SGRO
M. TESTE

CRPV :

Mme TEBACHER-ALT
Mme BONDON-GUITTON
Mme DURRIEU
M. GILLET
Mme LACROIX
M. RICHE

Suppléants présents :

M. CHOISY
Mme HILL
M. WESTPHAL

ASSOCIATION DE PATIENTS REVAHB :

Mme AMEAUME
M. le Dr LE HOUZEC
Mme GIANNETI

EXPERT - INVS :

M. le Dr LEVY-BRUHL

EXPERT - CTV :

M. le Pr FLORET

DOSSIERS TRAITES PAR LABORATOIRES

GSK : Enquête officielle de pharmacovigilance relative aux vaccins de l'hépatite B.

SANOFI PASTEUR : Enquête officielle de pharmacovigilance relative aux vaccins de l'hépatite B.

SANOFI PASTEUR MSD : Enquête officielle de pharmacovigilance relative aux vaccins de l'hépatite B.

ABBOTT France : Suivi des vaccins antigrippaux et données du suivi chez la femme enceinte

BAXTER SAS : Suivi des vaccins antigrippaux et données du suivi chez la femme enceinte

GSK: Suivi des vaccins antigrippaux et données du suivi chez la femme enceinte

NOVARTIS VACCINES & DIAGNOSTIC: Suivi des vaccins antigrippaux et données du suivi chez la femme enceinte

SANOFI PASTEUR : Suivi des vaccins antigrippaux et données du suivi chez la femme enceinte

SANOFI PASTEUR MSD : Suivi des vaccins antigrippaux et données du suivi chez la femme enceinte

SERVIER : suivi national de Protelos® (ranelate de strontium)

GSK : suivi national d'Arixtra® (fondaparinux)

BAYER SANTE : Enquête officielle relative aux tendinopathies sous fluoroquinolones utilisées en monodose

SANOFI AVENTIS: Enquête officielle relative aux tendinopathies sous fluoroquinolones utilisées en monodose

GESTION DES CONFLITS D'INTERETS

Une situation de conflit d'intérêt majeur concernant Protélos®, a été déclarée et évaluée préalablement à la séance de la commission nationale de pharmacovigilance :

-M. Eschaliér, responsable du centre régional de pharmacovigilance de Clermont-Ferrand ayant déclaré une invitation par les laboratoires Servier en qualité d'intervenant à un séminaire portant sur la pharmacologie de la douleur d'origine rhumatismale, a quitté la séance lors du traitement du dossier concernant Protélos®.

TABLE DES MATIERES

I - INTRODUCTION ET ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA CNPV DU 05/07/2011	6
II – ENQUETE OFFICIELLE DE PHARMACOVIGILANCE RELATIVE AUX VACCINS CONTRE L’HEPATITE B	7
III - BILAN DU SUIVI NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE DES VACCINS ANTIGRIPPAUX UTILISES DANS LE CADRE DE LA PANDEMIE GRIPPALE A/H1N1.....	10
BILAN DES DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE DES VACCINS ANTIGRIPPAUX SAISONNIERS 2010- 2011	15
IV - POINT SUR LE SUIVI NATIONAL DE PROTELOS®.....	17
V - SUIVI NATIONAL DE ARIXTRA® (FONDAPARINUX) – DONNEES ACTUALISEES	21
VI – ENQUETE OFFICIELLE DE PHARMACOVIGILANCE CONCERNANT LES TENDINOPATHIES SOUS FLUOROQUINOLONES MONODOSES (PÉFLACINE® MONODOSE, MONOFLOCET®, OFLOXACINE MYLAN MONODOSE, UNIFLOX®).....	24

I - INTRODUCTION ET ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA CNPV DU 05/07/2011

Le compte rendu de la CNPV du 5 juillet 2011 a été adopté avec les modifications suivantes :

- Page 11, Tableau : **Insérer une ligne « Nombre de cas de réactions de type allergique »**, dans la colonne mars 2008 jusqu'au 15/07/2009 : **insérer 17**, et dans la colonne 01/10/2009 jusqu'au 00/03/11 : **insérer 31**.
- Page 16, ligne 17 : **Remplacer** « après un mois de traitement, majoritairement par les utilisateurs d'Alli® » par « après un mois de traitement, majoritairement par les **patients** utilisateurs d'Alli® ».

II – ENQUETE OFFICIELLE DE PHARMACOVIGILANCE RELATIVE AUX VACCINS CONTRE L’HEPATITE B

La Commission Nationale a pris connaissance :

- du bilan des données de pharmacovigilance recueillies par le réseau des CRPV et les laboratoires Sanofi Pasteur et Sanofi Pasteur MSD et GSK depuis la mise sur le marché des vaccins contre le virus de l’hépatite B jusqu’au 31 décembre 2010 dans le cadre de l’enquête officielle initiée par l’Afssaps en juin 1994 et confiée aux CRPVs de Strasbourg, Nancy et Brest.
- des données épidémiologiques de l’hépatite B en France et de sa couverture vaccinale durant la période considérée (Institut de Veille Sanitaire/InVS).
- des commentaires du président du comité technique des vaccinations et des représentants de l’association REVAHB de victimes de la vaccination contre l’hépatite B.

1. Estimation du nombre de personnes vaccinées

Depuis la mise sur le marché des vaccins hépatite B, le nombre de personnes vaccinées en France est de l’ordre de 37 millions sur la base de 3 injections vaccinales (plus de 112 millions de doses vendues tous vaccins confondus), dont environ 14 millions d’enfants âgés de 15 ans ou moins (4,9 millions de nourrissons). L’évolution des chiffres de ventes des vaccins contre l’hépatite B s’est stabilisée autour de 3 millions de doses vendues/an en moyenne entre 2008 et 2010.

2. Atteintes démyélinisantes centrales et périphériques (CRPV de Strasbourg)

Le nombre de cas de SEP survenus et notifiés durant les cinq dernières années est en nette diminution, avec un taux de notification allant de 0 à 0,3 pour 100 000 doses vaccinales distribuées. Sur la base des notifications recueillies, 11 cas de SEP sont survenus entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2010 dans les suites d’une vaccination contre le VHB. En 2010, aucun cas d’atteinte démyélinisante centrale ou périphérique n’a été rapporté dans les suites d’une vaccination contre l’hépatite B.

Les notifications correspondent très majoritairement à des vaccinations ou des effets indésirables datant de plusieurs années et donc notifiés tardivement. Ainsi, les délais de survenue de ces atteintes démyélinisantes après la vaccination s’allongent et sont supérieures à 1 an dans plus de la moitié des cas et supérieures à 5 ans dans 20 % des cas. Concernant la période du 1^{er} janvier 2007 au 31 décembre 2010, le nombre de nouvelles notifications d’affections démyélinisantes du système nerveux central ou périphérique est de 255. Dans 17 notifications, il s’agissait d’enfants âgés de 15 ans ou moins, avec une première poussée de sclérose en plaque [SEP] dans 14 cas.

Entre la mise sur le marché des vaccins contre l’hépatite B (juin 1981) et le 31 décembre 2010, 1 650 cas d’affections démyélinisantes centrales, (1 418 cas de SEP et 232 cas d’affections démyélinisantes sans les critères de dissémination dans le temps et dans l’espace (ADSNC)), et 126 cas d’atteintes périphériques ont été rapportés. La mention d’une SEP, d’une névrite optique rétrobulbaire (NORB) ou d’une myélite apparaît dans les antécédents familiaux de 113 patients. Sur cette période, le taux de notification est de 3,8 cas de SEP et de 0,34 cas d’atteintes démyélinisantes périphériques pour 100 000 personnes vaccinées, tous délais de survenue confondus. Pour les enfants âgés de 15 ans ou moins, le nombre total de cas notifiés est de 117, dont 67 SEP (64 SEP première poussée), soit un taux de notification des SEP de 0,48 pour 100 000 enfants vaccinés.

Dans cette mise à jour, rien ne particularise ces observations tant sur le plan clinique qu’épidémiologique et aucun facteur de risque n’a pu être individualisé.

Le rapporteur estime que les données cumulées de la notification spontanée et l’analyse de la littérature ne permettent pas de confirmer le signal initialement évoqué en 1994 et n’ont pas retrouvé d’association entre un risque d’atteinte démyélinisante centrale ou périphérique et la vaccination contre l’hépatite B. Il estime par ailleurs qu’une information sur la vaccination contre l’hépatite B et la sclérose en plaques, destinée aux prescripteurs et au grand public, mériterait d’être présente sur le site de l’Afssaps, à l’instar de celle réalisée sur le site du CDC d’Atlanta aux Etats-Unis.

3. Sclérose latérale amyotrophique/SLA (CRPV Strasbourg)

Quatre cas rétrospectifs viennent s’ajouter aux 57 observations déjà colligées entre la date de commercialisation des vaccins contre l’hépatite B et le 31 décembre 2006. L’apport de ces nouvelles données ne permet pas de conclure à un signal susceptible d’associer la vaccination contre l’hépatite B à la survenue des SLA.

4. Affections auto-immunes (CRPV Nancy)

Les trois affections auto-immunes les plus fréquemment notifiées (lupus érythémateux disséminé [LED], polyarthrite rhumatoïde et thyroïdite) ont fait l'objet d'une analyse régulière. Sur la période allant du 1^{er} janvier 2007 au 31 décembre 2010, 33 cas supplémentaires d'affections auto-immunes, se répartissant en LED (n=10), polyarthrite rhumatoïde (n=13) ou thyroïdite (n=10), viennent s'ajouter aux 277 observations antérieurement colligées, ce qui porte le total à 117 cas de LED, 126 de polyarthrite rhumatoïde et 67 de thyroïdite notifiées du début de la commercialisation au 31 décembre 2010.

Comme pour les atteintes démyélinisantes centrales et périphériques, les observations rapportées entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2010 sont souvent des cas survenus il y a plusieurs années et notifiés très à distance de l'événement ou de la vaccination. Ces nouvelles notifications ne modifient pas les conclusions précédentes et ne permettent pas de retenir de signal spécifique entre la vaccination contre le VHB et le risque de survenue de ces affections auto-immunes.

5. Atteintes hématologiques (CRPV Brest)

Entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2010, 12 cas de purpura thrombopénique, 1 cas de thrombopénie isolée et 4 cas de leucémie et hémopathie maligne (dont 1 cas de leucémie aiguë) ont été notifiés. L'évolution a été favorable dans 12 cas (dont un cas de rémission d'une leucémie aiguë lymphoblastique) et inconnue dans cinq cas. Aucun cas d'aplasie médullaire n'a été rapporté. Depuis la mise sur le marché des vaccins contre l'hépatite B et jusqu'au 31 décembre 2010, le nombre total de cas de thrombopénie, d'aplasie médullaire et de leucémie aiguë notifiés est donc respectivement de 100, 19 et 12.

Au vu des données actuelles, l'incidence annuelle maximale des notifications pour ces trois types d'atteintes hématologiques reste nettement inférieure à l'incidence annuelle attendue de ces affections dans la population générale et ne permet donc pas de retenir de signal spécifique entre la vaccination contre l'hépatite B et le risque de survenue de ces atteintes hématologiques.

6. Actualisation des données sur l'épidémiologie de l'hépatite B en France (Institut de Veille Sanitaire/InVS)

Les estimations de couverture vaccinale générées par l'InVS à partir de l'analyse des certificats de santé du 24^{ème} mois et de l'échantillon généraliste des bénéficiaires de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM-TS) montrent une augmentation progressive de la couverture vaccinale des nourrissons entre 2004 et 2007 et un impact très marqué de l'admission au remboursement en mars 2008 du vaccin hexavalent (Infanrix-Hexa®).

Environ 80 % des nourrissons nés au premier semestre 2010 avaient reçu au 31 décembre 2010 au moins une dose vaccinale anti-hépatite B. En revanche la couverture vaccinale des adolescents et des adultes à risque (à l'exception des professionnels de santé) peut être estimée entre 40 et 60 %, ce qui reste insuffisant. Cette situation a conduit à la notification de près de 900 cas d'hépatites B aiguës entre 2004 et 2009 (données de la déclaration obligatoire en sachant qu'il est estimé que moins d'un quart des hépatites B aiguës sont notifiés à l'InVS) dont 32 hépatites fulminantes et 12 décès. Plus de la moitié de ces patients présentaient au moins une indication vaccinale.

Il a été estimé que moins d'un quart des hépatites B aiguës étaient notifiés à l'InVS. Plus de la moitié des sujets atteints présentaient au moins une indication vaccinale.

7. Discussion

L'analyse de l'ensemble des données colligées depuis plus de 17 années de suivi, associant les données de la notification à celles issues d'une quinzaine d'études pharmaco-épidémiologiques nationales et internationales ayant évalué le risque de certaines maladies auto-immunes après la vaccination contre l'hépatite B, n'ont pas permis de confirmer les signaux évoqués en 1994.

Ces données de sécurité ont été confrontées aux données nationales épidémiologiques actualisées de l'hépatite B, présentées par un représentant de l'Institut National de Veille Sanitaire.

Les représentants de l'association REVAHB de victimes de la vaccination contre l'hépatite B ont présenté leurs demandes, principalement axées sur une meilleure communication avec l'Afssaps, une meilleure documentation médicale des cas de leurs adhérents, et la mise en place par l'Afssaps d'études pharmaco-

épidémiologiques supplémentaires pour évaluer le risque de survenue d'une SEP après vaccination contre l'hépatite B.

8. Conclusions de la Commission nationale de pharmacovigilance

Compte-tenu de l'ensemble de ces présentations, les membres de la Commission Nationale ont, à l'unanimité, adopté les conclusions suivantes :

1. Il est une nouvelle fois souligné que la notification spontanée a atteint ses limites en termes d'évaluation des signaux évoqués en 1994.
2. Les résultats de plus d'une dizaine d'études pharmaco-épidémiologiques nationales ou internationales n'ayant pas permis de démontrer l'existence d'une association significative entre le risque de survenue d'affections démyélinisantes centrales et la vaccination contre l'hépatite B, la réalisation d'études supplémentaires n'apparaît pas justifiée.
3. L'analyse des données épidémiologiques de l'Institut de Veille Sanitaire sur l'épidémiologie de l'hépatite B, confrontée à celles de pharmacovigilance, ne remet pas en cause la balance bénéfique/risque de la vaccination.
4. Le réseau des CRPV et le département de pharmacovigilance des laboratoires concernés poursuivront le recueil et l'analyse des nouvelles notifications spontanées qui seront à confronter aux données évolutives d'exposition et à celles de l'incidence de la SEP en France. Dans le cadre de la surveillance, seule la détection d'un nouveau signal potentiel fera l'objet d'un réexamen de ce dossier. Un suivi bibliographique sera par ailleurs associé à cette surveillance.
5. La Commission Nationale de Pharmacovigilance s'est par ailleurs montrée favorable à la mise en ligne sur le site de l'Afssaps d'une information destinée aux professionnels de santé et au patients concernant les bénéfices et les risques de la vaccination contre l'hépatite B.

Par ailleurs, l'Afssaps a indiqué que la possibilité désormais offerte aux patients de déclarer les EIG liés à un produit de santé était de nature à améliorer la prise en compte de leur préoccupation sur le sujet du VHB. Le système des fiches remontant par le biais de l'association et de l'Afssaps a montré ses limites et pose effectivement le problème d'une documentation médicale souvent insuffisante.

III - BILAN DU SUIVI NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE DES VACCINS ANTIGRIPPAUX UTILISES DANS LE CADRE DE LA PANDEMIE GRIPPALE A/H1N1

Dans le cadre de la campagne nationale de vaccination contre la grippe A/H1N1 durant l'hiver 2009-2010, débutée le 21 octobre 2009, un programme organisé et coordonné par l'Afssaps a été mis en place, avec la participation de l'ensemble des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) pour encadrer la sécurité d'emploi des vaccins grippaux pandémiques utilisés. Ce programme s'est caractérisé par la possibilité pour les patients de déclarer des effets indésirables.

Le CRPV de Toulouse a été chargé, en collaboration étroite avec l'Afssaps, de coordonner l'analyse et le suivi des notifications spontanées. Les résultats de cette surveillance portant sur la période du 21 octobre 2009 au 15 Juin 2010, déjà présentés à la Commission Nationale de Pharmacovigilance (CNPV) du 6 juillet 2010, n'avaient pas permis d'identifier d'alerte de pharmacovigilance concernant ces vaccins. A l'issue de cette CNPV, il avait été décidé de continuer un suivi des notifications et de réaliser une analyse des observations des patients reçues lors de la période de surveillance intensive. Une actualisation (au 31 mai 2011) du suivi de Pharmacovigilance a donc été présentée à la Commission Nationale du 27 septembre 2011.

Par ailleurs, le CRPV de Toulouse a également présenté une analyse de tous les cas d'effets indésirables survenus au décours d'une vaccination chez des femmes enceintes et enregistrés dans la Banque Nationale de Pharmacovigilance entre le 21 octobre 2009 et le 31 décembre 2010.

1. Bilan actualisé au 31 mai 2011 des notifications spontanées d'effets indésirables (EI) colligées au décours d'une vaccination antigrippale A/H1N1

Bilan de Pharmacovigilance

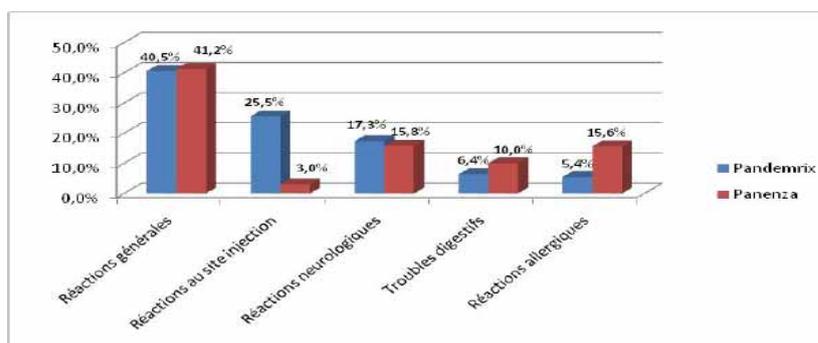
Sur la période du 21 octobre 2009 au 31 mai 2011, 4 957 observations d'EI sous Pandemrix® (dont 5,3% « graves ») pour 4,1 millions de doses administrées et 646 observations d'EI sous Panenza® (dont 12,8 % « graves ») pour 1,6 millions de doses ont été notifiées. Parmi ces observations, respectivement 387 et 42 notifications supplémentaires pour Pandemrix® et Panenza®, ont été enregistrées depuis le 15 juin 2010.

Pour mémoire, un faible nombre d'observations d'EI avait été observé avec les vaccins Focétria® et Celvapan® (respectivement 16 et 11), sans signal particulier sur la période du 21 octobre 2009 au 15 Juin 2010. Aucune observation d'EI relatif à ces deux vaccins n'a été notifié depuis le 15 juin 2010.

Ces observations se répartissent en :

El non graves

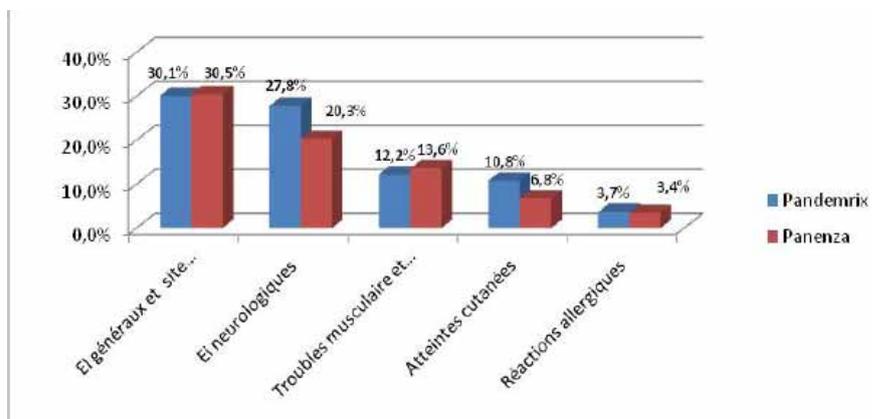
Au 31 mai 2011, 4444 observations d'EI « non graves » ont été enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), soit 3975 après Pandemrix® et 469 après Panenza®. La répartition de ces effets indésirables par Système Classe-Organes (SOC) est présentée ci-dessous :



El « médicalement significatifs »

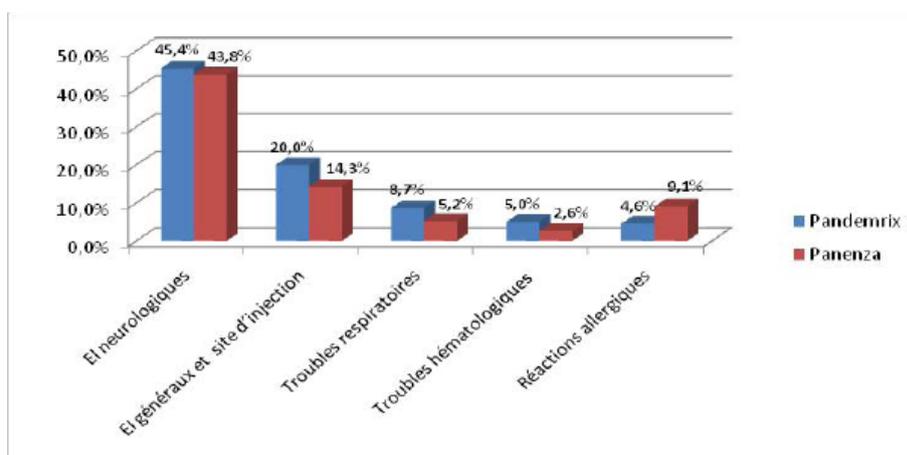
Un EI « médicalement significatif » a été défini comme un EI dont l'intensité a entraîné une gêne fonctionnelle et/ou une incapacité temporaire ou une hospitalisation de moins de 24h.

Au 31 mai 2011, 414 observations d'EI « médicalement significatifs » ont été enregistrés dans la BNPV, soit 355 après Pandemrix® et 59 après Panenza®. A noter que pour ce dernier vaccin, aucun nouveau cas médicalement significatif supplémentaire n'a été enregistré depuis le 15 juin 2010. La répartition de ces EI par SOC est présentée ci-dessous :



El graves

Au 31 mai 2011, 317 observations d'EI « graves » (à l'exclusion des cas rapportés chez la femme enceinte) ont été enregistrés dans la BNPV, soit 240 après Pandemrix® et 77 après Panenza®. La répartition de ces EI par SOC est présentée ci-dessous :



Depuis le 15 juin 2010 :

- 47 nouvelles observations d'EI « graves » supplémentaires ont été rapportés après Pandemrix® parmi lesquels un syndrome de Guillain-Barré, un syndrome de Miller-Fisher, une polyradiculonévrite, une myélite, une myélite transverse et un œdème de Quincke en tant qu'EI d'intérêt particulier.

- 7 nouvelles observations d'EI « graves » supplémentaires ont été rapportés après Panenza® parmi lesquels une poussée de SEP et une myélite en tant qu'EI d'intérêt particulier.

Effets indésirables « d'intérêt particulier »

La répartition des EI « d'intérêt particulier » par vaccins est présentée ci-dessous pour l'ensemble des cas notifiés depuis le début de ce suivi :

	PANDEMRIX	PANENZA
Affections du système nerveux	45	18
Affections démyélinisantes	11	5
Syndrome de Guillain-Barré	9	5
Paralysie faciale	7	0
Encéphalite	4	1
Convulsions	8	7
Névrite	6	0
Vascularite	5	8
Réactions anaphylactiques	4	0

Aucun signal n'a donc été mis en évidence concernant les EI « d'intérêt particulier ».

L'absence d'association entre vaccins grippaux A/H1N1 et syndrome de Guillain-Barré (SGB) semble confortée par les résultats de l'étude cas-témoin réalisée dans le cadre de l'Observatoire des syndromes de Guillain-Barré (Rapport des Cotes RC = 3,5 [0,6 – 19,5]) mis en place par l'Afssaps dès le lancement de la campagne de vaccination contre la pandémie grippale et auquel participaient les services de neurologie et/ou de réanimation de 10 hôpitaux français. L'objectif principal de cet observatoire était d'avoir une estimation du nombre de syndrome de Guillain-Barré survenant en période d'épidémie grippale par le virus H1N1v2009 (novembre 2009-avril 2010) selon les étiologies retrouvées. La comparaison de la fréquence d'exposition à la vaccination et/ou au virus de la grippe A/H1N1 chez les cas de SGB et dans une population de sujets témoins recrutés de façon contemporaine et dans les mêmes structures hospitalières que les cas a permis d'appréhender le risque éventuel lié à la vaccination dans le cadre de la pandémie grippale. Afin d'atteindre ces objectifs, tous les cas de SGB hospitalisés pendant la durée de l'observatoire dans les services hospitaliers de neurologie et de réanimation participants ont été systématiquement enregistrés et ainsi inclus dans l'étude.

Narcolepsie

Alors qu'aucun cas de narcolepsie n'avait été déclaré au 15 juin 2010, les données actualisées au 31 mai 2011 permettent de dénombrer, en France, 29 cas de narcolepsie (26 cas avec Pandemrix® dont 14 chez l'adulte; 2 cas avec Panenza® chez des enfants et 1 cas pour lequel le nom du vaccin n'est pas identifié). Une plausibilité biologique de cet EI a par ailleurs été évoquée. En effet, une des complications cliniques de la grippe de 1918 se manifestait par une encéphalite léthargique [Montastruc JL et al. Pandemrix, (H1N1)v influenza and reported cases of narcolepsy. Vaccine 29(2011)2010].

En avril 2011, un communiqué de l'Afssaps sur « vaccins pandémiques grippe A(H1N1) et narcolepsie » rapportait un nombre de cas supérieur au nombre de cas attendus pour les enfants âgés de 10 à 15 ans (9 cas observés versus 2,1 attendus). Plusieurs études européennes (en Finlande, en Suède) ont d'autre part montré une association vaccins pandémiques et narcolepsie :

- une cohorte finlandaise de sujets âgés de 4 à 19 ans retrouve un risque relatif (RR) à 12,7 [95% IC, 3,1-14,5]) chez les patients vaccinés par Pandemrix® versus les non vaccinés,
- une cohorte suédoise d'enfants âgés de moins de 18 ans retrouve un RR à 4,19 [95% IC, 1,76-12,1] pour les vaccinés par Pandemrix® versus les non vaccinés,
- une étude suédoise d'inventaires de cas ayant recueilli et évalué tous les cas de narcolepsie observés en Suède entre le 1/01/2009 et le 31/12/2010 a comparé l'incidence de la narcolepsie avec cataplexie chez les sujets vaccinés par Pandemrix® par rapport aux sujets non vaccinés, et a retrouvé un RR à 6,6 [95% CI 3,1-14,5]) chez les sujets vaccinés.
- Les résultats d'une étude cas-témoins européenne (neuf pays de l'Europe dont la France), coordonnée par VAESCO sont enfin attendus pour la fin de l'année 2011.

2. Bilan actualisé au 31 décembre 2010 des notifications spontanées d'effets indésirables (EI) graves collectées chez les femmes enceintes vaccinées dans le cadre de la pandémie grippale A/H1N1 par les vaccins antiviraux A/H1N1v

Dans le cadre de la campagne nationale de vaccination contre la grippe A/H1N1 durant l'hiver 2009-2010, débutée le 21 octobre 2009, les recommandations officielles françaises et internationales ont été, en 2009-2010, de vacciner avec un vaccin sans adjuvant les femmes enceintes à partir du deuxième trimestre de grossesse, le vaccin Panenza[®] étant recommandé en France.

Bilan de pharmacovigilance

Depuis le début de la campagne de vaccination jusqu'au 31 décembre 2010, 43 effets indésirables « graves » chez la femme enceinte ont été notifiés aux CRPV et à l'Affsaps dont :

– **15 cas de mort intra-utérine (MIU)**

Il s'agit de patientes âgées en moyenne de $32,9 \pm 8,0$ ans. Deux d'entre elles présentent une obésité. Une autre patiente présente des antécédents de fausses couches spontanées. Panenza[®] a été impliqué dans 14 cas et Pandemrix[®] dans 1 cas. Les MIU sont survenues en moyenne à $30,6 \pm 6,1$ semaines d'aménorrhée. Le délai d'apparition des MIU après la vaccination est en moyenne de $10,5 \pm 11,4$ jours avec des extrêmes allant de 1 à 42 jours. Les résultats de l'autopsie sont connus dans 6 cas avec 4 examens anatomopathologiques normaux, un cas de canal artériel difficilement perméable, un cas avec de nombreuses squames dans les alvéoles pulmonaires laissant supposer une souffrance fœtale chronique. Enfin, pour 7 cas, des facteurs de risque de MIU ont été rapportés (1 cas de striction du cordon ombilical, 1 cas de prééclampsie, 1 cas de HELLP syndrome, 1 cas de grossesse gémellaire avec un syndrome transfuseur-transfusé, 1 cas de grossesse gémellaire avec une môle hydatiforme et 2 cas avec des sérologies positives (EBV et streptocoque D).

– **15 cas de fausse couche spontanée (FCS)**

Il s'agit de patientes âgées en moyenne de $31,8 \pm 4,2$ ans. Une seule patiente présentait des antécédents de FCS récurrentes. Panenza[®] a été impliqué dans 10 cas, Pandemrix[®] dans 3 cas, Focétria[®] dans 1 cas. Pour le cas restant, le nom du vaccin n'est pas connu. Les FCS sont survenues en moyenne à $11,1 \pm 13,7$ semaines de grossesse avec des extrêmes allant de 4 à 21 semaines. Le délai d'apparition des FCS après la vaccination est en moyenne de $18,7 \pm 14,6$ jours avec des extrêmes allant de 1 à 56 jours. Dans 3 cas, un examen anatomopathologique a été pratiqué et s'est révélé normal. Pour 3 cas, des facteurs de risque de FCS ont été rapportés (1 cas de choc anaphylactique, 1 cas de circulaire serrée du cordon ombilical et 1 cas d'infection par les virus HHV8 chez une patiente HIV +).

Discussion

La campagne de vaccination contre le virus de la grippe A/H1N1 a généré, pour ce qui concerne la grossesse, un nombre peu important (43) de déclarations d'EI « graves » au niveau national. Néanmoins, le réseau national des CRPV a été confronté à un manqué d'informativité de certains dossiers.

Pour les MIU, d'autres étiologies possibles ont été détectées dans 8 cas sur 15. Pour les FCS, le délai d'apparition de l'effet indésirable après la vaccination n'est pas suggestif dans 9 cas sur 15 car supérieur à 3 semaines.

En dehors de toute vaccination, la fréquence des MIU en population générale varie en fonction des études de 3 à 9 pour 1000 grossesses et celle des FCS de 10 à 20% (*EURO-PERISTAT Project, with SCPE, EUROCAT, EURONEOSTAT. European Perinatal Health Report. 2008*). Le nombre de cas notifiés est donc inférieur au nombre de cas attendus dans la population de femmes enceintes vaccinées contre la grippe A(H1N1) (> 100000).

3. Discussion générale

- En dehors d'un signal concernant le risque de narcolepsie et qui reste à préciser par les études pharmacoépidémiologiques en cours tant sur le plan national qu'europpéen, l'ensemble de ces données n'a pas permis d'identifier d'alerte particulière pour les vaccins pandémiques grippaux A/H1N1 (adjuvants ou non). Alors que des paresthésies ascendantes ont été régulièrement notifiées avec Pandemrix[®] chez l'adulte, ce suivi de pharmacovigilance n'indique pas d'augmentation du risque de syndrome de Guillain-Barré ou d'affection démyélinisante.
- Par ailleurs, l'analyse des déclarations par les patients, qui avaient été sollicitées lors de cette campagne de vaccination, montre un taux de participation élevé (21,2%) pour une première mise en place à grande échelle de ce système de déclaration et aucune différence qualitative majeure dans le profil des EI rapportés n'apparaît entre la déclaration par les patients et par les professionnels de santé. D'autres

investigations peuvent s'avérer néanmoins nécessaires pour évaluer la qualité intrinsèque des notifications et confronter les apports des notifications patients aux contraintes supplémentaires liées à leur traitement.

- Enfin, compte-tenu des données disponibles chez la femme enceinte, aucun signal concernant d'éventuels EI attribuables à la vaccination contre la grippe A/H1N1 dans cette population n'a pu être mis en évidence.

4. Conclusions de la Commission Nationale

Compte tenu de ces données, les membres de la Commission proposent à l'unanimité :

- La clôture du suivi officiel de pharmacovigilance des vaccins de la grippe A(H1N1)
- la clôture du suivi officiel de pharmacovigilance des femmes enceintes vaccinées contre la grippe A(H1N1) sous réserve des résultats des études pharmaco-épidémiologiques en cours (étude Pregvaxgrip – CRPV Poitiers, étude à partir d'EFEMERIS – CRPV Toulouse)
- le maintien d'une surveillance renforcée des cas de narcolepsie, signal identifié mi-août 2010 chez des adolescents vaccinés dans certains pays nordiques de l'Union Européenne (Suède, Finlande), jusqu'à la mise à disposition des résultats d'une étude cas-témoins européenne (VAESCO) évaluant spécifiquement ce risque.

BILAN DES DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE DES VACCINS GRIPPAUX SAISONNIERS 2010-2011 (CRPV Toulouse)

Du 21 octobre 2009 au 28 mars 2010, le suivi proactif de pharmacovigilance des vaccins utilisés durant la campagne nationale de vaccination contre la grippe A/H1N1 coordonné par l'Afssaps a été assuré par le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Toulouse en collaboration avec le réseau des CRPV et les laboratoires pharmaceutiques concernés. En raison de l'intégration de la souche A/H1N1 2009-2010 dans les vaccins grippaux saisonniers 2010-2011, l'Afssaps a souhaité poursuivre le suivi des effets indésirables (EI) de ces vaccins. Le CRPV de Toulouse a présenté à la Commission Nationale du 27 septembre 2011, un bilan des cas de pharmacovigilance recueillis et analysés sur la période du 15 Septembre 2010 au 1^{er} Mai 2011.

Méthodologie

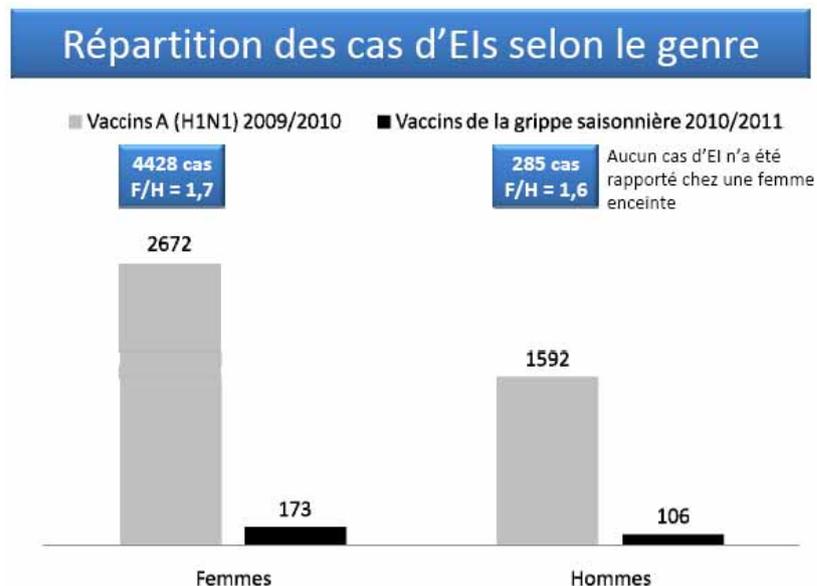
Les notifications spontanées enregistrées durant la période d'analyse par les CRPV et les laboratoires pharmaceutiques ont été extraites de la base nationale de pharmacovigilance, de façon hebdomadaire, par l'Afssaps. Ces données, centralisées par le CPRV de Toulouse, ont été analysées et comparées à celles obtenues pour les vaccins contre la grippe A/H1N1 2009-2010.

Le suivi de pharmacovigilance portait prioritairement sur les EIs « graves », les EI « graves inattendus » et les EI dits « d'intérêt spécial » définis par l'EMEA (affections neurologiques, vascularites, réactions anaphylactiques et échecs vaccinaux).

Résultats

Huit vaccins étaient concernés : Agrippal[®], Fluarix[®], Gripguard[®], Immugrip[®], Influvac[®], Mutagrip[®], Tétagrip[®] et Vaxigrip[®].

Le nombre de notifications avec les vaccins de la grippe saisonnière 2010-2011 était moindre par rapport à celui observé en 2009-2010 avec les vaccins pandémiques de la grippe A/H1N1 (285 cas *versus* 4428 cas). Comme en 2009-2010, les notifications étaient un peu plus nombreuses pour les femmes (sexe ratio de 1,7 *versus* 1,6).



Les sujets ayant présenté un EI avec les vaccins contre la grippe saisonnière étaient quasiment tous âgés de plus de 18 ans (moyenne = 58,0 ± 21,4 ans) puisque ces vaccins sont administrés surtout chez des personnes âgées.

Le pourcentage d'EI « non graves » était plus élevé en 2009-2010 *versus* 2010-2011 (85,6% *versus* 64,2%). En revanche, le pourcentage d'EIs « médicalement significatifs » et « graves » étaient plus élevés en 2010-2011 (12,3% *versus* 8,3% et 23,5% *versus* 6,1%, respectivement).

Rapporté au nombre de doses vaccinales délivrées (soit plus de 11 millions durant la période d'analyse), les taux de notifications étaient les plus élevés avec Gripguard[®] (4,2/100 000 doses) et Vaxigrip[®] (3,8/100 000) et le plus bas avec Influvac[®] (0,9/100 000).

Répartition des cas d'EIs par vaccin anti-grippal

Vaccins	Nombre de cas d'EI N=285	Nombre de doses délivrées	Nombre de cas d'EI pour 100.000 doses
Gripguard®*	5	120.000	4,2**
Vaxigrip®	204	5,4 millions	3,8
Fluarix®	7	225.000	3,1
Tetagrip®	2	65.700	3,0
Agrippal®	6	271.000	2,2
Immugrip®	18	1,2 millions	1,7
Mutagrip®	14	810.000	1,7
Influvac®	29	3,4 millions	0,9

*Vaccin adjuvanté (squalène)

** Comparaison au nombre de cas moyen d'EI pour 100.000 doses avec les autres vaccins :
4,2 versus 2,5 avec $p < 10^{-3}$

Les EIs « non graves » et « médicalement significatifs » étaient majoritairement des troubles généraux et des anomalies au site d'administration (48,1% et 82,9%, respectivement).

Les EIs « graves » était le plus souvent neurologiques (20.5%) avec 9 cas de syndrome de Guillain-Barré, 5 cas de convulsions, un cas de paresthésies et un cas de poussée hypertensive. Aucun cas de poussée démyélinisante ou de sclérose en plaques n'a été rapporté. Parmi les EIs « graves » et « inattendus », un cas de narcolepsie et un cas de syndrome d'activation des macrophages ont été notifiés.

Discussion

L'analyse des notifications spontanées colligées par le réseau des CRPV dans le cadre de cette surveillance des effets indésirables n'a identifié aucun signal particulier avec les vaccins antigrippaux saisonniers alors que plus de 11 millions de doses ont été distribuées sur le marché national pendant cette campagne.

Conclusions de la Commission Nationale

Compte-tenu des données disponibles, les membres de la Commission Nationale ont préconisés à l'unanimité, la clôture de ce suivi officiel de pharmacovigilance.

IV - POINT SUR LE SUIVI NATIONAL DE PROTELOS®

Rapporteur : CRPV Tours

Nom commercial	Protelos®
DCI	Ranélate de strontium
Forme pharmaceutique	Granulés pour suspension buvable, sachet 2g
Classe pharmacologique	Autres médicaments agissant sur la structure osseuse et la minéralisation
Procédure d'enregistrement	Procédure centralisée, AMM le 21/09/2004, Rapp : Suède
Avis de la Transparence / date de l'avis	SMR modéré, ASMR V (avis du 11 mai 2011)
Titulaire de l'AMM	Laboratoires SERVIER
Indication	Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I

I. Introduction

Protélos® (ranélate de strontium), commercialisé en France depuis janvier 2006, est utilisé chez la femme ménopausée dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Protélos® réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche. Deux principaux risques liés à la prise de Protélos® sont particulièrement surveillés : les Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Syndrome (DRESS), identifiés dès 2007 et ayant conduit à la mise en place de ce suivi national, ainsi que les accidents thromboemboliques veineux (ATEV), risque identifié lors des essais cliniques. Le suivi national a de Protélos a été confié au CRPV de Tours et Protélos® fait l'objet d'un Plan de Gestion des Risques européen.

Un premier bilan avait été présenté à la Commission Nationale de Pharmacovigilance de juillet 2010. Il avait été conclu à cette époque que l'incidence des DRESS était stable au cours du temps et que les pancytopenies et les hépatites méritaient un suivi particulier ; il avait également été proposé par le CRPV de Tours l'ajout d'une contre d'indication en cas d'antécédent d'ATEV ou d'ATEV en évolution qui n'avait pas été retenue par la Commission.

Par ailleurs, le 11 mai 2011, lors du renouvellement de l'inscription de Protélos® sur la liste des spécialités remboursables, la Haute Autorité de Santé a modifié sa place dans la stratégie thérapeutique de l'ostéoporose : la prise en charge a en effet été restreinte aux patientes à risque élevé de fracture, ayant une contre-indication ou une intolérance aux biphosphonates et n'ayant pas d'antécédent d'événement thromboembolique veineux ou d'autres facteurs de risque d'événement thromboembolique veineux notamment l'âge supérieur à 80 ans.

Ce second bilan des données du suivi national a été présenté au Comité Technique de Pharmacovigilance du 13 septembre 2011.

II. Méthode

Ce second rapport du suivi national concerne les effets indésirables graves rapportés du 1^{er} avril 2009 (date de fin du premier rapport) au 31 mars 2011.

Le CRPV a analysé tous les cas graves issus de la Base Nationale de Pharmacovigilance et du laboratoire pour lesquels Protélos® est codé « suspect ».

Les données d'utilisation ont été analysées à partir des données de vente IMS (base de données sur les prescriptions et les consommations de médicaments) et des données EGB (Echantillon Généraliste des Bénéficiaires, échantillon au 1/97^{ème} représentatif des bénéficiaires de l'Assurance Maladie) et une estimation des taux de notification d'effets indésirables a ainsi été réalisée.

III. Résultats

• Données d'utilisation :

Les données EGB permettent d'estimer le nombre de patients traités à 236 854 patients année, avec 210 562 initiations de traitement pour la période en question. Par rapport au précédent rapport, on note une stabilisation du nombre d'instauration de traitements par Protélos®.

- **Bilan des cas et estimation des taux de notification :**

Le bilan fait état de 128 cas d'effets indésirables graves, avec un taux de notification estimé à 1/1850 patients année (versus 1/1090 lors de la 1^{ère} période), avec la répartition suivante en fonction des systèmes organes impliqués :

Effets indésirables	Nombre
Effets cardiovasculaires	56 (44%)
Effets cutanés	39 (30%)
Effets neurologiques	13 (10%)
Effets ostéomusculaires	7 (5%)
Effets digestifs	6 (5%)
Effets hépatiques	3 (2%)
Effets respiratoires	2 (2%)
Effets hématologiques	1 (1%)
Effets rénaux	1 (1%)
Total	128

Les effets indésirables rapportés sont donc essentiellement cardiovasculaires, cutanés et neurologiques ; le profil et la répartition des effets indésirables sont similaires à celui du premier rapport. L'évolution lorsqu'elle était connue, a été favorable chez 66 patientes (57%), était en cours chez 40 patientes (35%), alors que 3 patientes ont eu des séquelles (3%) et 4 sont décédées (3%). Les décès ont succédé à 3 embolies pulmonaires et 1 ostéite vertébrale. Après analyse des données disponibles, le rôle de Protélos[®] peut être retenu dans un cas (décès après embolie pulmonaire), et n'est pas retenu dans 3 décès (tuberculose généralisée, ostéite vertébrale avec septicémie sur DRESS guéri et choc cardiogénique pour lequel l'embolie pulmonaire n'était pas suspectée en raison du terrain physiopathologique de la patiente).

Parmi ces observations sont retrouvées :

- 56 cas d'effets indésirables cardiovasculaires marqués par des accidents thromboemboliques artériels dans 4 cas (3 accidents ischémiques transitoires et 1 infarctus du myocarde) et des ATEV dans 52 cas (29 embolies pulmonaires, 21 thromboses veineuses profondes et 2 thromboses de la veine centrale de la rétine). Pour les ATEV, en dehors des 2 thromboses de la veine de la rétine, 10 patientes (20%) avaient au moins 1 facteur de risque de thrombose veineuse signalé en dehors de l'âge, et 9 avaient 80 ans ou plus. Dans 48 cas (96%), Protélos[®] était le seul médicament suspect. Le taux de notification d'ATEV pour ce 2^{ème} suivi en France a été estimé à 1/4230 patients année (versus 1/2126 pour le 1^{er} suivi).

- 8 cas de DRESS, 2 cas de syndrome de Stevens-Johnson et 29 autres éruptions cutanées graves dont 5 avec atteinte systémique. L'évolution des cas de DRESS était favorable dans 4 cas ou en cours dans 3 cas, avec un décès non lié à Protélos[®] (décès postérieur à la guérison du DRESS). Protélos[®] était le seul médicament suspect dans 5 cas. Compte tenu d'une survenue habituelle des DRESS au cours des 6 premières semaines de traitement, le taux de notification des DRESS a été calculé pour les seuls nouveaux patients traités. Il a été estimé entre 1/13 182 et 1/34 614 nouveaux patients traités selon les années, comme indiqué ci-dessous :

	2006	2007	2008	2009	2010
Estimation du nombre d'initiation de traitement en patients (données EGB)	125 974	118 641	73 725	103 843	102 927
Nombre de DRESS notifiés	4	9	5	3	6
Taux de notification des DRESS notifiés (nouveaux patients traités)	1/31 493	1/13 182	1/14 745	1/34 614	1/17 154
Intervalle de Confiance à 95%	[1/12 300 1/115 585]	[1/6 944 1/28 828]	[1/6 318 1/45 410]	[1/11 844 1/167 847]	[1/7 881 1/46 744]

Estimation des taux de notification annuels des DRESS en France

- 13 cas d'effets indésirables neurologiques graves ont également été déclarés dont 4 cas d'amnésie, 2 cas de somnolence et 3 cas de neuropathie axonale associés à des myalgies (effet indésirable non listé dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), dont 2 cas pour lesquels Protélos[®] était le seul médicament considéré suspect.

IV. Présentations du laboratoire

Le Laboratoire Servier a présenté les résultats de 3 études pharmacoépidémiologiques concernant plus de 29 000 patients et portant sur les événements veineux thromboemboliques (EVT) et fait un point d'information sur les cas de DRESS.

Concernant les EVT, le laboratoire a présenté les résultats :

- D'une analyse de la base anglaise GPRD (étude rétrospective comparant l'incidence des EVT chez les patientes ostéoporotiques selon la nature du traitement)(exposition multipliée par 2,7 depuis le dernier bilan présenté en juillet 2010) montrant un taux d'EVT de 8,3/1000 patients année dans le groupe non traité, 8,7/1000 patients année dans le groupe traité par Protelos[®] et 7,7/1000 dans le groupe traité par alendronate. Après ajustement sur les facteurs de risque d'EVT, ces résultats indiquent que le risque de survenue d'un EVT n'est pas augmenté par la prise de Protelos[®] par rapport à l'alendronate (RR= 1,06 [0,82 ; 1,37]) et par rapport aux patientes ostéoporotiques non traitées (RR= 0,82 [0,60 ; 1,13]) (tant que les précautions d'emploi telles que précisées dans le RCP sont respectées).
Chez les patientes ostéoporotiques non traitées, le risque d'EVT augmente d'un facteur de 1,7 avec l'âge : 6,9/ 1000 patients année chez les patientes de moins de 80 ans versus 11,9/ 1000 patients années chez celles de plus de 80 ans, et Protelos[®] ne majore pas ce risque (6,1/ 1000 patients année chez les patientes de moins de 80 ans versus 13,8/ 1000 patients année chez celles de plus de 80 ans).
- De l'analyse finale d'une cohorte observationnelle internationale incluant 12 076 patientes traitées par Protelos[®] et suivies pendant 3 ans, réalisée à la demande de la Haute Autorité de Santé (augmentation de 47% de l'exposition depuis le rapport intermédiaire présenté lors du dernier bilan de juillet 2010).. Dans cette étude, le taux d'EVT était de 1,9/1000 patients année chez les patientes ayant moins de 80 ans et de 3/1000 patients année chez celles ayant plus de 80 ans. L'augmentation d'un facteur 1,7 du taux d'EVT chez les patientes de plus de 80 ans est cohérente avec celle observée dans la base GPRD chez les patientes ostéoporotiques non traitées, indiquant que le taux d'EVT dans la population traitée augmente avec l'âge, indépendamment de la prise de Protelos[®].
- D'une 3^{ème} étude réalisée par le DSRU (Drug Safety Research Unit) consistant en un suivi à un an de 10 782 patientes traitées par Protelos[®] et montrant un taux d'EVT de 6,2/1000 patients année.

Le laboratoire considère que l'ajout d'une contre indication en cas de facteur de risque d'EVT n'est pas justifié, estimant qu'il n'y a pas de nouvelles données depuis le dernier bilan de juillet 2010, que cet effet indésirable était connu dès les essais cliniques d'enregistrement et que les données du suivi de pharmacovigilance sont conformes au profil de sécurité d'emploi attendu. Par ailleurs les antécédents d'EVT n'ayant pas fait partie des critères d'exclusion dans les études pharmaco-épidémiologiques, le laboratoire a ajusté les résultats en fonction des facteurs de risque et n'a pas trouvé d'augmentation statistiquement significative du risque d'EVT avec la prise de Protelos[®] en comparaison au groupe placebo, que les patientes aient eu des antécédents d'EVT ou non. Il a également informé la Commission Nationale de pharmacovigilance des résultats des recherches réalisées in vitro avec le Protelos[®] sur la coagulation sanguine (test de génération de thrombine). Selon l'analyse du laboratoire, Protelos[®] n'aurait pas d'action in vitro sur le test de génération de thrombine. Le laboratoire considère qu'aucune nouvelle donnée ne justifie la modification du RCP. Par ailleurs cette contre-indication pourrait entraîner une perte de chance pour les patientes de plus de 80 ans chez qui le bénéfice de Protelos[®] a été montré.

Concernant le risque de DRESS, le laboratoire a mis en place en mars 2008 un comité d'experts analysant tous les 6 mois les cas d'hypersensibilités cutanées graves ou associées à des symptômes systémiques. Ce comité a, à ce jour, validé le diagnostic de 48 cas de DRESS parmi les 73 présents dans la base de pharmacovigilance du laboratoire Servier. Le laboratoire a rappelé que l'incidence des DRESS était stable et qu'elle n'était pas plus élevée que pour certains autres médicaments autorisés.

V. Conclusions et propositions du rapporteur

Le CRPV rapporteur a proposé:

- l'ajout d'une contre-indication du Protelos[®] en cas de facteur de risque d'ATEV ou en cas de situation ponctuelle de risque d'ATEV comme l'immobilisation ;
- le maintien du suivi national, avec un suivi particulier pour les DRESS et une attention particulière aux toxidermies associées à des manifestations systémiques qui pourraient être des formes incomplètes de DRESS, et pour les neuropathies axonales.

VI. Discussion et conclusions de la Commission Nationale du 27 septembre 2011

La Commission a émis des réserves quant aux résultats fournis par le laboratoire en raison notamment de l'absence de système d'assurance qualité entourant le recueil des données des différentes cohortes (notamment des données de facteurs de risques d'ATEV à l'inclusion).

Les membres de la Commission Nationale ont considéré que les données présentées ne permettaient pas de conclure sur l'ajout de la contre-indication proposée par le rapporteur. Les membres de la Commission ont estimé qu'une réévaluation du rapport bénéfice/risque de ce médicament apparaissait plus logique dans ces conditions en raison de la fréquence et de la gravité des effets indésirables rapportés. Cette réévaluation devra tenir compte de l'âge (supérieur ou inférieur à 80 ans), des facteurs de risque thromboembolique veineux (hors âge), de l'indication en prévention primaire (ostéoporose sans complication fracturaire) ou secondaire (ostéoporose avec fracture), et de l'indication en première ou deuxième intention en cas d'allergie ou de contre-indication aux biphosphonates.

La proposition d'exclure les patientes avec des facteurs de risque d'ATEV par l'ajout d'une contre indication a conduit à 5 voix défavorables, 14 abstentions et 7 voix favorables.

Le vote concernant la demande de réévaluation du bénéfice/risque et le vote pour la stratification de cette évaluation ont été tous deux répartis en 25 voix pour et 1 abstention.

Les données de l'évaluation faite lors de la Commission Nationale de Pharmacovigilance seront transmises à la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché du 29 septembre 2011 afin que les données de sécurité soient mises en perspective des données d'efficacité.

NOTE POST-CN :

Ce dossier a été examiné par la commission d'AMM du 29 septembre 2011. L'Afssaps a saisi l'EMA et la Suède (Etat membre rapporteur pour Protélos®) pour une réévaluation du rapport bénéfice/risque du produit au niveau européen. Cette réévaluation, sous l'article 20 du règlement n°726/2004, a été initiée en octobre 2011.

V - SUIVI NATIONAL DE ARIXTRA® (FONDAPARINUX) – DONNEES ACTUALISEES

Nom du CRPV rapporteur : CRPV de Paris HEGP

1. Introduction

Nom commercial	ARIXTRA®
DCI	Fondaparinux
Forme pharmaceutique	Solution injectable
Classe pharmacologique	Anticoagulant
Procédure d'enregistrement	Centralisée (Rapporteur : Suède, Co-rapporteur : France)
Titulaire de l'AMM	GlaxoSmithKline

Le centre régional de pharmacovigilance de Paris HEGP a présenté un bilan du suivi national de pharmacovigilance d'Arixtra® (fondaparinux).

Arixtra® (fondaparinux) a obtenu une AMM européenne (procédure centralisée) le 21 mars 2002. Il s'agit d'un anticoagulant injectable, inhibiteur indirect du facteur Xa.

Il est indiqué :

- En prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie et en médecine (Arixtra® 2,5 mg ou 1,5 mg) ;
- En curatif, dans le traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires (Arixtra® 5 ; 7,5 et 10 mg selon le poids du patient).
- Dans le traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde (Arixtra® 2,5 mg)
- Depuis 2010, dans le traitement curatif des thromboses veineuses superficielles spontanées aiguës symptomatiques des membres inférieurs de l'adulte (Arixtra® 2,5 mg en AMM européenne).

Au niveau Européen, des mises en garde concernant les complications les plus fréquentes (saignements, anémie) liées à l'utilisation du produit ont été ajoutées en 2008 à la rubrique 4.8 du RCP.

En France, un suivi national de Pharmacovigilance a été mis en place en janvier 2007 à la suite de notifications d'accidents hémorragiques chez des patients traités par Arixtra®. Ce premier suivi, qui avait porté sur tous les effets rapportés depuis la commercialisation du produit jusqu'au 31 janvier 2007, avait conclu que les hématomes et hémorragies représentaient la grande majorité des effets indésirables rapportés avec Arixtra® et qu'il s'agissait principalement de cas graves affectant le plus souvent des patients âgés. Le message parvenu aux professionnels de santé et concernant la facilité d'emploi du fondaparinux (pas de nécessité de contrôle des plaquettes ; une administration quotidienne) pouvait expliquer le mésusage observé. Un courrier aux professionnels de santé avait donc été adressé en juin 2007 rappelant les règles de bon usage. Un second point avait été présenté en novembre 2008 et concluait sur un impact positif de ce courrier sur le taux de notification des accidents hémorragiques (1/3100 patients en 2008 contre 1/1795 en 2007).

2. Résultats

Ce 3^{ème} bilan présente les données françaises de pharmacovigilance rapportées entre le 1er octobre 2008 et le 31 mars 2011 (soit sur une durée de 29 mois). Pendant cette période, 884 effets indésirables ont été rapportés incluant 554 effets hémorragiques (63%) et 330 autres effets (principalement des effets cutanés, des atteintes hématologiques et des cas d'inefficacité).

Accidents hémorragiques

Les accidents hémorragiques concernent des patients âgés en moyenne de 70 ans versus 59 ans pour les autres effets indésirables. Ils sont graves dans 88% des cas, et d'évolution fatale chez 59 patients (10%). Dans 40% des cas d'hémorragie, il s'agit d'un traitement curatif et dans 40% des cas (219) d'un traitement préventif. Dans 20% des cas, l'indication n'est pas renseignée. Ces événements s'accompagnent d'un mésusage dans 54% des cas (indication inappropriée dans 159 cas, durée de traitement non conforme aux recommandations dans 61 cas, ou erreur de posologie dans 30 cas) qui pourrait favoriser le risque de survenue de ces événements hémorragiques. Dans 30% des cas, on retrouve des médicaments associés, le plus souvent des AVK ou des antiagrégants plaquettaires, suggérant que les périodes de relais d'anticoagulation sont à risque d'accident hémorragique, comme cela est décrit dans le RCP.

Les 554 effets hémorragiques se répartissent en :

- 278 hématomes sans hémorragie,
- 161 hémorragies sans hématome,
- 43 dossiers associant hématome et hémorragie,
- 15 hématomes rétropéritonéaux,
- 57 accidents touchant le système nerveux.

La description clinique de ces accidents est protéiniforme avec une gravité décroissante pour les accidents cérébraux, puis les hématomes rétropéritonéaux, enfin les accidents associant hématomes et hémorragies. La part de l'insuffisance rénale dans la survenue des accidents hémorragiques est difficile à évaluer car l'information sur la fonction rénale n'est disponible que pour un quart des cas (129/554). Une analyse plus détaillée de la fonction rénale dans le groupe de patients pour lesquels on dispose de ces données permet de retrouver une insuffisance rénale dans 45 cas sur 129. A cela s'ajoutent 15 cas d'altération physiologique de la fonction rénale (patients de plus de 80 ans et patients de petit poids), ce qui permet de dire que ces 60 patients auraient pu bénéficier de la forme à 1,5mg.

Le taux global des notifications d'accidents hémorragiques diminue est de 1/ 2820 patients traités pour ce 3^{ème} bilan et a donc diminué par rapports aux bilans antérieurs (1/1795 pour le 1^{er} bilan et 1/2624 pour le 2nd bilan). Cependant, le taux de notification des accidents hémorragiques augmente pour la forme à 2,5 mg avec 1 cas/2406 patients traités dans ce suivi contre 1/3641 patients traités dans le second suivi.

Effets indésirables hors hémorragies

Parmi les 330 effets indésirables non hémorragiques, 128 sont graves (39%), dont 5 décès (1,5%). Les principaux événements sont de type cutané (100 cas, dont 39 effets de type allergique). Par ailleurs, 78 cas de mésusage pour lesquels aucun effet indésirable n'est décrit ont également été rapportés (ces cas, qui ont toujours fait l'objet d'un enregistrement par le laboratoire, n'avaient pas été transmis lors des précédents suivis). Les autres effets les plus fréquemment rapportés sont des atteintes hématologiques (58 cas), principalement des thrombopénies (31), et des inefficacités (22).

Les effets indésirables non hémorragiques sont pour la plupart déjà listés dans le RCP du fondaparinux. Le CRPV rapporteur souligne une hétérogénéité des effets indésirables décrits dans la rubrique 4.8 du RCP selon les formes, préventives ou curatives.

3. Conclusions du rapporteur

Ce nouveau rapport confirme l'absence de signal pour les effets indésirables non hémorragiques.

Les caractéristiques des atteintes hémorragiques sont superposables à celles retrouvées en 2007 et 2008, à savoir qu'elles représentent la majorité des effets indésirables rapportés (63%) et qu'il s'agit le plus souvent d'effets indésirables graves nécessitant le recours à une transfusion, voire à de nouvelles interventions, et que l'âge (> 70 ans) apparaît toujours comme un facteur de risque d'accident hémorragique.

Une utilisation hors AMM persiste et est en cause dans plus de 50% des effets hémorragiques. Si une partie de ces mésusages pourrait s'expliquer par les récentes conférences de consensus internationales (Chest 2008) qui recommandent une prophylaxie par fondaparinux dans certaines situations médicales ou chirurgicales hors AMM (chirurgie thoracique, ou bariatrique), ces utilisations hors AMM semblent principalement décrites en ville pour des patients pris en charge pour des cancers ou nécessitant une anticoagulation à moyen voire long terme et pour lesquels un traitement par AVK n'est pas adapté. Il apparaît que c'est auprès des médecins de ville que le message concernant le bon usage du fondaparinux doit circuler.

L'évolution des ventes est différente entre les formes curatives et les formes préventives. En effet, les ventes des formes curatives (5 mg; 7,5 mg et 10 mg) ont augmenté entre 2008 et 2011, si bien qu'elles sont devenues plus largement utilisées en 2011 en comparaison à la forme préventive (2,5 mg). En revanche, alors que le taux de notification des événements hémorragiques diminue avec ces formes curatives, il augmente avec la forme à 2,5 mg, suggérant que cette forme moins dosée est utilisée par défaut chez les patients ayant une altération de la fonction rénale. Il a donc été de nouveau estimé que cette augmentation du taux de notification avec la forme à 2,5 mg rendait urgente la mise à disposition de la forme à 1,5 mg en France, puisqu'elle permettrait probablement de diminuer ce type d'événements.

4. Propositions du rapporteur

- a) Urgence de la mise à disposition de la forme 1,5 mg pour les insuffisants rénaux non sévères et/ou les personnes âgées.
- b) Promotion du développement d'un antidote pour Arixtra®.
- c) Nécessité d'une harmonisation de la rubrique 4.8 du RCP pour certains effets indésirables : saignements rétro péritonéaux et cérébraux non mentionnés pour la forme 2,5 mg ; libellé des affections gastro-intestinales, hépato-biliaires et cutanées différents entre la forme 2,5 mg et les formes curatives.
- d) Poursuite du suivi de pharmacovigilance en allégeant ses modalités (transmission des données tous les 3 mois).

5. Discussion et conclusions de la Commission Nationale de Pharmacovigilance

Les raisons du refus de remboursement de la forme 1,5 mg par la Commission de Transparence de la HAS ont été discutés. Il semblerait que cet avis défavorable ait été émis pour la raison suivante : «*au vue des données disponibles, un rapport bénéfice/risque favorable n'a pas été suffisamment démontré par rapport aux autres thérapies existantes*»

La raison donnée, selon le laboratoire, est que les données d'efficacité clinique pour la forme 1,5 mg, ont été jugées insuffisantes. Le laboratoire a précisé par ailleurs que les études d'efficacité effectuées pour cette forme pharmaceutique sont des études de pharmacocinétique de population ainsi qu'une étude japonaise de phase II qui aurait démontré une efficacité pour ce dosage.

Le rapporteur a précisé que la France, qui ne dispose donc pas du dosage à 1,5 mg, est le pays européen dans lequel survient le plus d'évènements hémorragiques, en particulier sous Arixtra® 2,5 mg. Ces éléments mettent en lumière la nécessité de la mise à disposition du dosage à 1,5 mg, qui pourrait permettre d'éviter la survenue de ces évènements.

Les membres de la commission nationale de PV se sont étonnés de l'avis défavorable au remboursement rendu par la Commission de Transparence pour la forme dosée à 1,5 mg, en opposition à celui du CHMP qui lui a accordé l'AMM. Le groupe cardio-thrombose s'est également exprimé en faveur de la nécessité de la mise à disposition de ce dosage.

A l'heure actuelle, le rapporteur estime que 60 cas d'hémorragie attribuables à l'Arixtra® 2.5mg auraient pu être évités si les patients avaient bénéficié de la forme 1,5mg. Le rapporteur s'est proposé de chiffrer les décès potentiellement évitables grâce à l'utilisation d'un dosage plus faible chez les patients à risques (insuffisants rénaux avec une clairance de la créatinine supérieure à 30 ml/mn et/ou patients âgés).

Les données spécifiques concernant le profil de sécurité de la forme 1,5 mg restent difficile à évaluer car la consommation française d'Arixtra® représente 25% de la consommation mondiale. De ce fait, ces données sont « diluées » parmi les données des autres dosages d'Arixtra®. Cependant, le CRPV rapporteur s'est également proposé d'essayer de retrouver les données spécifiques à cette forme 1,5 mg.

A la demande de certains membres de la CNPV, il a été proposé de communiquer sur le suivi de pharmacovigilance et plus précisément sur le risque hémorragique.

La représentante de la DGS a souligné qu'il existait des alternatives thérapeutiques à Arixtra®.

Conclusions

Les membres de la CNPV ont voté :

- à la majorité (4 abstentions) pour l'urgente nécessité de mettre à disposition la forme 1,5 mg en France, notamment pour les sujets à risques.
- à l'unanimité pour un soutien au développement d'un antidote du fondaparinux.
- à l'unanimité pour l'harmonisation des RCP d'Arixtra® en section 4.8.
- à l'unanimité pour la poursuite du suivi de pharmacovigilance d'Arixtra®, avec cependant un allègement de ses modalités (transmission des données tous les 3 mois).
- concernant la communication à l'attention des professionnels de santé sur les risques hémorragiques d'Arixtra® 2,5 mg, 12 membres ont voté pour, 13 se sont abstenus et un membre s'est prononcé contre cette proposition.

Note Pos-CN : explication de vote

Concernant la mesure de communication à l'attention des professionnels de santé proposée par la DGS, la commission s'étant abstenu à 13 voix, aucun tendance de voté n'a été dégagée.

La décision revient donc à l'Afssaps, qui en l'absence à ce jour de remboursement de la forme dosée à 1,5 mg, estime que cette communication n'est pas justifiée.

Pour rappel, une lettre aux prescriptions alertant sur le risque hémorragique lié à l'utilisation d'Arixtra® et annonçant la mise à disposition prochaine de la forme à 1,5 mg, avait déjà été adressée par l'Afssaps en 2007.

VI – ENQUETE OFFICIELLE DE PHARMACOVIGILANCE CONCERNANT LES TENDINOPATHIES SOUS FLUOROQUINOLONES MONODOSES (PÉFLACINE® MONODOSE, MONOFLOCET®, OFLOXACINE MYLAN MONODOSE, UNIFLOX®)

CRPV rapporteur : CRPV d'Angers

Noms commerciaux	PÉFLACINE® MONODOSE MONOFLOCET® OFLOXACINE MYLAN MONODOSE UNIFLOX®
DCI	Péfloxacin Ofloxacin Ciprofloxacin
Formes pharmaceutiques	Comprimé pelliculé 400 mg Comprimé pelliculé 200 mg Comprimé pelliculé 200 mg Comprimé pelliculé 500 mg
Classe pharmacologique	Fluoroquinolones
Procédures d'enregistrement	Procédures nationales
Titulaires des AMM	Laboratoire Sanofi-Aventis Laboratoire Mylan Laboratoire Bayer Santé

PÉFLACINE® MONODOSE, MONOFLOCET®, OFLOXACINE MYLAN MONODOSE et UNIFLOX® sont des antibiotiques appartenant à la classe des fluoroquinolones.

Les spécialités PÉFLACINE® MONODOSE, MONOFLOCET® et OFLOXACINE MYLAN MONODOSE sont indiquées dans le traitement de la cystite aiguë non compliquée de la femme de moins de 65 ans. UNIFLOX® est indiqué dans le traitement de la cystite aiguë non compliquée de la femme non ménopausée.

Par ailleurs, PÉFLACINE® MONODOSE est également indiquée dans le traitement de l'urétrite gonococcique chez l'homme et UNIFLOX® dans le traitement de l'urétrite et de la cervicite gonococciques et dans la prophylaxie des infections invasives à *Neisseria meningitidis*.

Ces quatre spécialités sont utilisées en prise unique.

Les dates d'autorisation de mise sur le marché s'échelonnent de 1990 à 1995 (sauf pour OFLOXACINE MYLAN MONODOSE, autorisée en 2004, mais non commercialisée en France).

Pour mémoire, et en raison d'une fréquence de tendinopathie plus importante avec la péfloxacin qu'avec les autres fluoroquinolones, PÉFLACINE MONODOSE® reste depuis juillet 1995 la seule forme pharmaceutique de péfloxacin mise à disposition des médecins de ville, les autres formes étant en réserve hospitalière (formes injectables) ou uniquement sur prescription hospitalière (forme à 400 mg comprimé).

Les SMR de ces produits ont été réévalués récemment (2010 – 2011) par la HAS et ont été qualifiés d'insuffisant pour PÉFLACINE MONODOSE® en l'état actuel des données d'efficacité et de toxicité et d'importants pour MONOFLOCET® et UNIFLOX®.

Cette enquête officielle de pharmacovigilance s'inscrit dans le cadre de la réévaluation du rapport bénéfice/risque de la spécialité PÉFLACINE MONODOSE®. Son objectif est double :

- analyser les cas notifiés et valider la possibilité qu'une tendinopathie puisse résulter d'un traitement par fluoroquinolone, administré en monodose ;
- comparer la fréquence de notification des tendinopathies en fonction de la fluoroquinolone monodose concernée.

1 – Méthode

Les cas analysés sont les cas français de tendinopathie, associés aux fluoroquinolones utilisées en monodose, et colligés par le réseau des CRPV et les laboratoires depuis leur date de commercialisation jusqu'au 31 décembre 2010.

Les cas suivants ont été exclus :

- durée d'exposition excédant 24 heures ;

- autre traitement par fluoroquinolone prescrit avant ou après la fluoroquinolone monodose ;
- doublons ;
- un cas lié à un surdosage accidentel ;
- un cas de tendinite achilléenne, non confirmé médicalement et même réfuté par un expert, survenant le jour même de la prise de la fluoroquinolone chez une patiente ayant un diagnostic de fibromyalgie.

2 – Résultats

Cette analyse a porté sur un total de 139 cas de tendinopathies, principalement rapportés avec la péfloxacin. Les principales caractéristiques des tendinopathies sont les suivantes :

▪ Pour la péfloxacin

Les atteintes tendineuses surviennent majoritairement chez la femme (sex ratio : 0,35) et 50 % des patients ont 65 ans ou plus.

Les tendinites sont principalement achilléennes, autant unilatérales que bilatérales et surviennent dans un délai médian de 2 jours [1 – 180]. Elles se compliquent de rupture du tendon chez 10 % des patients. L'évolution de ces tendinopathies est favorable sans séquelles dans 23 % des cas mais il peut persister des séquelles malgré un traitement médical ou chirurgical (4 % des cas).

Dans environ 70 % des cas rapportés, l'utilisation est hors des indications strictes de l'AMM et correspond au traitement d'infections urinaires chez des femmes de plus de 65 ans ou chez des hommes, à une prophylaxie au cours d'actes chirurgicaux (biopsie de prostate notamment) ou au traitement d'infections gynécologiques féminines.

Trois observations postérieures à 1995 traduisent un possible mésusage de PÉFLACINE® MONODOSE visant à contourner la prescription hospitalière des autres formes de péfloxacin.

▪ Pour l'ofloxacin

Les atteintes tendineuses sous ofloxacin monodose surviennent majoritairement chez la femme (sex ratio : 0,31) et 12 % des patients ont 65 ans ou plus. Les tendinites sont principalement achilléennes autant unilatérales que bilatérales et surviennent dans un délai médian de 2 jours [1 – 12]. Elles se compliquent de rupture du tendon chez 12 % des patients. L'évolution de ces tendinopathies est favorable sans séquelle dans 29 % des cas et il peut persister des séquelles malgré un traitement médical ou orthopédique dans 6 % des cas.

Dans environ 30 % des cas rapportés, l'utilisation se fait hors des indications strictes de l'AMM et correspond au traitement d'infections urinaires basses chez la femme de plus de 65 ans, au traitement d'infections urinaires hautes ou à une prophylaxie au cours d'une biopsie prostatique.

▪ Pour la ciprofloxacine

Aucun cas n'a été enregistré avec la spécialité UNIFLOX®. Cependant, 2 cas de tendinopathie associée à un traitement de 1 jour de ciprofloxacine ont été notifiés. Il s'agit de deux cas de tendinites achilléennes unilatérales, survenues dans les 24 heures suivant une prise unique de ciprofloxacine, chez deux patientes âgées de 28 et 35 ans, traitées l'une pour une infection urinaire et l'autre pour une indication non précisée. L'évolution a été favorable sans séquelle dans les 2 cas.

3 – Incidences des cas notifiés

Les incidences des cas notifiés, estimées à partir des données GERS des laboratoires (période de 2001 à 2010 pour Sanofi-Aventis, 1995 à 2010 pour Bayer Santé), sont résumées dans le tableau suivant :

	PÉFLACINE® MONODOSE *	MONOFLOCET®	UNIFLOX®
Période étudiée	2001 – 2010	2001 – 2010	1995 - 2010
Incidences des cas notifiés	12 cas/million patients	4 cas/million patients	-
Intervalle de confiance (95 %)	[6 – 22]	[1 – 11]	[0 – 3]

* un cas chronologiquement incompatible, survenu dans un délai de 180 jours, a été écarté du calcul

4 – Conclusions du rapporteur

Cette analyse portant sur 139 cas de tendinopathies, toutes fluoroquinolones monodoses confondues, montre qu'il s'agit majoritairement de tendinites non compliquées touchant principalement le tendon d'Achille. Ces tendinites surviennent très rapidement, dans un délai médian de 2 jours, et 10 % des patients atteints présentent une rupture

tendineuse. Aucune différence concernant la nature et la gravité des atteintes tendineuses entre les fluoroquinolones monodoses n'a été mise en évidence.

Les cas de tendinopathie rapportés sous PÉFLACINE MONODOSE® concernent des patients globalement plus âgés, donc plus à risque de tendinopathie. Il est important de noter qu'une part importante des patients ayant présenté ce type d'effets indésirables a été traitée hors des indications strictes des AMM, notamment pour PÉFLACINE® MONODOSE. Le mésusage observé porte sur l'indication mais aussi sur l'âge des patients traités (supérieur à 65 ans), facteur susceptible de favoriser la survenue d'une tendinopathie. Cependant, l'analyse des données de l'assurance maladie ne révèle pas de mésusage plus fréquent pour la PÉFLACINE® MONODOSE comparativement aux deux autres fluoroquinolones monodoses.

À partir ces données, la fréquence des notifications spontanées calculée pour PÉFLACINE MONODOSE® est faible mais environ trois fois plus élevée que celle calculée pour MONOFLOCET®, alors qu'UNIFLOX® se distingue des 2 autres fluoroquinolones par l'absence de cas notifié sur une période de commercialisation de 15 ans. Si ces estimations ne tiennent pas compte de la sous-notification, un tel biais n'explique probablement pas les différences observées entre les fluoroquinolones monodoses car celles-ci ont été commercialisées en France à peu près à la même période (1994 – 1998) et subissent donc vraisemblablement un même niveau de sous-notification.

5 – Commentaires des laboratoires

Les laboratoires présents sont en accord avec les données et les conclusions présentées. Cependant, le laboratoire Sanofi-Aventis souligne que, bien que plus élevé en comparaison des autres fluoroquinolones monodoses, le taux de notification calculé pour PÉFLACINE MONODOSE® demeure très faible.

6 – Conclusions de la Commission nationale de pharmacovigilance

Les membres de la Commission nationale de pharmacovigilance sont en accord avec les conclusions du rapporteur.

Cette enquête a confirmé la survenue possible de tendinopathies après prise unique de fluoroquinolones, l'âge étant un facteur de risque. Si elle ne montre pas de différence concernant la nature et la gravité des atteintes tendineuses entre les différentes fluoroquinolones monodoses, elle met en évidence une fréquence de notification plus élevée pour PÉFLACINE MONODOSE® que pour MONOFLOCET® et *a fortiori* UNIFLOX®. Cette différence ne semble pas corrélée à un mésusage plus important lié au sexe et à l'âge dans la population traitée par PÉFLACINE MONODOSE® par rapport aux deux autres fluoroquinolones.

Les résultats de cette enquête seront transmis au groupe de travail anti-infectieux (GTA) pour leur prise en compte dans la procédure de réévaluation du rapport bénéfice/risque de PÉFLACINE MONODOSE® actuellement en cours.