

CT012015023
12/02/2014
Direction de la Surveillance
Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance
Dr. Patrick Maison

Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012015023

Séance du mardi 10 février 2015 de 09h30 à 17h00 en salles 1 & 2

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Kamel MASMOUDI	Membre		X
Valérie GRAS-CHAMPEL	Suppléante	X	
Pascale LAINE-CESSAC	Membre		X
Siamak DAVANI	Membre	X	
Françoise HARAMBURU	Membre	X	
Christian RICHE	Membre		X
Dominique CARLHANT-KOWALSKI	Suppléante	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	CRPV invité	X (matin)	
Jacques CARON	Membre		X
Sophie GAUTIER	Suppléante	X	
Marie-Laure LAROCHE	Membre	X	
Thierry VIAL	Membre/Président	X	
Joëlle MICALLEF	Membre	X	
Dominique HILLAIRE-BUYS	Membre	X (matin)	
Pierre GILLET	Membre		X
Lucie JAVOT	Suppléante	X	
Pascale JOLLIET	Membre		X
Gwenaëlle VEYRAC	Suppléante	X	
Milou-Daniel DRICI	Membre		X
Fanny ROCHER	Suppléante	X	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre	X	
Thierry TRENQUE	Membre	X	
Marie-Paule ROUX	CRPV invité	X	
Eric BELLISSANT	Membre		X
Sylvie PICARD	Suppléante	X	
Nathalie GUILLEMANT-MASSY	Membre	X	
Patrick MISMETTI	Membre		X
Claire GUY	Suppléante	X	
Martine TEBACHER-ALT	Membre	X	
Jean-Louis MONTASTRUC	Membre		X
Haleh BAGHERI	Suppléante	X (matin)	
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	X	
Hervé LE LOUET	Membre		X
Samy BABAI	Suppléant	X (matin)	
Agnès LILLO LE LOUET	Membre		X
Christine LE BELLER	Suppléante	X (matin)	
Pirayeh DUFOUR-LAMARTINIE	Membre		X
Sixtine GINISTY	Suppléante	X	
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Membre	X	
Michel BIOUS	Membre	X (après-midi)	
Joëlle MICHOT	Suppléante	X (matin)	
Françoise BAVOUX	Membre	X	
Gabrielle JONCHERE	Interne	X	
Margaux LAFAURIE	Interne	X	
Marine LE BRAS	Externe en pharmacie	X	

Nom des participants ANSM	Statut	Présent	Absent /excusé
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
Patrick MAISON	Directeur	X	
Marie-Laure VEYRIES	Référent Information scientifique	X	
Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance			
Florence CARDONA-GIORDANO	Chef de Pôle	X	
Christelle DESITTER	Coordonnateur des réseaux de vigilance	X	
Dorothee DURAND	Evaluateur	X	
Bich-Hang PHAM	Evaluateur	X	
Emilie VITTAZ	Coordonnateur des réseaux de vigilance	X	
Morgane HERVE-BAZIN	Interne	X	
Pôle Plateforme de réception et d'orientation des signaux			
Irène BIDAULT	Evaluateur	X	
Sylvie LERBOURS	Evaluateur	X	
DIRECTION DE LA STRATEGIE			
Pôle Epidémiologie des produits de santé			
Cédric COLLIN	Evaluateur	X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, NEPHROLOGIE			
Produits en Hématologie, Immunologie, Néphrologie			
Marc MARTIN	Chef d'équipe Produits	X	
Emilie BRETON	Evaluateur	X	
Céline CHARTIER	Evaluateur	X	
Véronique TONNAY	Evaluateur	X	
Produits en Oncologie, Radiopharmaceutique			
Samantha AKAKPO	Evaluateur	X	
Tessy BENSABAT	Evaluateur	X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE			
Produits Cardiovasculaire, Thrombose, Métabolisme			
Lofti BOUDALI	Chef d'équipe Produits	X	
Gwenaelle EVEN	Evaluateur	X	
Françoise GOEBEL	Evaluateur	X	
Aude LE MONNIER	Evaluateur	X	
Produits en Endocrinologie, Gynécologie, Urologie			
Isabelle YOLDJIAN	Chef d'équipe Produits	X	
Pauline DAYANI	Evaluateur	X	
Elise TOURNIEUX	Evaluateur	X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS			

Nom des participants ANSM	Statut	Présent	Absent /excusé
Philippe VELLA	Directeur	X	
Nathalie RICHARD	Directeur adjoint	X	
Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie			
Catherine DEGUINES	Chef d'équipe Produits	X	
Alice ARIBAUD	Evaluateur	X	
Claire FERARD	Evaluateur	X	
Marie PAREL	Evaluateur	X	
Rym YOUDARENE	Evaluateur	X	
Produits Antalgie, Rhumatologie, Pneumologie, ORL, Stomatologie et Ophtalmologie			
Benjamin BURRUS	Evaluateur	X	
Cécile ROCHE	Evaluateur	X	
Marie-Caroline PESQUIDOUS	Evaluateur	X	
Produits Stupéfiants et Psychotropes			
Emilie MONZON	Evaluateur	X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES			
Produits en Maladies Infectieuses			
Nathalie MORGENSZTEJN	Chef d'équipe Produits	X	
Sophie CHOULIKA	Evaluateur	X	
Aurélie VITORES	Evaluateur	X	
Produits en Dermatologie, hépato-gastroentérologie et Maladies métaboliques rares			
Elodie SOLE	Evaluateur	X	
Violaine VERMILLARD	Evaluateur	X	
Anne-Claire DE SAINT-PIERRE	Interne	X	
DIRECTION DES THERAPIES INNOVANTES, DES PRODUITS ISSUS DU CORPS HUMAIN ET DES VACCINS			
Vaccins, Médicaments dérivés du sang			
Alexis JACQUET	Evaluateur	X	
Swany PERRIN	Interne	X	
DIRECTION DE L'EVALUATION			
Accès à l'innovation-développement			
Annie LORENCE	Référent RTU	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 10 février 2015.

Sujets abordés		Avis EU nécessaire avant publication
<u>1. Introduction</u>	Pour adoption	Non
<u>2. Dossiers Produits – Substances (National)</u>		
2.1 Baclofène (LIORESAL®, BACLOFENE ZENTIVA®) : suivi national dans son utilisation hors AMM et dans le cadre de la RTU pour le traitement de l'alcoolodépendance et point sur son utilisation hors AMM dans le cadre des troubles alimentaires compulsifs	Pour avis	
2.2 Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité ERIVEDGE® (vismodegib)	Pour avis	
2.3 Suivi national de pharmacovigilance des vaccins ROTARIX® et ROTATEQ® : Actualisation des données de pharmacovigilance concernant le ROTARIX® sur la période mai 2006 – janvier 2012	Pour avis	
<u>3. Dossiers thématiques</u>		
3.1 Questions diverses: -présentation : I-Ouverture du suivi national de pharmacovigilance des collyres à base de phényléphrine -II-Audit des CRPV : grille d'auto-évaluation	Pour information	
3.2 Retour d'information concernant le Plasma SD®	Pour information	
<u>4. Tour de table</u>		
4.1 Tour de table : Synthèse des avis émis par le comité technique de pharmacovigilance	Pour discussion	

Déroulement de la séance

Nom du dossier	Baclofène (LIORESAL[®], BACLOFENE ZENTIVA[®]) : suivi national dans son utilisation hors AMM et dans le cadre de la RTU pour le traitement de l'alcoolodépendance et point sur son utilisation hors AMM dans le cadre des troubles alimentaires compulsifs
-----------------------	---

Dossiers Produits – Substances (National)

Direction en charge du dossier Direction NEURHO

CRPV en charge du dossier CRPV de Grenoble

Références documentaires

- Rapport d'expertise du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Grenoble (période couverte : 01/01/2014 – 17/09/2014)
- Présentation des données collectées via le portail électronique RTU Baclofène sur la période 14/03/2014 – 16/09/2014 (Direction Produits 3 - ANSM)
- Rapport sur l'utilisation hors AMM du baclofène dans les troubles du comportement alimentaire et les régimes amaigrissants (Direction Produits 3 - ANSM)

Baclofène (LIORESAL[®], BACLOFENE ZENTIVA[®]) : suivi national dans son utilisation hors AMM et dans le cadre de la RTU dans le traitement de l'alcoolodépendance et point sur son utilisation hors AMM dans le cadre des troubles alimentaires compulsifs

Noms commerciaux	Liorésal[®] (Novartis) Baclofène Zentiva[®] (Sanofi)
DCI	Baclofène
Formes pharmaceutiques	Liorésal [®] : boîte de 50 comprimés sécable de 10 mg Baclofène Zentiva [®] : boîte de 30 comprimés de 10 mg
Classe pharmacologique	Antispastique Myorelaxant d'action centrale
Procédure d'enregistrement	Nationale
Date de la première AMM	1974
Date de commercialisation	Liorésal [®] : 19/04/1974 Baclofene Zentiva [®] : 05/01/2006
Titulaires des AMM	Novartis, Sanofi
SMR	modéré (dans l'indication de l'AMM)

1-Introduction

Le baclofène, agoniste des récepteurs centraux et périphériques GABA-B, est indiqué dans le traitement des contractures spastiques, de la sclérose en plaques, des affections médullaires et d'origine cérébrale.

Devant son usage hors AMM grandissant dans le traitement de l'alcoolodépendance, un suivi national de pharmacovigilance a été mis en place en 2011 afin d'analyser son profil d'effets indésirables lors de

l'utilisation à posologie élevée dans le traitement de cette addiction. Le CRPV de Grenoble, en charge de ce suivi, a précédemment présenté :

- un bilan des cas de pharmacovigilance notifiés au cours de l'année 2011 lors du Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) du 22 mai 2012,
- un bilan portant sur l'année 2012 lors du CTPV du 16 avril 2013,
- un bilan portant sur l'année 2013 lors du CTPV du 15 avril 2014.

Une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) a été octroyée par l'ANSM le 17 mars 2014 au baclofène dans le cadre de deux indications, à savoir :

- l'aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez les patients dépendants à l'alcool et en échec des autres traitements disponibles,
- la réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'au niveau faible de la consommation telle que défini par l'OMS chez des patients alcoolodépendants à haut risque, et en échec des traitements disponibles.

Lors du CTPV du 20 mai 2014, le CRPV de Grenoble a présenté un plan d'analyse détaillant la manière dont les données de la RTU seraient collectées, présentées et analysées dans les futurs rapports du suivi national. Le Comité technique était favorable à la trame générale du plan d'analyse proposant une première analyse à 6 mois puis un an après la mise en place de la RTU.

2-Suivi National de pharmacovigilance

2.1-Méthode

Les données analysées dans ce rapport sont :

- les cas de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) survenus ou déclarés entre le 01/01/2014 et le 17/09/2014,
- les cas français transmis par les laboratoires entre le 01/01/2014 et le 17/09/2014,
- le premier rapport semestriel de synthèse des données de suivi des patients, collectées via le portail électronique d'enregistrement des patients bénéficiant de la RTU, couvrant la période 14/03/2014 - 16/09/2014 et transmis par les laboratoires (seuls les effets indésirables liés au baclofène ont été analysés),
- les chiffres de vente transmis par les laboratoires des trois premiers trimestres 2014 pour les spécialités à base de baclofène
- la littérature scientifique (articles indexés dans Pubmed et Embase et publiés en 2014).

2.2-Résultats

Le nombre de comprimés de baclofène vendus a progressé de 19,2% durant la période avril à septembre 2014 par rapport à la période octobre 2013 à mars 2014.

Concernant la notification spontanée traditionnelle, 291 cas (105 graves et 186 non graves), correspondant à 342 effets indésirables, ont été notifiés aux CRPV et aux laboratoires durant les 9 premiers mois de l'année 2014. On constate une augmentation de la proportion de cas graves notifiés par rapport à l'année 2013 (+15%). La médiane des posologies utilisées est stable (90 mg/j) comparativement aux années 2012 et 2013 (respectivement 120 et 90 mg/j).

D'après les données collectées via le portail électronique, 328 cas (39 graves et 289 non graves), correspondant à 631 effets indésirables, ont été notifiés au cours des 6 premiers mois de la RTU.

Au regard du nombre de comprimés vendus, quelle que soit l'indication, le taux de notification global (comprenant les cas issus de la notification traditionnelle ainsi que ceux issus du portail) a augmenté de 36% au cours des 9 premiers mois de l'année 2014 par rapport à l'année 2013 du fait du nombre important de cas déclarés au cours des 3 premiers mois de l'année 2014 avant la RTU et de la mise en

place de la déclaration via le portail électronique.

Les effets indésirables les plus fréquents sont les troubles neurologiques, psychiatriques, gastro-intestinaux et musculo-squelettiques. Au regard des effets indésirables rapportés sur la période, le profil de tolérance du baclofène dans l'alcoolodépendance apparaît similaire à celui déjà connu.

Au cours de la période étudiée et comparativement aux données des rapports précédents, de nouveaux signaux issus de la notification spontanée ont été constatés tels que: syndrome de sevrage post-vomissements, augmentation des notifications de sevrage sur le mode convulsif, augmentation des notifications de dysgueusie, cas de somnambulisme, de décompensation maniaque en association avec des médicaments dopaminergiques, de sensation ébrieuse (avec de faible quantité d'alcool), un cas de trouble de la déglutition ainsi qu'un cas de syndrome d'amnésie automatisme et un cas de diabète insipide (non rapporté dans le cadre de surdosage). Enfin le signal d'œdème généralisé est confirmé sur la période étudiée.

Les données recueillies via le portail ont mis en évidence une fréquence de notification d'effet indésirable plus importante, notamment d'effets neurologiques, chez les patients sevrés d'alcool avant l'initiation du traitement par baclofène, par rapport aux patients non sevrés.

Au regard des données disponibles, le rapporteur n'a pas identifié de signal émanant de l'utilisation du baclofène chez les patients non enregistrés dans le portail de la RTU.

3- Présentation des données collectées via le portail électronique de la RTU Baclofène sur la période 14/03/2014 – 16/09/2014 (Direction Produits 3 - ANSM)

L'ANSM a présenté les données collectées via le portail électronique de la RTU baclofène sur la période 14/03/2014 – 16/09/2014.

Après 6 mois de RTU, 3570 patients ont été enregistrés par 679 médecins dont 45,5% de médecins généralistes. Les patients, âgés en moyenne de 48,4 ans ($\pm 10,8$), sont majoritairement des hommes (69,9%).

Les patients étaient en majorité (60,8%) déjà traités par baclofène dans le traitement de leur alcoolodépendance avant leur enregistrement sur le portail. Parmi les 1400 patients en initiation de traitement lors de leur enregistrement, l'indication principale du traitement était la réduction de la consommation d'alcool (65%). Six mois après la mise en place de la RTU, environ 57% des patients ont eu au moins une consultation de suivi.

A la dernière consultation effectuée, on constate une diminution moyenne de la consommation journalière d'alcool de 56,4 g/jour [IC95%: -62,8; -49,9] chez 782 patients analysés en initiation de traitement et de 15,1 g/jour [IC95%:-20,1; -10,1] chez 1194 patients analysés déjà en cours de traitement par baclofène avant leur enregistrement sur le portail.

945 événements indésirables ont été rapportés chez 487 patients (13,6%) parmi lesquels 328 (9,2%) ont eu au moins un effet indésirable lié au baclofène, 61 (1,7%) au moins un événement indésirable grave et 39 (1,1%) au moins un effet indésirable grave lié au baclofène. Trois patients sont décédés (1 décès de cause inconnue et 2 décès considérés comme non liés au traitement). Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles du système nerveux (30,7%) et des troubles psychiatriques (22,3%) et sont comparables à ceux répertoriés dans le RCP et aux signaux identifiés dans le cadre du suivi national de pharmacovigilance. Les données de ce premier bilan semestriel n'ont pas permis de mettre en évidence une corrélation entre la posologie du baclofène et la survenue d'effet indésirable.

4- Présentation des données sur l'utilisation hors AMM du baclofène dans les troubles du comportement alimentaire et les régimes amaigrissants (Direction Produits 3 - ANSM)

Un bilan sur l'utilisation du baclofène dans les troubles du comportement alimentaire (TCA) et régimes amaigrissants a été présenté.

Trois études de très faibles effectifs ont été publiées dans la littérature scientifique :
- deux études^{1,2} chez des patients présentant des TCA à type d'hyperphagie compulsive avec

¹ Broft et al. Baclofen for binge eatings: an open-label trial. Int J Disord. 2007 Dec;40(8):687-91.

² Corwin et al. Baclofen reduces binge eating in a double-blind, placebo-controlled, crossover study. Pharmacol. 2012 Sep;23(5-6):616-25.

une posologie de 60 mg/j de baclofène dont une étude contrôlée versus placebo (n=18), observant une diminution de la fréquence des crises de boulimie (0,78 vs 0,63) et une augmentation de la sévérité des symptômes dépressifs (HAD – dépression : 5,8 placebo vs 7,1 baclofène),
- une étude³ menée chez 10 patients obèses (sans hyperphagie compulsive) avec une posologie de 30 mg/j observant une diminution de l'IMC et du tour de taille.

Sur la période 2004 – automne 2014, les données EPPM (Enquête Permanente des Prescriptions médicales) rapportent une utilisation très marginale du baclofène dans ces indications (<1% par an).

Au total 10 cas de pharmacovigilance ont été déclarés, en cumulé (9 cas CRPV et 1 cas Laboratoires) dont 3 cas graves. L'indication du baclofène est le traitement de TCA pour 8 cas et à visée amaigrissante dans les 2 autres cas. La posologie moyenne au moment de l'effet est de 110 mg/j. 32% des effets indésirables rapportés sont des 'affections psychiatriques' et 18% des 'affections du système nerveux'. Des troubles dépressifs ont été rapportés chez 4 patients dont 3 étaient déjà traités par antidépresseur avant la survenue de l'effet indésirable.

Sur la base des publications disponibles dans la littérature scientifique, le bénéfice du baclofène dans ces utilisations hors AMM n'est pas démontré. Concernant le profil d'effets indésirables du baclofène, les données analysées ne mettent pas en évidence de fait nouveau de sécurité à ce jour.

5 -Conclusion du rapporteur

Le profil d'effets indésirables du baclofène sur la base de l'analyse des cas notifiés au cours des 9 premiers mois de l'année 2014 correspond aux connaissances accumulées depuis le début du suivi.

Le rapporteur recommande :

- la poursuite du suivi national de pharmacovigilance du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance mais également dans tous les types d'addiction y compris les troubles du comportement alimentaire,
- d'augmenter la précision clinique des notifications,
- de sensibiliser à nouveau les CRPV sur l'importance de cocher l'item RTU, le cas échéant, dans l'onglet 'médicament' de la BNPV,
- de sensibiliser à nouveau les prescripteurs sur la nécessité d'une titration prudente et d'un arrêt progressif,
- de demander les données 2013 de la CNAMTS pour avoir un dénominateur,
- de saisir le groupe de travail grossesse pour lever l'ambiguïté de la contre-indication pendant la grossesse au niveau du protocole de la RTU par rapport au RCP qui en déconseille l'usage
- de procéder à une analyse des effets indésirables neurologiques compte-tenu de la fréquence de notifications au niveau du portail plus importante chez les patients sevrés d'alcool avant l'initiation du traitement par baclofène,
- de demander aux firmes les courbes d'enregistrement des patients dans le portail RTU et de déclaration d'effets indésirables en fonction du temps,
- de remettre le réseau des CRPV au centre du dispositif de surveillance si l'expérience du portail venait à s'épuiser.

6-Discussion et conclusion du Comité technique de pharmacovigilance

Concernant le profil de tolérance du baclofène, le CTPV a conclu qu'aucune modification du protocole de la RTU n'était actuellement nécessaire suite à la revue des différents signaux mis en exergue dans le rapport d'expertise du CRPV rapporteur.

Il a ensuite été souligné les difficultés, pour les CRPV, à savoir si les patients sont enregistrés sur le portail électronique. Le Comité a également insisté sur l'importance de vérifier, dans la mesure du possible, si les prescriptions de baclofène sont conformes au protocole de suivi des patients de la RTU (notamment l'absence de contre-indication, les modalités de titration et d'arrêt, etc. ...).

³ Arima et al. Positive effect of baclofen on body weight reduction in obese subjects: a pilot study. Intern Med. 2010;49(19):2043:7.

Sur la base des données présentées, le CTPV a insisté sur la nécessité de:

- documenter au mieux les cas de pharmacovigilance (respect des modalités établies dans le protocole RTU, statut vis-à-vis de la RTU),
- demander des analyses complémentaires des données recueillies via le portail (courbes d'enregistrement des patients dans le portail RTU et de déclaration d'effet indésirable en fonction du temps, analyse des effets indésirables neurologiques compte-tenu de la fréquence de notifications au niveau du portail plus importante chez les patients sevrés d'alcool avant l'initiation du traitement par baclofène),
- sensibiliser les professionnels de santé vis-à-vis des modalités établies dans le protocole de suivi des patients de la RTU (notamment les modalités de titration et de diminution progressive du traitement à l'arrêt pour éviter la survenue de syndrome de sevrage) et sur le portail électronique mis à disposition,
- évaluer les données de pharmacovigilance sur la base des données d'exposition 2013 et 2014 de la CNAMTS,
- saisir le groupe de travail grossesse pour évaluer la possibilité de prescrire du baclofène chez les femmes enceintes dans les indications de la RTU.

Enfin le Comité a conclu que le suivi national de pharmacovigilance du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance doit être poursuivi et élargi à tout mésusage hors AMM et hors RTU.

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

Nom du dossier	Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité ERIVEDGE® (vismodegib)
Dossiers Produits – Substances (National)	
Direction en charge du dossier	Direction ONCOH
CRPV en charge du dossier	CRPV de Brest
Références documentaires	
Rapport et présentation du CRPV de Brest	
Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité ERIVEDGE® (vismodegib)	

Nom commercial	Erivedge®
DCI	Vismodegib
Excipient à effet notable	Lactose monohydraté : 71,5 mg par gélule
Forme pharmaceutique et dosage	Gélule (rose opaque) Chaque gélule contient 150 mg de vismodegib. Boite de 28 gélules
Classe pharmacologique	Agents antinéoplasiques, autres agents antinéoplasiques
Indication(s)	Traitement des patients adultes atteints de: <ul style="list-style-type: none"> • carcinome baso-cellulaire métastatique symptomatique • carcinome baso-cellulaire localement avancé pour lequel la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas appropriées
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière- (réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie)
Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)	AMM délivrée par la FDA le 30 janvier 2012 AMM conditionnelle délivrée au niveau européen, le 12 juillet 2013, suite à une ATU nominative. Procédure européenne EU/1/13/848/001 centralisée Rapporteur Suède
Titulaire d'AMM/Exploitant	Roche Registration Ltd
Date d'obtention de l'AMM	12/07/2013
Date de commercialisation en France	11/10/2013
Pays commercialisant la spécialité	51 pays dont 28 pays européens

1-Introduction

Le vismodegib (Erivedge®, laboratoires Roche) est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome baso-cellulaire métastatique symptomatique et/ou de carcinome baso-cellulaire localement avancé pour lequel la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas appropriées.

Erivedge® a obtenu une AMM européenne le 12 juillet 2013, 1 an et demi après l'autorisation aux USA.

L'AMM a été accordée sous conditions car les données présentées au moment de l'enregistrement ont été jugées insuffisantes en termes de nombre de sujets inclus, de durée de suivi et du faible niveau

de preuve des études pilotes (absence de comparateur). Une surveillance de plusieurs risques potentiels a accompagné l'AMM initiale en juillet 2013. La liste de ces risques a été modifiée au moment du renouvellement de l'AMM en avril 2014.

Le vismodegib est tératogène chez l'animal. Un plan de prévention des grossesses a été adossé à son AMM européenne pour prévenir l'exposition des femmes enceintes.

Les risques potentiels surveillés sont : l'apparition de cancers cutanés spino-cellulaires et de cancers secondaires, les atteintes hépatiques étant donné la fréquence des augmentations des transaminases, les morts subites, les aménorrhées, la toxicité musculaire (myosites, augmentations des CPK), les interactions avec les antivitamines K.

Il s'agit du premier rapport sur le suivi national de pharmacovigilance d'Erivedge®. Les données analysées ont été collectées par les laboratoires Roche et le Centre régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Brest, en charge de ce suivi. Ces données de sécurité couvrent la période d'octobre 2013 à décembre 2014. Elles comprennent les notifications françaises et internationales.

2-Méthodes

L'analyse a été faite à partir :

- Des cas enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) jusqu'au 31/12/2014.
- Des données transmises au CRPV de Brest par les laboratoires ROCHE :
 - sans délai, cas nationaux et internationaux, d'exposition au cours d'une grossesse, et ce qu'elle que soit l'issue de la grossesse
 - sans délai, copie des fiches de cas graves rapportés sur le territoire français,
 - une copie des fiches de cas non graves rapportés sur le territoire français,
 - les rapports actualisés internationaux de pharmacovigilance (PSUR),
 - les articles marquants issus de la veille bibliographique.
- Des données issues de la littérature :
 - la recherche bibliographique, concernant en particulier la tolérance du vismodegib, a été réalisée par les laboratoires Roche.

3-Résultats et discussion

Chiffres de vente et données d'exposition

En France, la commission de transparence, en décembre 2013, a fait une estimation de la population éligible (nouveaux cas) à un traitement par Erivedge® de 400 à 800 patients par an.

Données françaises de pharmacovigilance :

Au total, 48 notifications ont été collectées, avec un total de 97 effets indésirables dont 61 non graves et 36 graves.

Ces 97 effets indésirables ont été classés en fonction de la classification classe-organe (SOC) MedDRA. Les classes-organes les plus représentées sont : les atteintes musculo-squelettiques, les tumeurs et cancers, les atteintes neurologiques, les anomalies biologiques (investigations), les troubles généraux, les atteintes cutanées, les atteintes gastro-intestinales, les troubles métaboliques et de la nutrition.

Certains effets sont déjà mentionnés dans le RCP de Erivedge®. Ces effets sont :

- les altérations du goût (agueusie et dysgueusie, n=13)
- les atteintes musculaires (10 spasmes et 3 douleurs musculaires)
- les atteintes des organes pileux (4 alopecies et 1 madarose = chute des cils des paupières)
- les troubles digestifs (diarrhées, vomissements, nausées, n=3)
- les rash maculo-papuleux (n=1)

D'autres effets indésirables pourraient possiblement être corrélés à la population cible de Erivedge® qui correspond à une population de sujets âgés atteints d'un carcinome baso-cellulaire localement avancé ou métastatique. Ces effets sont :

- altérations de l'état général (5 troubles de l'appétit, 7 asthénies et 9 pertes de poids)
- infection (1 cystite)
- troubles électrolytiques (2)
- hypoglycémie (1)
- troubles psychotiques (3)
- atteintes de l'audition (2)
- atteintes pulmonaires (2)
- atteintes cardio-vasculaires (3: tachycardie, ischémie périphérique, hypertension)
- insuffisance rénale (1)
- arthrite (1)
- évènements traumatiques (3)
- symptômes sans diagnostic précisé (3 : aérophagie, gonflement des lèvres, odynophagie)
- kératose actinique (2)

A propos d'éventuels signaux de pharmacovigilance :

-Exposition des femmes enceintes :

Dans la notification française, il n'y a pas de cas d'exposition pendant la grossesse. Au niveau international, 5 cas d'exposition pendant la grossesse ont été déclarés (tous proviennent des USA) dont un correspond à une femme exposée au vismodegib via le sperme.

-Concernant les signaux potentiels en termes de gravité :

7 cas de carcinomes spino-cellulaires ont été déclarés en France dont un cas d'évolution fatale publié dans la littérature (survenu dans une étude clinique). Ces cas sont à rapprocher des 8 cas internationaux hors France.

17 décès sans cause apparente sont recensés au niveau international hors France. Le manque d'informativité des dossiers ne permet pas d'éliminer d'éventuelles morts subites.

-Concernant les signaux de caractère inattendu dans la notification :

En ce qui concerne les atteintes hépatiques, on retrouve 1 cas français, 2 cas internationaux dans le SOC « hépatique » et 10 cas d'élévations enzymatiques dans le SOC « investigation ». Le terme « enzymes hépatiques augmentées » est présent dans le RCP. Les laboratoires Roche prévoient de faire un bilan sur ce point de tolérance dans le prochain PBRER.

En ce qui concerne les pancréatites, un cas français semble avoir une origine lithiasique et au niveau international 2 cas sont déclarés : l'un de pancréatite et l'autre d'élévation des lipases. Ces données ne représentent pas un signal pertinent à ce stade.

En ce qui concerne les 2 cas français de kératoses actiniques, il faut rappeler qu'elles peuvent être précurseurs de lésion cancéreuse et l'existence d'un même terrain sous-jacent à risque pour le carcinome baso-cellulaire et la kératose actinique.

Un cas de poussée d'insuffisance rénale est rapporté. Au vu des antécédents du patient, ce cas ne représente pas un signal pertinent à ce jour. Les atteintes rénales feront l'objet d'une revue détaillée dans le prochain PSUR.

4-Conclusion et propositions du CRPV Rapporteur

Les données du suivi national n'apportent pas d'élément en faveur d'une modification de l'information médicale contenue dans le RCP.

Il n'y a pas de cas d'exposition pendant la grossesse en France. Les 4 cas américains d'exposition pendant la grossesse déclarés en décembre 2014 seront discutés dans le prochain PSUR.

Le CRPV rapporteur propose la poursuite du suivi national dans les mêmes conditions.

5-Discussion et conclusion du Comité technique de pharmacovigilance

Une question relative à la durée de contraception a été posée par le CTPV. Ce dernier s'interrogeait en effet sur la durée de contraception de 2 ans préconisée à l'arrêt du traitement et sur le rationnel de ce choix.

Une autre question concernait la durée de traitement qui n'est pas indiquée dans le RCP.

La programmation de ce suivi en comité technique s'effectuera d'ici 1 an sauf en cas d'identification de nouveaux risques entre temps.

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

Note post-CT :

Durant les essais cliniques avec vismodegib, il n'y a pas eu de cas d'exposition au produit chez des femmes enceintes ni de survenue de nouvelles grossesses pendant l'étude; la période de suivi étant de 24 mois après l'arrêt du traitement (Risk management plan, v9.1).

Aussi, au vu des données de pharmacocinétique, il est estimé que la majorité des patients présente des concentrations plasmatiques en dessous du seuil de tératogénicité après 7 mois de traitement. En attendant d'avoir des données de pharmacocinétique après arrêt de traitement plus robustes, l'Union européenne a prolongé la durée de contraception des femmes à 24 mois.

Quant à la durée du traitement, durant les essais cliniques, le vismodegib a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à survenue d'une toxicité inacceptable.

Nom du dossier	Suivi national de pharmacovigilance des vaccins ROTARIX® et ROTATEQ® : Actualisation des données de pharmacovigilance concernant le ROTARIX® sur la période mai 2006 – janvier 2012
Dossiers Produits – Substances (National)	
Direction en charge du dossier	Direction BIOVAC
CRPV en charge du dossier	CRPV de Tours
Références documentaires	
Rapport et présentation du CRPV de Tours	
Suivi national de pharmacovigilance des vaccins ROTARIX® et ROTATEQ® : Actualisation des données de pharmacovigilance concernant le ROTARIX® sur la période mai 2006 – janvier 2012	

Nom commercial	Rotarix®	Rotateq®
DCI	Rotavirus, virus vivant atténué	Rotavirus, virus pentavalent vivant atténué
Forme pharmaceutique	suspension buvable en applicateur prérempli pour administration orale	solution buvable
Classe pharmacologique	Vaccins	vaccins
Procédure d'enregistrement	Procédure centralisée	Procédure centralisée
Titulaire de l'AMM	Laboratoires GlaxoSmithKline	Laboratoires Sanofi Pasteur MSD

1. Introduction

En France, deux vaccins vivants sont indiqués dans la prévention des infections à rotavirus : Rotarix® et Rotateq®, disponibles respectivement depuis 2006 et 2007. Dans son avis du 29 novembre 2013, le Haut Conseil de Santé publique (HCSP) recommande la vaccination contre les rotavirus, des nourrissons âgés de moins de 6 mois.

Le Comité Technique de Pharmacovigilance a pris connaissance de la mise à jour du bilan des données de pharmacovigilance (présenté une première fois lors du comité technique de décembre 2014) recueillies par le réseau national des CRPV et par les laboratoires GlaxoSmithKline et Sanofi Pasteur MSD depuis la mise sur le marché national jusqu'au 31 octobre 2014 dans le cadre du suivi national des effets indésirables (EI) initié par l'ANSM en janvier 2012 et confié au CRPV de Tours.

2. Bilan national des données de pharmacovigilance rapportées depuis la mise sur le marché des vaccins contre les infections à rotavirus jusqu'au 31 octobre 2014.

2.1-Rotarix®

Un total de 422 cas, dont 161 graves (38%), a été rapporté pour Rotarix® sur le marché national depuis mai 2006. Les EI recueillis sont principalement digestifs (74,6%) avec 35 cas d'invaginations intestinales aiguës (IIA) survenus dans le mois suivant la vaccination. Vingt et un de ces 35 cas sont survenus dans les 7 jours suivant la vaccination, dont trois particulièrement graves : 2 hospitalisations en réanimation (5,7%) et 1 décès (2,8%).

	El Graves	El non graves	Total
El digestifs	111 (69%)	204 (78%)	315 (75%)
El hématologiques	5 (3%)	0	5 (1%)
El Cutanés	2 (1.25%)	17 (6.5%)	19 (4%)
Malaises/fausse route	3 (2%)	1(0.5%)	4 (1%)
Autres EI	13 (8%)	26 (10%)	39 (9%)
Inefficacité	26 (16%)	0	26 (6%)
Erreurs médicamenteuses	1 (0.75%)	13 (5%)	14 (4%)
	161	261	422

Répartition des EI de Rotarix® en fonction du type et de la gravité

	Nombre EI
Ensemble des EI	422
El graves	161
El non graves	261
Invaginations intestinales post vaccinales (délai inférieur à 1 mois)	35
Invaginations intestinales post vaccinales (délai : J0 à J7)	21
Rectorragies (graves)	13
Gastroentérites et diarrhées (graves)	44
Malaises/fausses routes (graves)	3
Inefficacité	26

Parmi les 67 EI non digestifs, ont été rapportés 6 urticaires et 4 cas de malaises-apnées correspondant à des fausses routes probablement favorisées par les modalités d'administration (seringue pour administration orale).

2.2-Rotateq®

Un total de 86 cas, dont 40 graves (47%), a été rapporté pour Rotateq® sur le marché national depuis janvier 2007. Les EI recueillis sont principalement digestifs (74,4%) avec 12 cas d'invaginations intestinales aiguës (IIA) survenus moins d'un mois après la vaccination. Six de ces 12 cas sont survenus dans les 7 jours suivant la vaccination, dont 1 après la 3^{ème} dose et ayant évolué vers le décès (8,3%).

	El graves	El non graves	Total
Digestifs	31 (77.5%)	33 (72%)	64
Autres EI	3 (7.5%)	7 (15%)	10
Inefficacité	3 (7.5%)	4 (9%)	7
El Cutanés	1 (2.5%)	2 (4%)	3
Malaises/fausse route	2 (5%)	0	2
	40	46	86

Répartition des EI de Rotateq® en fonction du type et de la gravité

	Nombre de cas
Ensemble des EI	86
EI graves	40
EI non graves	46
Invaginations intestinales post vaccinales (délai inférieur à 1 mois)	12
Invaginations intestinales post vaccinales (délai : J0 à J7)	6
Gastroentérites et diarrhées (graves)	3
Rectorragies (graves)	2
Malaises/fausses routes (graves)	2
Inefficacité	7

Parmi les 15 EI non digestifs, ont été rapportés 1 urticaire et 2 cas graves de malaises-apnées correspondant à des fausses routes probablement favorisées par les modalités d'administration (tube unidose souple pour administration orale).

3. Bilan international des données disponibles de pharmacovigilance rapportées depuis la mise sur le marché des vaccins contre les infections à rotavirus

3.1-Rotarix®

Un total de 23 450 EI, dont 10 361 EI graves (44%), a été rapporté pour Rotarix® dans le monde de juillet 2004 au 31 mai 2013. Parmi les EI d'intérêt particulier ont été dénombrés : 650 cas d'IIA (toutes graves), 48 cas de cyanose, 30 cas d'apnée, 64 cas d'hypersensibilité et 13 cas de maladie de Kawasaki (dont 12 graves).

3.2-Rotateq®

Un total de 21 174 EI, dont 7 582 EI graves (36%), a été rapporté pour Rotateq® dans le monde depuis novembre 2005 jusqu'au 27 novembre 2013. Parmi les EI d'intérêt particulier ont été dénombrés : 944 cas d'IIA (dont 905 graves), 88 cas d'apnée et 62 cas de maladie de Kawasaki (dont 61 graves).

4. Discussion

L'analyse des données nationales de pharmacovigilance rapportées au 31 octobre 2014 par le CRPV de Tours révèle l'existence de points sécuritaires préoccupants tels que :

- Un taux de notifications d'EI graves bien supérieur avec ces vaccins par rapport à celui d'autres vaccins pédiatriques recommandés dans le calendrier vaccinal.
- Un taux de notifications des IIA survenant dans les 7 jours de la vaccination proche du risque attribuable estimé par une étude épidémiologique publiée, soit de l'ordre de 6 cas supplémentaires d'IIA pour 100 000 nourrissons vaccinés. En terme de gravité, les IIA post vaccinales identifiées durant ce suivi national semblent plus sévères que les IIA spontanées avec un taux de complications létales ou mettant en jeu le pronostic vital, de 8.5% (4/47 IIA post vaccinales). Ce taux élevé de complications graves post vaccinales pourrait s'expliquer par un âge plus jeune des nourrissons vaccinés (âge médian 3 mois), les IIA spontanées survenant plutôt vers 6 mois, ou par un retard de prise en charge (banalisation des symptômes post vaccination ?).
Le risque de malaise au moment de l'administration pourrait nécessiter une information des professionnels sur les modalités d'administration permettant de minimiser ce risque. L'ajout du risque d'urticaire (pour la spécialité Rotarix®) et de gastroentérite, même en l'absence de déficit immunocombiné sévère (pour les deux spécialités), est à envisager.
- La maladie de Kawasaki figure parmi les EI d'intérêt particulier. Si aucun cas n'a été rapporté dans le suivi national, il faut rappeler qu'un signal avait été identifié durant le développement clinique de Rotateq® et que, pour ce même vaccin, 62 cas ont été rapportés en période post-

commercialisation au niveau international.

5. Conclusion et perspectives

Compte-tenu des données issues du suivi national de pharmacovigilance et des données internationales analysées dans les rapports de synthèse périodiques de pharmacovigilance, les membres du Comité Technique de Pharmacovigilance ont adopté à l'unanimité les conclusions suivantes :

- Ce suivi national de pharmacovigilance confirme la survenue d'effets indésirables graves au décours de la vaccination anti-rotavirus en France, dont le taux de notification est préoccupant si on le compare aux taux de notification observés avec d'autres vaccins pédiatriques. Il souligne en particulier la gravité des invaginations intestinales aiguës attribuables à la vaccination.
- Les membres du CTPV s'interrogent sur le bien-fondé de recommander la généralisation de cette vaccination en France et demandent que ce rapport soit transmis rapidement à la Haute Autorité de Santé et à la Direction Générale de la Santé.
- Le CTPV préconise que des informations soient transmises aux professionnels de santé et aux familles sur la gravité de ces effets indésirables. Il insiste sur la nécessité absolue de rappeler les signes cliniques d'appel de l'invagination intestinale aiguë afin de permettre un diagnostic et une prise en charge précoces, ce qui en améliore le pronostic.

Les conclusions de ce rapport seront adressées aux pays rapporteurs européens pour ces 2 vaccins afin que des modifications de l'information soient envisagées.

Un cas marquant d'entérocolite nécrosante d'évolution fatale chez un enfant traité par Varitect® et vacciné par Rotateq®, rapporté après la période d'analyse du suivi, a été discuté lors du comité technique. Un total de huit cas d'entérocolite chez les patients vaccinés par Rotateq® est enregistré dans la base de données Eudravigilance. Même si le lien entre Rotateq® et l'entérocolite ne peut être affirmé, il ne peut être exclu dans la mesure où des entérocolites sont rapportées avec le rotavirus sauvage.

Les membres du CTPV souhaitent que ce cas marquant accompagne l'envoi du rapport actualisé du CRPV de Tours auprès de la DGS et de la HAS.

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

Questions diverses

I-Ouverture du suivi national de pharmacovigilance des collyres à base de phényléphrine

Présentation Direction NEURHO

Au cours du comité technique de pharmacovigilance, la direction produit NEURHO a présenté l'ouverture du suivi national de pharmacovigilance des collyres à base de phényléphrine.

Spécialités concernées par le suivi

Spécialités	Composition	Indication
Neosynéphrine® 2.5% (unidose 0.4ml)	Phényléphrine 10mg	Obtention d'une mydriase à visée diagnostique, thérapeutique et pré-opératoire
Neosynéphrine® 5% (multidose 100ml)	Phényléphrine 5g (soit 20 mg pour 0.4ml)	
Neosynéphrine® 10% (unidose 0.4ml et multidose 100ml)	Phényléphrine 40mg	
Mydriaser® (insert ophtalmique)	Phényléphrine 5.40 mg Tropicamide 0.28mg	Obtention d'une mydriase en préopératoire, ou à visée diagnostique quand la monothérapie est connue pour être insuffisante
Isodril phényléphrine® (unidose 0.4ml)	Phényléphrine 0.40mg Chlorhexidine 0.08 mg	Traitement antiseptique et décongestif des hyperhémies conjonctivales
Visiodose® (unidose 0.4ml)		

Le CRPV de Toulouse est en charge de ce suivi national et le CRPV de Paris Cochin de la relecture des rapports d'expertise.

II-Audit des CRPV : grille d'auto-évaluation

Direction de la surveillance

Avec l'entrée en vigueur en juillet 2012 de la réglementation européenne sur la pharmacovigilance, l'ANSM, comme toutes les agences sanitaires des autres Etats Membres européens a l'obligation de réaliser des audits de son système de pharmacovigilance avec une approche reposant sur une analyse des risques système. Cet audit doit prendre en compte la stratégie et la gouvernance de l'agence en la matière ainsi que les interfaces de la pharmacovigilance avec son environnement. Un rapport sur les audits réalisés en pharmacovigilance doit être adressé tous les 2 ans à la Commission européenne.

Un premier rapport a été transmis à la Commission européenne en septembre 2013. Il est prévu d'intégrer, dans le second rapport qui sera envoyé en septembre 2015, les résultats de l'audit d'interface concernant l'ANSM et les Centres Régionaux de Pharmacovigilance.

Nom du dossier	Retour d'information concernant le Plasma SD®
Direction en charge du dossier	Direction Surveillance
Horaire de passage	14h00 à 14h15
Retour d'information concernant le Plasma SD® et modalité de transmission des notifications	
<p>La directive européenne 2004/27/CE du 31 mars 2004 modifiant la directive européenne 2001/83/CE du 06 novembre 2001, prévoit que le régime du médicament s'applique exceptionnellement au plasma dans la production duquel intervient un processus industriel.</p> <p>A la suite de la publication du décret n°2015-100 du 2 février relatif au plasma dans la production duquel intervient un processus industriel, la notification d'un effet survenant chez un receveur de plasma à finalité transfusionnelle dans la production duquel intervient un processus industriel sera transmise par le professionnel de santé auprès du correspondant d'hémovigilance de son établissement de santé. Ce dernier procèdera aux investigations et examens appropriés. Il rédigera une fiche de déclaration d'effet indésirable dont une copie sera communiquée au CRPV dont il dépend géographique pour être saisi dans la BNPV.</p> <p>Décret n° 2015-100 du 2 février 2015 relatif au plasma dans la production duquel intervient un processus industriel JORF n°0028 du 3 février 2015 http://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2015/2/2/AFSP1431045D/jo/texte</p> <p>Arrêté du 3 février 2015 relatif aux modalités de conservation en vue de la délivrance, de la délivrance et de la traçabilité des plasmas à finalité transfusionnelle dans la production desquels intervient un processus industriel bénéficiant d'une autorisation d'importation JORF n°0029 du 4 février 2015 http://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2015/2/3/AFSP1503244A/jo/texte</p>	

Nom du dossier	Tour de table
Direction en charge du dossier	Direction Surveillance
Synthèse des avis émis par le comité technique de pharmacovigilance	
<p>Lors du tour de table de la séance du 10 février 2015, les principaux avis émis à l'issue de la présentation de faits marquants sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ouverture d'un suivi national de pharmacovigilance des spécialités contenant du sofosbuvir et des spécialités contenant du daclastavir. ▪ Ouverture d'un suivi national de pharmacovigilance des dérivés ergotés dans l'inhibition de la lactation pour évaluer les impacts des possibles reports de prescription suite à la restriction d'indication de la bromocriptine. ▪ Dans le cadre de l'enquête de pharmacovigilance concernant le risque d'entéropathie sous olmésartan (présentée lors du CTPV du 15/04/2014), de nouveaux cas d'entéropathies ont été présentés. <p>En raison du délai évoqué de plusieurs mois avant qu'une éventuelle décision soit prise par la commission de transparence de la HAS puis le comité économique des produits de santé (CEPS), et de la possibilité de recours exercé par le laboratoire titulaire de l'AMM, les membres du CTPV ont souhaité voter.</p> <p>A la question : <i>Etes-vous d'accord pour une transmission au Directeur général de l'ANSM d'un avis défavorable au maintien sur le marché de l'olmésartan ?</i></p> <p>Les membres du CTPV ont répondu « oui » à l'unanimité (19 membres votants)</p>	