

CT012015013  
10/02/2015  
Direction de la Surveillance  
Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance  
Dr. Patrick Maison

## Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012015013

Séance du mardi 13 janvier 2015 de 09h30 à 17h00 en salles 1 & 2

| Nom des participants    | Statut                         | Présent | Absent<br>/excusé |
|-------------------------|--------------------------------|---------|-------------------|
| Kamel MASMOUDI          | Membre                         | X       |                   |
| Valérie GRAS-CHAMPEL    | Suppléante                     | X       |                   |
| Michel ANDREJAK         | Suppléant                      | X       |                   |
| Pascale LAINE-CESSAC    | Membre                         | X       |                   |
| Siamak DAVANI           | Membre                         |         | X                 |
| Mélanie MOLTENIS        | Suppléante                     | X       |                   |
| Françoise HARAMBURU     | Membre                         | X       |                   |
| Ghada MIREMONT-SALAME   | Suppléante                     |         | X                 |
| Christian RICHE         | Membre                         | X       |                   |
| Antoine COQUEREL        | Membre                         |         | X                 |
| Sophie FEDRIZZI         | Suppléante                     | X       |                   |
| Alain ESCHALIER         | Membre                         |         | X                 |
| Marie ZENUT             | Suppléante                     | X       |                   |
| Catherine SGRO          | Membre/Suppléante du président | X       |                   |
| Michel MALLARET         | Membre                         | X       |                   |
| Céline VILLIER          | Suppléante                     | X       |                   |
| Jacques CARON           | Membre                         |         | X                 |
| Sophie GAUTIER          | Suppléante                     | X       |                   |
| Marie-Laure LAROCHE     | Membre                         | X       |                   |
| Louis MERLE             | Suppléant                      | X       |                   |
| Thierry VIAL            | Membre/Président               |         | X                 |
| Nathalie BERNARD        | Suppléante                     | X       |                   |
| Joëlle MICALLEF         | Membre                         | X       |                   |
| Dominique HILLAIRE-BUYS | Membre                         | X       |                   |
| Pierre GILLET           | Membre                         |         | X                 |
| Nadine PETITPAIN        | Suppléante                     | X       |                   |
| Pascale JOLLIET         | Membre                         |         | X                 |

| Nom des participants           | Statut   | Présent | Absent /excusé |
|--------------------------------|--|---------|----------------|
| Gwenaëlle VEYRAC               | Suppléante   | X       |                |
| Milou-Daniel DRICI             | Membre   |         | X              |
| Bernadette BALDIN              | Suppléante   | X       |                |
| Marie-Christine PERAULT-POCHAT | Membre   | X       |                |
| Thierry TRENQUE                | Membre   | X       |                |
| Eric BELLISSANT                | Membre   |         | X              |
| Elisabeth POLARD               | Suppléante   | X       |                |
| Nathalie GUILLEMANT-MASSY      | Membre   | X       |                |
| Patrick MISMETTI               | Membre   |         | X              |
| Claire GUY                     | Suppléante   | X       |                |
| Martine TEBACHER-ALT           | Membre   | X       |                |
| Jean-Louis MONTASTRUC          | Membre   |         | X              |
| Geneviève DURRIEU              | Suppléante   | X       |                |
| Annie-Pierre JONVILLE-BERA     | Membre   | X       |                |
| Hervé LE LOUET                 | Membre   |         | X              |
| Samy BABAI                     | Suppléant  | X       |                |
| Agnès LILLO LE LOUET           | Membre   |         | X              |
| Christine LE BELLER            | Suppléante   | X       |                |
| Pirayeh DUFOUR-LAMARTINIE      | Membre   | X       |                |
| Sixtine GINISTY                | Suppléante   | X       |                |
| Pierre-François ROGLIANO       | Interne  | X       |                |
| Bénédicte LEBRUN-VIGNES        | Membre   | X(apm)  |                |
| Michel BIOUR                   | Membre   |         | X              |
| Joëlle MICHOT                  | Suppléante   | X       |                |
| Françoise BAVOUX               | Membre   | X       |                |
| Laurence MOACHON               | Suppléante   | X       |                |
| Jean-Louis KOECK               | Expert externe invité (Suivi national de pharmacovigilance des vaccins MenbVac et Bexsero) | X       |                |

| Nom des participants  |  | Statut | Présent        | Absent  |
|---|--|--------|----------------|---------|
| ANSM  |  |        |                | /excusé |
| <b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>   |  |        |                |         |
| Patrick MAISON  | Directeur                              |        | X (après-midi) |         |
| Corinne FECHANT   | Directeur adjoint                      |        | X              |         |
| Arnaud BATZ   | Chargé de mission au PRAC              |        | X              |         |
| Marie-Laure VEYRIES   | Référent Information scientifique      |        | X              |         |
| <b>Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance</b>  |  |        |                |         |
| Florence CARDONA-GIORDANO   | Chef de Pôle                           |        | X              |         |
| Christelle DESITTER   | Coordonnateur des réseaux de vigilance |        | X              |         |
| Dorothee DURAND   | Evaluateur                             |        | X              |         |
| Nathalie GRENE-LEROUGE  | Evaluateur                             |        | X              |         |
| Bich-Hang PHAM  | Evaluateur                             |        | X              |         |
| Cyndie PICOT  | Evaluateur                             |        | X              |         |
| Emilie VITTAZ   | Coordonnateur des réseaux de vigilance |        | X              |         |
| <b>Pôle Plateforme de réception et d'orientation des signaux</b>  |  |        |                |         |
| Irène BIDAULT   | Evaluateur                             |        | X              |         |
| Carole FOSSET-MARTINETTI  | Evaluateur                             |        | X              |         |
| Annabelle LECOMPTE-PAGE   | Evaluateur                             |        | X              |         |
| Sylvie LEREBOURS  | Evaluateur                             |        | X              |         |
| <b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, NEPHROLOGIE</b>  |  |        |                |         |
| <b>Produits en Oncologie, Radiopharmaceutique</b>   |  |        |                |         |
| Laetitia CROUX  | Interne                                |        | X              |         |
| <b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE</b>  |  |        |                |         |
| <b>Produits en Endocrinologie, Gynécologie, Urologie</b>  |  |        |                |         |
| Isabelle YOLDJIAN   | Chef d'équipe Produits                 |        | X              |         |
| Pauline DAYANI  | Evaluateur                             |        | X              |         |
| Muriel ECHEMANN   | Evaluateur                             |        | X              |         |
| Elise TOURNIEUX   | Evaluateur                             |        | X              |         |
| <b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS</b> |  |        |                |         |
| <b>Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie</b>  |  |        |                |         |
| Catherine DEGUINES  | Chef d'équipe Produits                 |        | X              |         |
| Laura ANDREOLI  | Evaluateur                             |        | X              |         |
| Alice ARIBAUD   | Evaluateur                             |        | X              |         |
| Claire FERARD   | Evaluateur                             |        | X              |         |
| Augusto FERNANDEZ   | Evaluateur                             |        | X              |         |
| <b>Produits Antalgie, Rhumatologie, Pneumologie, ORL, Stomatologie et Ophtalmologie</b>   |  |        |                |         |
| Souad FAIDI   | Evaluateur                             |        | X              |         |

| Nom des participants   |            | Statut | Présent | Absent<br>/excusé |
|--|------------|--------|---------|-------------------|
| ANSM   |            |        |         |                   |
| Angélique GANI   | Evaluateur |        | X       |                   |
| <b>DIRECTION DES THERAPIES INNOVANTES, DES PRODUITS ISSUS DU CORPS HUMAIN ET DES VACCINS</b> |            |        |         |                   |
| <b>Vaccins, Médicaments dérivés du sang</b>  |            |        |         |                   |
| Alexis JACQUET   | Evaluateur |        | X       |                   |
| Anael OHAYON   | Interne    |        | X       |                   |

## Gestion des conflits d'intérêt

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été déclarée ni retenue au cours de la séance du Comité technique de pharmacovigilance du 13 janvier 2015

| Sujets abordés   |   |               | Avis EU nécessaire avant publication |
|--|---|---------------|--------------------------------------|
| <b>1. Introduction</b>                                   |   |               |                                      |
| Adoption du compte-rendu du 9 décembre 2014-CRO120141103 |   | Pour adoption | Non                                  |
| <b>2. Dossiers Produits – Substances (National)</b>      |   |               |                                      |
| 2.1  | Enquête de pharmacovigilance concernant les effets indésirables rapportés avec la tétrabénazine (XENAZINE®) | Pour avis     |                                      |
| 2.2  | Suivi national de pharmacovigilance des vaccins BEXSERO® et MENBVAC®  | Pour avis     |                                      |
| <b>3. Tour de Table</b>                                  |   |               |                                      |

|   |   |  |
|---|---|--|
| <b>Nom du dossier</b>   |   | <b>Enquête de pharmacovigilance concernant les effets indésirables rapportés avec la tétrabénazine (XENAZINE®)</b> |
| Dossiers Produits – Substances (National)   |   |  |
| Direction en charge du dossier  | Direction NEURHO  |  |
| CRPV en charge du dossier   | CRPV de Strasbourg  |  |
| <b>Références documentaires</b>   |   |  |
| Rapport et présentation du CRPV de Strasbourg   |   |  |
| <b>Enquête de pharmacovigilance concernant les effets indésirables rapportés avec la tétrabénazine (XENAZINE®)</b>  |   |  |
| Nom commercial  | Xenazine®   |  |
| DCI   | Tétrabénazine (TBZ)   |  |
| Forme pharmaceutique  | Comprimé sécable  |  |
| Classe pharmacologique  | autres médicaments en relation avec le système nerveux, classe ATC: N07XX06 |  |
| Procédure d'enregistrement  | Procédure nationale   |  |
| Date d'AMM  | 28/07/2005  |  |
| Date de commercialisation   | de 17/10/2005   |  |
| Titulaire de l'AMM  | EUSA Pharma   |  |
| Indication  | Mouvements anormaux liés à la maladie de Huntington.<br>Hémiballisme        |  |
| <b>1. Introduction</b>  |   |  |
| <p>Cette enquête concerne la tétrabénazine (XENAZINE), délivrée en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative depuis 1996 et ayant obtenu l'AMM en 2005. Ce document fait suite à un premier point sur les notifications de décès au niveau mondial présenté en 1999. Les données analysées concernent les cas de la BNPV et les cas du laboratoire EUSA Pharma.</p>  |   |  |
| <b>2. Méthodes</b>  |   |  |
| Le CRPV de Strasbourg a analysé :   |   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>les cas issus de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) interrogée sur les critères suivants:</li> </ul>  |   |  |
| requête 1 :   |   |  |
| - date de saisie initiale : 1995 au 17/07/2014  |   |  |
| - substance : % tétrabénazine % ou spécialité % XENAZINE%   |   |  |
| - Imputabilité OMS = Suspect ou Interaction   |   |  |
| requête 2 :   |   |  |
| - date de saisie initiale : 1995 au 30/04/2014  |   |  |
| recherche dans le commentaire : % t_trab_na % ou % nitoman %  |   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>les cas du laboratoire :</li> </ul>  |   |  |
| - line listing de l'ensemble des cas, fiches CIOMS correspondant aux décès, 7 rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR) jusqu'au 31 octobre 2011  |   |  |
| - les chiffres des ventes mondiales et nationales   |   |  |
| <b>3. Résultats</b>   |   |  |
| <b>3.1. Analyse des notifications en France (1995 au 17 juillet 2014)</b>   |   |  |
| <i>3.1.1. Présentation générale des cas</i>   |   |  |
| <p>Au total, 76 cas (correspondant à 120 effets indésirables) ont été rapportés chez des patients d'âge moyen : 50 ans (7 cas concernaient des enfants, 44 cas des adultes et 20 cas des sujets âgés de 65 ans ou plus). Parmi eux, on compte 48 cas graves, dont 8 décès. Concernant les indications, le médicament a été utilisé en ATU dans 31 cas, dans les indications de l'AMM dans 12 cas et hors indication de l'AMM dans 24 cas (il s'agissait notamment de dyskinésies et de dystonies). La posologie moyenne de TBZ administrée était de 67 mg/j (6-400 mg, information non renseignée dans 18 cas). Dans 5 cas, la dose utilisée est supérieure à celle recommandée dont 4 cas chez des</p> |   |  |

personnes âgées.

Les effets indésirables (EI) se répartissent comme suit :

- Affections neurologiques (34 cas dont 22 graves) ; il s'agit notamment de somnolence (7), syndrome parkinsonien/tremblements (10), épilepsie/convulsions (2), troubles extrapyramidaux (2), troubles de la déglutition (4), syndrome malin des neuroleptiques (2), hypotonie (2), dyskinésie/dyskinésies tardives (2).

- Affections psychiatriques (11 cas dont 8 graves) principalement dépression ou aggravation d'une dépression (6) et affections suicidaires (5).

- Affections cardiovasculaires (12 cas dont 9 graves) notamment hypotension artérielle (5) et troubles du rythme tels que bradycardie (1), tachycardie (2).

Parmi les autres effets indésirables: chutes/malaises (3), asthénie (2), dysphagie (3), affections hépatiques (3), hyperprolactinémie/galactorrhée (3), leucopénie/neutropénie (3), affections cutanées (3).

Un certain nombre d'EI sont liés à des interactions médicamenteuses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

- Population pédiatrique (7 cas dont 4 graves), EI de type pharmacologique attendu: Syndrome Malin des Neuroleptiques, hypotonie, somnolence, douleurs abdominales, dyskinésie.

- Patients âgés (20 cas), dans 4 cas la dose de TBZ est supérieure à celle recommandée (75 mg/jour).

Au total, 8 cas de décès ont été rapportés en France : 3 décès sont survenus chez des patients atteints d'une maladie de Huntington. Dans les indications hors maladie de Huntington, on note : 1 mort subite, 3 morts brutales et une intoxication médicamenteuse volontaire (IMV).

### 3.1.2. Données d'exposition

En octobre 2005, la HAS a estimé la population française cible pour les 2 indications de l'AMM à 1500 patients.

### 3.1.3 Discussion des cas français

Il y a peu de notifications spontanées concernant la TBZ sur cette longue période d'enquête.

Parmi les cas rapportés, il existe des prescriptions hors indication de l'AMM (24 cas) notamment : chorée (8 cas), dyskinésies (6 cas), souvent tardives aux neuroleptiques, et dystonie (6 cas). Il n'existe ni indication ni posologie pédiatrique établies.

Par ailleurs l'analyse des observations met en évidence le non-respect de la titration recommandée de la TBZ ; dans les rares cas où la titration est réalisée, elle n'est pas conforme. A noter, la posologie quotidienne maximale recommandée est variable selon les pays (200 mg/j en France et 100 mg/j aux USA).

L'enquête confirme le profil des effets indésirables connus de la TBZ (EI neurologiques, psychiatriques, cardiovasculaires, correspondant aux effets pharmacologiques). Il s'agit d'EI dose-dépendants, régressant ou disparaissant à la diminution de la posologie ou à l'arrêt du traitement.

Une mention particulière doit être faite concernant le risque de dépression et de suicidalité. Lors de l'enquête, il a été constaté une dépression/aggravation de la dépression dans 8% des cas (2/6 des patients présentant une dépression préexistante traitée) et une suicidalité dans 6,6 % des cas (5 patients ayant un ATCD connu de dépression sévère). Chez les patients présentant une maladie de Huntington, l'incidence des cas de suicide est 4 fois plus élevée que dans la population générale. Mais aucun patient ayant présenté une dépression ou un trouble suicidaire, n'était traité pour une maladie de Huntington. Le rapporteur souligne l'importance du respect strict des contre-indications et des précautions d'emploi.

On note un nombre de décès proportionnellement important dont 1 cas de mort subite et 3 cas de mort brutale.

La TBZ est à l'origine d'un allongement du QT de 3,6 et de 7,7 msec respectivement après l'administration d'une dose unique de 25 mg et de 50 mg chez le sujet sain. Le potentiel pro-arythmogène de la TBZ n'a pas été suffisamment évalué et la réalisation d'études complémentaires et du suivi ECG des patients est justifiée.

La TBZ possède un grand potentiel d'interactions aussi bien pharmacocinétiques que pharmacodynamiques en particulier avec les médicaments dopaminergiques et les médicaments inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, les médicaments à l'origine d'hypotension artérielle, les médicaments sédatifs et les médicaments allongeant le QT. Ces interactions doivent être mieux précisées.

### **3.2 Analyse des décès notifiés au niveau mondial (1974 à juillet 2014)**

De 1974 à juillet 2014, 846 observations de décès ont été analysées. Parmi elles, 783 cas de décès ont été retenus. L'âge et le sexe était connus dans 766 cas.

Les données démographiques sont :

- sexe (766/783) : 445 femmes, 321 hommes ;
- âge (766/783) : enfant (24), adulte (742 dont 360 sujets âgés).

Dans 563 cas, il s'agit de cas médicalement confirmés.

Ces cas sont majoritairement issus des Etats Unis (très nette augmentation des notifications de décès à partir de 2009 à relier à une pharmacovigilance stimulée réalisée dès la mise sur le marché en 2008). La cause des décès est majoritairement inconnue (600 cas sur 783).

Parmi les 183 observations de décès de cause connue, 100 décès sont en relation avec l'évolution de la maladie, parmi lesquels 92 décès en rapport avec un stade terminal de la maladie de Huntington. 29 décès sont en rapport avec une affection respiratoire : dans 10 cas il s'agit d'une pneumopathie de déglutition/d'inhalation.

- 124 patients (âge moyen 70,5 ans) étaient traités par TBZ dans une indication hors maladie de Huntington. La relation de causalité entre la TBZ et la survenue du décès se répartit de la façon suivante : non liée (19), inconnue (83), non exclue (12), peu probable (4), possible (6).

- 388 patients (âge moyen 59,2 ans) étaient traités par TBZ pour une maladie de Huntington. La répartition de la relation de causalité entre la TBZ et le décès est la suivante : non liée (89), inconnue (265), non exclue (22), peu probable (5), possible (5), improbable (2).

#### **3.2.1 Discussion des cas notifiés au niveau mondial**

Globalement, la proportion de décès d'étiologie inconnue ou inexplicables aussi bien chez les patients ayant une maladie de Huntington que chez les patients ne présentant pas cette pathologie est importante et constitue un signal.

L'analyse des décès d'étiologie possiblement cardio-vasculaires était difficile car il n'a pas été possible d'affirmer le diagnostic de mort subite. Un certain nombre de cas sont à considérer comme mort brutale inexplicables.

Lors de l'analyse des décès du SOC (systeme organ class) affections respiratoires, dans certains cas de pneumopathies de déglutition/d'inhalation, il existe un rôle contributif de la TBZ, qui peut aggraver une dysphagie préexistante, quelle que soit son indication. De nombreuses interactions pharmacocinétique et pharmacodynamique ont pu être mises en évidence, et une interaction est possible dans 113 cas sur 141(80%).

### **4. Propositions du rapporteur**

#### ✓ Modifications du RCP

- Adaptation posologique par une titration plus stricte lors de l'instauration du traitement et schéma de titration plus précis.
- Discuter la diminution de la dose maximale en France
- Données nécessaires chez le sujet âgé
- Données nécessaires dans la population pédiatrique
- Black box Warning concernant le risque de dépression et de suicidalité
- Utilité de réaliser un ECG chez tous les patients présentant des facteurs de risque cardiaques

#### ✓ Evaluation du potentiel arythmogène

- Nécessité de données additionnelles sur l'allongement de QT et le potentiel arythmogène :
- Réaliser le test sur le canal hERG
- Demander une synthèse des EI cardiovasculaires au niveau international
- Poursuivre une évaluation de l'ECG lors d'études cliniques en cours (contacter les investigateurs de l'étude Xeladis) et dans les études futures (avant l'instauration et après l'initiation du traitement)

#### ✓ Etudes de pharmacocinétique et d'interactions

- Demande de données complémentaires au laboratoire concernant la pharmacocinétique de la TBZ et de ses métabolites actifs chez l'Homme
- Demande d'études effet-dose en présence d'inhibiteurs du CYP2D6
- Revoir le niveau de contrainte des interactions médicamenteuses
- Justification d'associer un IRS à un médicament dépléteur de la sérotonine

#### ✓ Passage en liste I

### **5. Discussion et conclusion du Comité technique de pharmacovigilance**

Concernant le passage du produit en liste I, le CTPV considère que cela permettra une réévaluation mensuelle du traitement chez des patients qui bénéficient d'un suivi médical régulier.

La nécessité de distinguer les modalités de titration selon les indications a été soulignée, avec une distinction de l'indication hémiballisme et de l'indication maladie de Huntington. L'hémiballisme est en effet une pathologie aiguë nécessitant une prise en charge urgente et pour laquelle la titration doit donc être rapide.

Le risque suicidaire qui constituait un signal important lors des essais cliniques, a fait l'objet de nouvelles mises en garde depuis novembre 2014. Le CRPV rapporteur considère que leur impact devra être évalué à distance. Le traitement par TBZ doit être interrompu en cas de dépression.

Les problématiques d'interaction médicamenteuse, en particulier avec le CYP 2D6, devront être discutées en groupe de travail interaction médicamenteuse. Le CTPV s'est interrogé sur les conditions de réalisation du génotypage recommandé aux USA, réalisé à partir d'une posologie quotidienne de 50 mg. Dans une analyse rétrospective portant sur une centaine de patients atteints de maladie de Huntington, le statut du génotypage n'a pas été déterminant pour évaluer l'efficacité du traitement et la gestion des EI de la TBZ.

Concernant le risque pro-arythmogène, il est proposé de réaliser un contrôle ECG avant l'instauration du traitement, à la fin de la titration et au cours du traitement en fonction de l'ajout de médicaments arythmogènes et/ou de la clinique.

Concernant les modifications de posologie, pour le CRPV rapporteur, la titration plus progressive permettrait de mieux appréhender les effets indésirables dose-dépendants et de prendre en compte la variabilité individuelle notamment chez les métaboliseurs lents. Le schéma préconisé est celui mentionné dans les RCP américain et canadien c'est-à-dire : 12.5 mg la 1<sup>ère</sup> semaine, 2 fois 12.5 mg la 2<sup>ème</sup> semaine, etc.

#### **En conclusion :**

Les propositions du rapporteur ont été acceptées :

- Le passage de liste II en liste I sera discuté au groupe de travail Conditions de Prescription et de Délivrance de l'ANSM (sur la base d'un argumentaire fourni par le CRPV rapporteur)
- Les recommandations sur l'association avec certains médicaments allongeant le QT ou avec ceux interagissant avec le CYP2D6 seront discutées au groupe de travail Interaction Médicamenteuse.
- Réalisation d'une étude in vitro sur les canaux hERG sera demandée au laboratoire.
- Une modification des RCP/notice sera requise afin de recommander telles que justifiées dans le tableau comparatif des RCP :
  - une titration plus progressive des doses
  - la réalisation d'un ECG avant et pendant le traitement si nécessaire.

Le suivi national est poursuivi et une nouvelle présentation aura lieu dans 1 an.

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

|   |   |  |
|---|---|--|
| <b>Nom du dossier</b>   | <b>Suivi national de pharmacovigilance des vaccins BEXSERO® et MENBVAC®</b> |  |
| Dossiers Produits – Substances (National)                                   |   |  |
| Direction en charge du dossier  | Direction BIOVAC  |  |
| CRPV en charge du dossier   | CRPV d'Amiens et de Rouen   |  |
| <b>Références documentaires</b>   |   |  |
| Rapport et présentation du CRPV d'Amiens et de Rouen                        |   |  |
| <b>Suivi national de pharmacovigilance des vaccins BEXSERO® et MENBVAC®</b> |   |  |

| <b>Nom commercial</b>                      | MenBvac®   | Bexsero®   |
|--|--|--|
| <b>DCI</b>                                 | Vaccin méningococcique de séro-groupe B (adsorbé)  | Vaccin méningococcique de séro-groupe B (ADNr, adsorbé)  |
| <b>Forme pharmaceutique</b>                | Suspension injectable en seringue pré-remplie de 0,5ml   | Suspension injectable en seringue pré-remplie de 0,5ml   |
| <b>Indication et posologie</b>             | MenBvac est un vaccin indiqué pour l'immunisation active des nourrissons, des enfants, des adolescents et des adultes contre les formes invasives des infections à méningocoques de séro-groupe B et de séro-sous-type P1-7,16<br><br>Trois doses espacées chacune d'au-moins 6 semaines suivies d'un rappel un an après la troisième dose | Bexsero® est un vaccin indiqué pour l'immunisation active des sujets à partir de l'âge de 2 mois contre l'infection invasive méningococcique causée par <i>Neisseria meningitidis</i> de groupe B.<br><br>Selon la tranche d'âge considérée, trois à deux doses espacées chacune d'au moins 1 ou 2 mois suivies d'un rappel ou non durant la deuxième année de vie |
| <b>Procédure d'enregistrement</b>          | Autorisation exceptionnelle d'utilisation au titre de l'article L.3110-1 du Code de la santé publique  | Centralisée<br>Rapporteur : Suède  |
| <b>Titulaire d'AMM/Exploitant</b>          | Ministère de la santé/NIPH   | Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.   |
| <b>Date d'obtention de l'AMM</b>           | Non applicable   | 14/01/2013   |
| <b>Date de commercialisation en France</b> | Non applicable   | 09/12/2013   |

## 1. Introduction

A partir de 2003, une hyperendémie d'infections invasives à méningocoques séro-groupe B de phénotype B:14:P1.7,16 particulièrement virulente touche la région de Dieppe en Seine-Maritime s'étendant progressivement pour toucher la Picardie à partir de 2008.

L'absence de vaccin efficace disposant d'une AMM a conduit les autorités de santé à instaurer par arrêté du 7 juin 2006, une campagne de vaccination par MenBvac, un vaccin développé en Norvège pour lutter contre une souche de phénotype proche (B: 15:P1.7,16).

À partir de juin 2006, une campagne de vaccination a débuté dans les zones géographiques et les tranches d'âge les plus touchées, puis s'est étendue en fonction de l'évolution de la situation épidémiologique et de la disponibilité des doses de vaccin, pour concerner progressivement l'ensemble des personnes âgées de 2 mois à 24 ans d'une zone plus large.

En raison des données de sécurité très limitées disponibles, avant l'utilisation en Seine-Maritime et dans la Somme, un suivi renforcé de pharmacovigilance a été requis par le ministre en charge de la santé et mis en place par l'Afssaps puis l'ANSM et réalisé localement par les CRPV de Rouen et d'Amiens.

Le vaccin Bexsero<sup>®</sup> ayant eu une AMM européenne début 2013, le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) a recommandé que ce vaccin soit substitué au MenBvac<sup>®</sup>. Cette substitution a été effective à partir du 01 janvier 2014 pour tous les nouveaux patients éligibles.

Le Comité Technique de Pharmacovigilance a pris connaissance du bilan actualisé des données de pharmacovigilance de ces deux vaccins recueillies dans le cadre de la campagne de vaccination menée dans les départements de la Seine-Maritime et de la Somme.

## **2. Méthodes**

La gestion et le suivi de la campagne de vaccination sont réalisés grâce à une base de données développée à partir du logiciel GESTIMES<sup>®</sup> recensant l'ensemble des personnes éligibles à la vaccination et détaillant leur statut vaccinal.

Le suivi renforcé de pharmacovigilance est basé :

- Pour MenBvac<sup>®</sup> : sur le retour aux CRPV par voie postale des fiches de déclaration d'événements indésirables survenus immédiatement ainsi que ceux survenus dans une période de 15 jours après la vaccination ;
- Pour Bexsero<sup>®</sup> : sur le retour aux CRPV, par voie postale ou via un carnet électronique de vaccination (CVE) des fiches de déclaration d'événements indésirables survenus immédiatement et dans une période de 15 jours après la vaccination.

La fiche de déclaration est remise aux patients au moment de la vaccination. Le logiciel GESTIMES<sup>®</sup> est également utilisé pour la gestion de ce suivi avec saisie des données issues des fiches retournées (avec ou sans effet indésirable). En accord avec l'ANSM/Afssaps, seuls les effets indésirables graves et/ou inattendus sont saisis également dans la BNPV pour le MENBVAC<sup>®</sup> ; pour le BEXSERO<sup>®</sup> tous les effets ont été enregistrés dans la BNPV.

En Seine-Maritime et en Picardie, la procédure est commune ainsi que le bilan du suivi de pharmacovigilance.

## **3. Résultats**

### ***MenBvac<sup>®</sup>***

Depuis juin 2006 jusqu'au 30/11/2014, les déclarations d'événements indésirables ont été recueillies et analysées chez les sujets vaccinés d'âge compris entre 2 mois et 24 ans. (cf tableau ci-dessous)

| GLOBAL 30/11/ 2014                       |                              |
|--|------------------------------|
|  | % / Total Doses administrées |
| Nombre de fiches "Evénement indésirable" | 13,90%                       |
| Evènements immédiats                     | 0,39%                        |
| <i>malaise vagal</i>                     | 0,12%                        |
| <i>céphalées</i>                         | 0,14%                        |
| <i>vomissement</i>                       | 0,02%                        |
| <i>autre</i>                             | 0,36%                        |
| Evènements retardés                      | 13,62%                       |
| Fiches avec au moins un EI local         | 9,37%                        |
| <b><i>douleur locale</i></b>             | 4,64%                        |
| <i>tuméfaction point d'injection</i>     | 4,38%                        |
| <i>réaction au point d'injection</i>     | 0,01%                        |
| <i>dermite de contact</i>                | 3,54%                        |
| <i>inflammation locale</i>               | 0,12%                        |
| <i>impotence fonctionnelle</i>           | 0,38%                        |
| Fièvre                                   | 3,69%                        |
| Céphalées                                | 2,56%                        |
| Asthénie                                 | 0,64%                        |
| Réaction cutanée                         | 0,37%                        |
| Douleurs abdominales                     | 0,23%                        |
| Vomissements                             | 0,68%                        |
| Diarrhées                                | 0,38%                        |
| Myalgies                                 | 0,20%                        |
| Nervosité                                | 0,17%                        |
| Agitation                                | 0,04%                        |
| Insomnie                                 | 0,04%                        |
| Troubles du sommeil                      | 0,03%                        |
| 2 ms*                                    | 0,64%                        |
| Hospitalisations                         | 0,03%                        |

\* « 2 ms : médicalement confirmé »

Quels que soient la tranche d'âge et le rang vaccinal considérés, la majorité des réactions indésirables est retardée (dans les 1 à 15 jours), présente un caractère bénin et transitoire : avec prédominance de douleurs et de tuméfactions au site d'injection, de fièvres, et de céphalées (taux de notifications de 4,7 %, 4,4%, 3,7 % et 2,6% respectivement)

Aucune réaction anaphylactique n'a été rapportée durant la période d'analyse.

Enfin, 79 cas graves d'évolution favorable liés majoritairement à des céphalées, des vomissements ou des diarrhées imputables à la vaccination ont été rapportés.

A noter que la notification de six cas de réactions locales à types de nodules profonds persistants a conduit les CRPV concernés, à mener une étude dans la Somme en recontactant systématiquement les patients ayant décrit une induration au point d'injection non rétablie après 15 jours. Les résultats montrent une persistance possible au-delà de 1 mois voire au-delà de 1 an dans de très rares cas comme cela a pu être rapporté avec d'autres vaccins « avec un adjuvant aluminique ».

Enfin, parmi les cas de purpuras vasculaires notifiés, un seul d'entre eux a été jugé plausiblement imputable au vaccin.

Des mésusages à type d'une part de schémas erronés du protocole vaccinal et d'autre part, d'injections de lots périmés ont été observés durant cette campagne.

## Bexsero®

Depuis le 01/01/2014 jusqu'au 30/11/2014, les fiches de suivi (avec événements indésirables dans 84 cas) ont été recueillies et analysées chez des sujets vaccinés d'âge compris entre 2 mois et 24 ans. (c.f tableau ci-dessous)

| GLOBAL   |                        |                 |
|--|------------------------|-----------------|
|  | % /Total doses tracées | % par fiches EI |
| Nombre de fiches reçues toutes voies             | 62%                    |                 |
| Nombre d'injections avec "Événement indésirable" | 12%                    |                 |
| Nombre d'injections avec Événements retardés     | 12%                    |                 |
| Nombre d'injections avec au moins un EI local    | 8%                     | 65%             |
| <b>Douleur locale</b>                            | 4%                     | 37%             |
| <i>Tuméfaction point d'injection</i>             | 6%                     | 46%             |
| <i>Dermite de contact</i>                        | 3%                     | 27%             |
| <i>Inflammation locale</i>                       | 1%                     | 6%              |
| <i>Impotence fonctionnelle</i>                   | 1%                     | 12%             |
| <b>Fièvre</b>                                    | 7%                     | 56%             |
| Asthénie   | 0%                     | 1%              |
| Réaction cutanée                                 | 1%                     | 5%              |
| Vomissements                                     | 0%                     | 2%              |
| Diarrhées  | 1%                     | 7%              |
| Myalgies   | 0%                     | 1%              |
| Nervosité  | 1%                     | 11%             |
| 2 ms   | 2%                     | 13%             |

Quels que soient la tranche d'âge et le rang vaccinal considérés, la majorité des réactions indésirables est retardée (dans les 1 à 15 jours), présente un caractère bénin et transitoire : prédominance de fièvres, de tuméfactions et de douleurs au site d'injection et, de cas de nervosité (taux de notifications de l'ordre de 56%, 46 %, 37 % et 11% respectivement).

Sur les doses tracées dans GESTIMES®, 62% des fiches ont été retournées (dont 84 fiches rapportant un événement indésirable). Au final, le retour global de 62% est réparti en 96% *via* le CVE, 10% par les fiches papier avec 6% de doubles retours entre ces deux sources. Ce résultat montre que l'usage du CVE a apporté un complément très intéressant en terme de volume et d'information, dans un contexte de recueil des kits de correspondance (fiches papiers + enveloppes T) rendu difficile du fait du manque d'adhésion des professionnels de santé. Le CVE a notamment permis d'estimer le nombre de cas avec et sans effet. La limite dans le cas présent était la difficulté de remplir les e-fiches essentiellement pour des raisons « techniques » : certains parents n'ont pas d'ordinateur. Le lien envoyé par SMS leur a cependant permis de répondre « oui/non » à la question « effet indésirable ou pas » et les CRPV les recontactaient alors systématiquement pour documenter l'effet indésirable, entraînant de multiples appels téléphoniques/emails/courriers.

Depuis le début de la campagne vaccinale, 125 cas (84 cas d'effets indésirables dont 4 évalués « médicalement significatifs » + 41 dossiers « d'erreurs de protocole ») ont été enregistrés, saisis dans la BNPV au 30 novembre ou en cours. On constate une différence entre les cas d'effets colligés et saisis dans la BNPV (84) et le nombre de cas d'effets retrouvés dans les 99 figurant dans le décompte CVE repris dans le tableau des retours. Cette différence correspond d'une part aux cas CVE signalés comme s'étant accompagnés d'effet indésirable pour lesquels la fiche de suivi n'a pas été remplie et pour lesquels la relance mail / téléphone n'a pu aboutir à ce jour mais aussi à des cas de rechallenge positifs comptés comme un seul cas-patient mis à jour dans la BNPV.

#### **4-Discussions et propositions des CRPV rapporteurs**

##### **Pour MenBvac®:**

Les effets indésirables rapportés grâce au suivi renforcé de pharmacovigilance mis en place concernent en majorité des réactions transitoires, d'intensité faible à modérée, de type réactions au point d'injection, fièvres, céphalées et troubles gastro-intestinaux, Parmi les effets d'intérêt figurent des purpuras vasculaires ainsi que des indurations prolongées. Dans la crainte de réactions

allergiques immédiates graves, une surveillance des événements immédiats avait été mise en place qui a permis d'identifier 5 cas potentiels. Or, pour chacun d'entre eux, la réintroduction en milieu hospitalier s'est déroulée sans problème.

Le suivi de la campagne de vaccination par le vaccin MenBvac<sup>®</sup> n'a pas permis de mettre en évidence de signal de sécurité particulier sur une période de près de 9 ans. MenBvac<sup>®</sup> n'est plus disponible en France depuis novembre 2014 et a été remplacé par le vaccin Bexsero<sup>®</sup>, qui a obtenu une AMM Européenne. Dans ce cadre un arrêt du suivi national paraît justifié.

#### **Pour Bexsero<sup>®</sup> :**

Deux objectifs étaient visés :

- L'analyse des données de pharmacovigilance du vaccin ;
- L'évaluation de l'apport du carnet de vaccination électronique (CVE) disponible sur le site «mes.vaccins.net». L'objectif visé est de comparer le nombre de notifications d'effet indésirable obtenues par chacune des procédures, sur une année.

Les effets indésirables étaient essentiellement retardés. Dans la majorité des cas, il s'agissait de réactions locales (douleur, tuméfactions au point d'injection) et de fièvres. Seulement 4 cas ont été quottés « médicalement graves ».

Le suivi de la campagne de vaccination par le vaccin Bexsero<sup>®</sup> n'a pas permis de mettre en évidence de signal de sécurité particulier sur une période de près de 11 mois. Cependant, compte tenu du faible recul d'utilisation, il semble nécessaire d'en poursuivre la surveillance avec des modalités qui restent à définir et d'autant plus que le suivi de sécurité du vaccin Bexsero<sup>®</sup> pour les patients restant à vacciner devra être poursuivi jusqu'en octobre 2015, date des dernières injections prévues dans le cadre de la campagne.

Si l'on améliore l'ergonomie toujours perfectible du tableau de bord, le CVE paraît être un outil très intéressant de surveillance des effets indésirables vaccinaux (large majorité du recueil des cas dans la campagne).

#### **4. Conclusions du CTPV**

Ce rapport confirme la bonne tolérance des vaccins MenBvac<sup>®</sup> et Bexsero<sup>®</sup>.

Du fait qu'à ce jour, le vaccin MenBvac<sup>®</sup> ne soit plus disponible en France, le CTPV propose de clôturer le suivi national de pharmacovigilance initié depuis juin 2006.

En revanche, le CTPV considère que la poursuite du suivi national de pharmacovigilance du vaccin Bexsero<sup>®</sup> par le CRPV de Rouen en collaboration avec le CRPV d'Amiens s'avère justifiée en raison du manque de recul d'utilisation. L'utilisation du CVE afin d'optimiser ce suivi serait souhaitable.

Concernant le suivi de sécurité de la campagne de vaccination par Bexsero<sup>®</sup> en Seine-Maritime et dans la Somme, il a été décidé de sa poursuite par les CRPV de Rouen et d'Amiens jusqu'à la fin prévue des dernières injections.

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

| Nom du dossier   | Carnet de vaccination électronique  |
|--|---|
| Dossier thématique   |   |
| Numéro de dossier NL   | NA  |
| Direction en charge du dossier   | Direction des thérapies innovantes, des produits issus du corps humain et des vaccins |
| CRPV en charge du dossier  | Expert invité   |
| Horaire de passage   | 14h00-14h30   |
| <b>Références documentaires</b>  |   |
| Présentation   |   |
| <b>Présentation du carnet de vaccination électronique</b>  |   |
| <p>Le Pr JL Koeck (médecin infectiologue de l'Hôpital d'Instruction des Armées (HIA) Robert Picqué de Bordeaux et membre permanent du Comité Technique des Vaccinations) est intervenu en tant qu'expert invité afin de présenter le site web « mesvaccins.net », dans le cadre de la campagne de vaccination par BEXSERO®.</p>  |   |
| <p>La mise en place du carnet électronique de vaccination avait pour objectifs :</p>   |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>-d'obtenir des données exhaustives sur la tolérance du vaccin Bexsero® chez les enfants, adolescents et jeunes adultes vaccinés dans le cadre de la campagne de vaccination contre la méningite B en Seine Maritime et dans la Somme</li> <li>-dévaluer la capacité du CVE à collecter des informations concernant la tolérance vaccinale directement auprès des personnes vaccinées</li> <li>-de comparer la performance du CVE pour améliorer la pharmacovigilance par rapport à la méthode de référence</li> <li>-d'évaluer l'adhésion des personnes vaccinées à ce nouveau système électronique de pharmacovigilance</li> </ul> |   |
| <p>Le renforcement électronique de la pharmacovigilance par le CVE a permis :</p>  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>-d'augmenter considérablement l'exhaustivité du système de PV (x 10)</li> <li>-d'améliorer la qualité des déclarations et de raccourcir le délai de déclaration</li> <li>-de faciliter et d'améliorer l'analyse des déclarations d'EI</li> <li>-d'établir un contact direct entre les professionnels de santé chargés de la PV et les personnes vaccinées</li> <li>-d'améliorer le suivi des personnes vaccinées et leur confiance dans le personnel de santé</li> </ul>  |   |
| <p>En conclusion, Le CVE améliore la pharmacovigilance des vaccins en responsabilisant les citoyens, le CVE est un système d'information multi-fonctions conçu pour être utilisé dans le cadre d'une démarche globale de santé publique. La prochaine étape consiste à favoriser son utilisation à une plus large échelle par les citoyens et les professionnels de santé.</p>   |   |

## Tour de table

Direction de la Surveillance

### La pharmacovigilance européenne

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-pour-l-evaluation-des-risques-en-matiere-de-pharmacovigilance-PRAC/Finalisation-de-la-reevaluation-des-medicaments-contenant-de-l-ambroxol-ou-de-la-bromhexine-retour-d-information-sur-le-PRAC-de-janvier-2015-Point-d-information>