

Numéro unique de document : GT332015033
Date document : 16/09/2015
Direction de la Surveillance
Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance
Personne responsable de l'instance : Dr P Maison

Groupe de Travail Toxicovigilance des médicaments

GT33201503

Séance du 02 juillet 2015 de 10h00 à 13h00

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Patricia BOLTZ	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Marie BRETAUDEAU-DEGUIGNE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Luc DE HARO	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Nicolas FRANCHITTO	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Valérie GIBAJA	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sixtine GINISTY	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Laurence LAGARCE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Françoise PENOUIL	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Corine PULCE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Christine TOURNOUD GOICHOT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Antoine VILLA	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE (ANSM)				
Patrick MAISON	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance (ANSM)				
Florence CARDONA	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Irène BIDAULT	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Cyndie PICOT	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Emilie MONZON	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Marie PAREL	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Charlotte PION	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : <i>mentionner</i> pour audition, information, adoption ou discussion	Avis EU nécessaire avant publication <i>Mentionner</i> Oui non	Liens DPI <i>Mentionner</i> Oui non
1.	Introduction				
1.1	Adoption de l'ordre du jour		Adoption		
1.2	Adoption du CR du Groupe de Travail Toxicovigilance <N° 33201502>		Adoption		
2.	Dossiers thématiques				
2.1	Programme de travail				
3.	Dossiers Produits – Substances (National)				
3.1	DEXTROMETHORPHANE		Discussion		
3.2	METHADONE		Discussion		
3.3	MALOCIDE		Discussion		
3.4	BACLOFENE		Discussion		
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)				
5.	Tour de table				

Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
 AMM : Autorisation de mise sur le marché
 ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
 BNCI : Base nationale des cas d'intoxication
 BNPC : Base nationale des produits et compositions
 CAPTV : Centre antipoison et de toxicovigilance
 CCTV : Comité de coordination de toxicovigilance
 CEIP : Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance
 CT : Comité technique
 DMI : Demande de modification d'information
 GT : Groupe de travail
 RCP : Résumé des caractéristiques du produit
 RTU : Recommandation temporaire d'utilisation

Déroulement de la séance

1. Introduction

Dossier thématique

Dossiers Produits – Substances (National)

Dossiers Produits – Substances (Europe)

Nom de l'évaluateur

Non applicable

Horaire de passage

10:00 à 10:05

1.2 Adoption du compte rendu du Groupe de Travail (GT) Toxicovigilance <N° 33201502>

Le compte rendu est adopté à l'unanimité.

1.3 Liens d'intérêt

Après analyse des liens d'intérêt, aucune situation ne nécessite une restriction de participation.

3. Dossiers Produits – Substances (National)

3.1 DEXTROMETHORPHANE

Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	MERCK MEDICATION FAMILIALE, COOPERATION PHARMACEUTIQUE FRANCAISE, THERABEL LUCIEN PHARMA PHARMACIE CENTRALE DES ARMEES, LABORATOIRES PIERRE FABRE MEDICAMENT, LABORATOIRES MAYOLY SPINDLER, LABORATOIRES URGO, LES LABORATOIRES BROTHIER, LABORATOIRE BAILLY-CREAT, LABORATOIRE DES REALISATIONS THERAPEUTIQUES ELERTE, LABORATOIRES SMB SA, PROCTER & GAMBLE PHARMACEUTICALS France
Liens d'intérêt	Néant

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input checked="" type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>
Horaire de passage	10h10 – 10h45	

Présentation de la problématique

Saisine : Afssaps du 16 janvier 2012

Le dextrométhorphan est un dérivé morphinique antitussif d'action centrale, indiqué dans le traitement de courte durée des toux sèches et des toux d'irritation. Le dextrométhorphan est inscrit sur la liste I des substances vénéneuses, mais est exonéré de la réglementation des substances vénéneuses si sa concentration maximale en poids ou la dose par unité de prise ou la quantité totale remise au public n'excèdent pas certains seuils. Le dextrométhorphan est donc en vente libre dans les officines pour les spécialités répondant aux critères d'exonération. Il a été constaté que ce médicament devenait de plus en plus populaire chez les jeunes adolescents pour ses effets psychotropes.

Dans ce cadre, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a saisi le Comité de coordination de toxicovigilance (CCTV) afin d'analyser les cas colligés par les Centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV). La Base nationale des cas d'intoxication (BNCI) a été interrogée sur la période 1999-2012 pour les agents présents dans la base nationale des produits et compositions (BNPC) contenant le mot dextrométhorphan. Il avait été prévu que le rapport soit centré sur les cas symptomatiques.

Le rapport mis à jour avec les cas colligés en 2013 et 2014 a été présenté.

Remarques du groupe :

Le rapport est considéré comme validé par le GT, sous réserve des modifications suivantes :

- préciser les antécédents des cas d'addiction, afin de savoir si les conduites addictives s'inscrivent dans le cadre d'addictions "installées" ou d'expérimentation ;
- préciser la définition de la circonstance "volontaires autres" dans le Matériel et Méthodes ;
- pondérer la sur-représentation des cas avec la forme liquide pour les conduites suicidaires (au vu des chiffres de vente supérieur de la forme liquide) ;
- préciser les actions conduites par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) en 2012 et en 2014 ;
- préciser les conclusions des Comités techniques des Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CT-CEIP) concernant l'inscription sur liste (prescription médicale obligatoire *versus* facultative) et si des discussions ont eu lieu sur le nombre de comprimés par boîte.

Calendrier prévisionnel : Finalisation du rapport pour le 20 juillet 2015.

3. Dossiers Produits – Substances (National)		
3.2 METHADONE		
Dossiers Produits – Substances (National)		<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	Laboratoires Bouchara Recordati	
Liens d'intérêt	Néant	
Horaire de passage	10:45 à 11:15	
	Critères de passage	
	Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques	<input checked="" type="checkbox"/>
	Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire	<input checked="" type="checkbox"/>
	Caractère innovant du dossier	<input type="checkbox"/>
	Impact majeur de santé publique	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique
Saisine : Ansm du 19 mars 2015

Contexte : Afin d'améliorer la prise en charge des patients traités par Méthadone gélule et de diminuer l'approvisionnement des patients au marché noir, la durée maximale de prescription des spécialités Méthadone gélule est passée, depuis le 18 octobre 2014, de 14 jours à 28 jours. La durée maximale de prescription des spécialités Méthadone sirop reste de 14 jours.

Etant donné l'allongement de la durée maximale de prescription de la forme gélule, les données d'addictovigilance et la persistance de cas d'expositions pédiatriques, l'ANSM a saisi le CCTV (en date du 19 mars 2015), afin de réaliser une étude évaluant l'impact de la modification de la durée maximale de prescription de la forme gélule, par le biais d'une analyse rétrospective des cas d'exposition pédiatrique et chez l'adulte impliquant la méthadone et enregistrés par le réseau des CAPTV avant et après cette modification des conditions de prescription. Les cas colligés chez les adultes et les enfants ayant déjà été analysés, respectivement jusqu'au 15 avril 2010 et 15 avril 2014, l'étude rétrospective pré-modification est faite à partir de ces dates et jusqu'à la date de modification de la durée maximale de prescription (soit le 18/10/2014). Le bilan post-modification est réalisé à partir du 19/10/2014 et porte sur une durée de 2 ans, avec un point d'étape portant sur un an.

Afin de compléter les données du suivi d'addictovigilance, un focus particulier sur les expositions dans un usage récréatif sera réalisé, en lien avec le Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance de Marseille en charge du suivi d'addictovigilance.

1) Rapport
Les données préliminaires concernant les cas survenus en 2010 et 2011 ont été présentées. Au travers de l'analyse préliminaire présentée, il apparaît possible de faire la distinction entre les cas pour lesquels une prescription de méthadone a eu lieu et ceux sans prescription. Le dé-doublonnage des cas survenus entre 2012 et le 18/10/2014 est en cours.

2) Calendrier prévisionnel : 2 scenarii possibles en fonction de l'avancement de l'exploitation des données :
- présentation au GT Toxicovigilance du 24 septembre, au CCTV du 12 octobre puis à la Commission des Stupéfiants et psychotropes du 15 octobre ;
- présentation au GT Toxicovigilance du 26 novembre, envoi aux membres de la cellule opérationnelle, présentation à la Commission des Stupéfiants et psychotropes du 17 décembre.

3. Dossiers Produits – Substances (National)

3.3 MALOCIDE	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	SANOFI
Liens d'intérêt	Néant
Horaire de passage	12h00 – 12h45

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input checked="" type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Contexte :

Dans le cadre de la survenue de surdosages en pyriméthamine (spécialité Malocide®) signalés à l'ANSM et liés à une confusion entre les posologies des spécialités Malocide® et Adiazine®, il est apparu nécessaire que la section 4.9 « Surdosage » du Résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la spécialité Malocide® soit actualisée. A ce titre, l'ANSM a demandé au laboratoire titulaire de l'AMM de cette spécialité de déposer une demande de modification d'information (DMI) visant à mettre à jour la rubrique 4.9 du RCP et la rubrique correspondante de la notice.

Cette DMI est évaluée au sein du groupe de travail « Toxicovigilance des médicaments ». Les données disponibles sur les surdosages en pyriméthamine ont été présentées en séance.

Remarques du groupe :

A la lecture de l'évaluation fournie, les membres du GT sont en accord avec l'évaluation fournie. D'autre part, les points suivants ont été discutés et validés par les membres du GT :

1) RCP

- concernant les symptômes : il apparaît préférable de mentionner en premier lieu les signes neurologiques plutôt que les signes digestifs puisque :

- . les signes neurologiques peuvent apparaître en premier en cas d'exposition aiguë (les signes digestifs apparaissant en premier en cas d'intoxication subaiguë) ;
- . les signes neurologiques sont plus graves et peuvent apparaître dans un délai court. Il apparaît donc important de les mettre en avant afin que la prise en charge d'urgence soit adaptée ;
- . les signes digestifs ne sont pas spécifiques

- concernant les symptômes hématologiques :

- . le délai de survenue est trop variable pour permettre de préciser un tel délai ;
- . il est proposé d'ajouter la raison (i.e : la longue demi-vie) pour laquelle une surveillance hématologique sur plusieurs semaines est nécessaire.

- concernant la prise en charge : les vomissements et le lavage gastrique ne sont plus préconisés, ces mentions sont donc à supprimer. Il est également proposé de mentionner la possibilité d'administrer du charbon activé, en l'absence de contre-indication (notamment les convulsions) et dans l'heure suivant la prise. D'autre part, il n'apparaît pas nécessaire de détailler la prise en charge symptomatique.

- concernant l'antidote : étant donné le risque important de confusion entre l'acide folinique et l'acide folique, il apparaît nécessaire de mentionner (comme c'est le cas pour le méthotrexate où la même problématique se pose) que le traitement repose sur "l'acide folinique (et non d'acide folique)", afin qu'il n'y ait pas de confusion, ce qui pourrait compromettre la prise en charge.

2) Notice: e rapport sera complété avec une évaluation de la proposition de la notice.

3. Dossiers Produits – Substances (National)	
3.4 BACLOFENE	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	NOVARTIS, SANOFI
Liens d'intérêt	Néant
Horaire de passage	11h15 – 12h00

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input checked="" type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique
Saisine : Ansm du 17 mars 2014

En raison d'une utilisation grandissante du baclofène hors du cadre actuel de son autorisation de mise sur le marché (AMM), en particulier dans le sevrage alcoolique, et afin de compléter les données quant à sa sécurité d'emploi dans cette indication, l'ANSM a sollicité le Comité de coordination de toxicovigilance (CCTV) afin de réaliser une analyse des cas colligés par les Centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV), par le biais d'une étude rétrospective sur la période 2008-2013 et de compléter celle-ci par une étude prospective, à partir de la date de mise en place de la Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) dans le sevrage alcoolique.

Un point sur le rapport prospectif est effectué.

Remarques du groupe :

Concernant le rapport prospectif, les points suivants ont été abordés :

- 1) Plan d'analyse :
 - Partie 1 : ensemble des cas d'exposition au Baclofène (quelle que soit l'indication : AMM ou hors AMM) ;
 - Partie 2 : cas d'exposition au Baclofène dans les indications hors AMM ;
 - Partie 3 : comparaison des cas d'exposition au Baclofène dans les indications hors AMM versus cas d'exposition dans l'indication de l'AMM.
- 2) Critères de gravité : utiliser les mêmes critères de gravité que pour le rapport rétrospectif.
- 3) Fiche de recueil prospectif : une fiche de recueil prospectif a été mise en place pour cette étude. Elle a pour objectif de collecter des données additionnelles (non colligées en routine par les CAPTV) sur les cas d'exposition dans les indications hors AMM. Il est convenu que le rapporteur sollicite l'ensemble des CAPTV afin de vérifier si l'ensemble des fiches ont été complétées et entrées dans le système dédié.
- 4) Calendrier prévisionnel : 2 scénarii sont envisagés en fonction de l'avancement de l'exploitation des données :
 - prévoir un GT Toxicovigilance additionnel début septembre pour présentation des résultats préliminaires.
 - présentation au GT Toxicovigilance programmé le 24 septembre.