

CT012015093  
22/10/2015  
Direction de la Surveillance  
Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance  
Dr. Patrick Maison

**Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012015093**

Séance du mardi 20 octobre 2015 de 09h30 à 17h00 en salles 1, 2 & 3

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Kamel MASMOUDI	Membre		X
Valérie GRAS	Suppléante	X	
Pascale LAINE-CESSAC	Membre	X	
Siamak DAVANI	Membre	X	
Françoise HARAMBURU	Membre		X
Ghada MIREMONT	Suppléante	X	
Dominique KOWALSKI	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	
Régis BORDET	Membre		X
Johana BENE	Suppléante	X	
Marie-Laure LAROCHE	Membre	X	
Thierry VIAL	Membre/Président	X	
Joëlle MICALLEF	Membre	X	
Dominique HILLAIRE-BUYS	Membre	X	
Pierre GILLET	Membre		X
Nadine PETITPAIN	Suppléante	X	
Pascale JOLLIET	Membre		X
Gwenaëlle VEYRAC	Suppléante	X	
Milou-Daniel DRICI	Membre	X	
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre		X
Sylvie FAVRELIERE	Suppléante	X	
Thierry TRENQUE	Membre	X	
Eric BELLISSANT	Membre		X
Louise TRIQUET	Suppléante	X	
Nathalie GUILLEMANT-MASSY	Membre	X	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Patrick MISMETTI	Membre		X
Claire GUY	Suppléante	X	
Martine TEBACHER-ALT	Membre	X	
Jean-Louis MONTASTRUC	Membre	X	
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	X	
Hervé LE LOUET	Membre		X
Samy BABAI	Suppléant	X	
Agnès LILLO LE LOUET	Membre	X	
Pirayeh DUFOUR-LAMARTINIE	Membre	X	
Sixtine GINISTY	Suppléante	X	
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Membre	X	
Michel BIOUR	Membre	X(après-midi)	
Joëlle MICHOT	Suppléante	X(matin)	
Françoise BAVOUX	Membre	X	
Candice ESTELLAT	Expert invitée	X(Etude SAFIR)	
Claudette HUGOT	Expert invitée	X	
Diana BRASSELET	Interne	X	
Sonia MITRESKI	Interne	X	
Siguine PLAISANT	Interne	X	
Marion THIEFINE	Interne	X	
Jeanne THOREL	Interne	X	

Nom des participants		Statut	Présent	Absent /excusé
ANSM				
<b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>				
Patrick MAISON	Directeur		X	
Christiane ANGOT	Chargé de mission		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	
Nathalie GRENE-LEROUGE	Evaluateur		X	
Bich-Hang PHAM	Evaluateur		X	
Béatrice POROKHOV	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	
Sylvie LEREBOURS	Evaluateur		X	
Julia PORTEBOIS	Evaluateur		X	
Emmanuelle RIPOCHE	Evaluateur		X	
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, NEPHROLOGIE</b>				
<b>Produits en Hématologie, Immunologie, Néphrologie</b>				
Emilie BRETON	Evaluateur		X	
Céline CHARTIER	Evaluateur		X	
Véronique TONNAY	Evaluateur		X	
<b>Produits en Oncologie, Radiopharmaceutique</b>				
Marie GADEYNE	Evaluateur		X	
Pascale WECHSLER	Evaluateur		X	
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE</b>				
<b>Produits Cardiovasculaire, Thrombose, Métabolisme</b>				
Lofti BOUDALI	Chef d'équipe Produits		X	
Mouna ABANE	Evaluateur		X	
Solène VILLANOVA	Evaluateur		X	
<b>Produits en Endocrinologie, Gynécologie, Urologie</b>				
Camille SCHURTZ	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	

Nom des participants		Statut	Présent	Absent /excusé
ANSM				
Mélanie LEPLAY	Evaluateur		X	
Marie PAREL	Evaluateur		X	
<b>Produits Antalgie, Rhumatologie, Pneumologie, ORL, Stomatologie et Ophtalmologie</b>				
Sylvain GUEHO	Chef d'équipe Produits		X	
Souad FAIDI	Evaluateur		X	
Benjamin BURRUS	Evaluateur		X	
Marie-Caroline PESQUIDOUS	Evaluateur			X
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES</b>				
<b>Produits en Maladies Infectieuses</b>				
Nathalie MORGENSZTEJN	Chef d'équipe Produits		X	
Ingrid CLAVERIE	Evaluateur		X	
Sophie CHOULIKA	Evaluateur		X	
Aurélien VITORES	Evaluateur		X	
<b>Produits en Dermatologie, hépato-gastroentérologie et Maladies métaboliques rares</b>				
Nathalie DUMARCET	Chef d'équipe Produits		X	
Cécile DOP	Evaluateur		X	
Elodie SOLE	Evaluateur		X	
Violaine VERMILLARD	Evaluateur		X	
<b>DIRECTION DES THERAPIES INNOVANTES, DES PRODUITS ISSUS DU CORPS HUMAIN ET DES VACCINS</b>				
<b>Vaccins, Médicaments dérivés du sang</b>				
<b>DIRECTION DE L'EVALUATION</b>				
Béatrice SAINT-SALVI	Evaluateur, référent interaction médicamenteuse		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 mardi 20 octobre 2015.

Sujets abordés			Avis EU nécessaire avant publication
<b>1. Introduction</b>		Pour adoption	Non
Erreur ! Source du renvoi introuvable.5083			
<b>2. Dossiers Produits – Substances (National)</b>			Non
2.1	Suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de varénicline (CHAMPIX®)	Pour avis	
2.2	Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité PYLERA® (sous citrate de bismuth potassique, métronidazole, chlorhydrate de tétracycline)	Pour avis	
<b>3 Tour de Table et questions diverses</b>			
31	Questions diverses : Abilify®	Pour information	
3.2	Tour de table	Pour discussion	

## Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier</b>	<b>Suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de varénicline (CHAMPIX®)</b>
Dossiers Produits – Substances (National)	
Direction en charge du dossier	Direction NEURHO
CRPV en charge du dossier	CRPV de Paris Pitié-Salpêtrière
<b>Références documentaires</b>	
Rapport et présentation du CRPV de Paris Pitié-Salpêtrière	
<b>Suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de varénicline (CHAMPIX®)</b>	
<b>Nom Commercial</b>	CHAMPIX
<b>DCI</b>	Varénicline
<b>Forme pharmaceutique</b>	Comprimé pelliculé 0,5mg et 1 mg
<b>Classe Pharmacologique</b>	Médicaments utilisés dans la dépendance à la nicotine
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Centralisée (Pays Rapporteur: Danemark)
<b>Conditions particulières de prescription</b>	Liste I
<b>Avis de la Transparence</b>	ASMR non disponible SMR important (Commission de la Transparence du 22 Juillet 2009)
<b>Date d'AMM</b>	26/09/2006
<b>Date de commercialisation en France</b>	17/02/2007
<b>Titulaire AMM</b>	PFIZER LTD

### 1-Introduction

La varénicline est un médicament indiqué dans le sevrage tabagique. Il s'agit d'un agoniste partiel du récepteur à la nicotine et du premier médicament de cette classe pharmacologique à être mis sur le marché. Il a été commercialisé en France le 12 février 2007. Le suivi national et international de pharmacovigilance post-commercialisation a été dominé par les effets psychiatriques, en particulier les comportements suicidaires qui ont été largement médiatisés. Jusqu'à présent, les données recueillies au cours du suivi national n'ont pas permis de faire la part des choses entre le rôle du tabagisme et du sevrage tabagique, celui du CHAMPIX® et celui du terrain dans la survenue de ces manifestations.

En dehors des effets psychiatriques, les effets cardiovasculaires étaient les plus fréquemment rapportés parmi les cas graves (dans une population à risque), suivis par des effets neurologiques (dominés par les troubles du sommeil) puis par des effets gastro-intestinaux.

CHAMPIX® était initialement inclus dans le forfait à 50 euros appliqué aux substituts nicotiniques. Sur décision du Ministre de la Santé, il est déremboursé depuis le 31 mai 2011.

En 2012, après 5 ans de commercialisation, le suivi national a été allégé. Les données de pharmacovigilance jusqu'à mai 2015 sont présentées dans ce 7<sup>ème</sup> rapport intervenant 8 ans après la commercialisation en France.

### 2-Méthode

Le CRPV rapporteur a colligé les données issues des line-listings des cas graves et non graves du laboratoire Pfizer déclarés en France entre le 10 mai 2012 et le 9 mai 2015, les chiffres annuels de vente sur la même période, les PSUR de mai 2012 à mai 2013 et de mai 2013 à mai 2014,

« l' executive summary » du PSUR de mai 2014 à mai 2015, les cas graves et non graves enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance du 01 juin 2012 au 31 mai 2015 (« CHAMPIX® » médicament « suspect »). Ces données ont été complétées par une recherche bibliographique sur PubMed « varenicline » AND « adverse effects » suivie d'une sélection manuelle.

### **3-Résultats et discussion**

Quarante-quatre nouveaux cas graves (totalisant 95 effets indésirables) et 22 non graves ont été identifiés sur la période considérée. Parmi les cas graves, 10 étaient des cas rétrospectifs survenus avant le 10 mai 2012. La majorité des effets graves étaient des effets psychiatriques (61%) dont un suicide, les autres effets portant sur le système nerveux (15%) et gastro-intestinal (15%), puis le système cardio-vasculaire (11%), le métabolisme (11%) et l'état général (11%). Aucun nouveau signal n'émerge de ces données.

Au cours de la période considérée, les ventes de CHAMPIX® ont continué de diminuer. En confrontant les notifications aux chiffres de vente/estimation d'exposition, l'incidence globale des notifications de cas graves tend à diminuer, de même que celle des cas graves psychiatriques.

Les données au niveau mondial évoluent dans le même sens que les données nationales.

La littérature ne montre pas de sur-risque d'hospitalisation en psychiatrie ou de comportement auto-ou hétéro-agressif chez les patients exposés à la varénicline. Une étude menée chez des patients schizophrènes ne montre pas d'augmentation du risque d'effets indésirables psychiatriques sous varénicline vs placebo.

Un point sur les troubles de la mémoire a été fait à la suite d'une alerte issue de la littérature et d'un cas marquant présenté au comité technique de février 2015. Les données nationales sont peu contributives.

### **4-Conclusions et propositions du rapporteur :**

Après 8 ans de commercialisation en France, le suivi national de pharmacovigilance ne montre pas de signal supplémentaire dans un contexte de diminution importante des ventes. Le CRPV responsable du suivi national propose donc d'arrêter ce suivi qui n'apportera pas d'information supplémentaire.

L'ajout de « troubles de la mémoire » dans la liste des effets indésirables (RCP et notice) peut se discuter, mais les données françaises n'apportent pas d'argument suffisant pour demander cette modification.

### **5-Conclusion et discussion du Comité technique de pharmacovigilance**

Considérant les données présentées par le CRPV rapporteur, les membres du comité technique ont approuvé à l'unanimité la proposition d'arrêt du suivi national de CHAMPIX®. Concernant les troubles de la mémoire, un membre du comité technique s'est interrogé sur les effets GABAergiques de la varénicline, à savoir si ceux-ci, potentiellement à l'origine de troubles cognitifs, étaient connus lors de la demande de mise sur le marché du CHAMPIX®. Le comité technique a également considéré que les données actuelles sur les troubles de la mémoire n'étaient pas suffisantes pour demander l'ajout de ces effets dans le RCP. Il a été rappelé aux membres du comité technique que les troubles de la mémoire font l'objet d'un suivi particulier dans les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance et seront revus de façon régulière lors de leurs évaluations au niveau européen.



<b>Nom du dossier</b>	<b>Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité PYLERA® (sous citrate de bismuth potassique, métronidazole, chlorhydrate de tétracycline)</b>
-----------------------	---

Dossiers Products – Substances (National)

Direction en charge du dossier Direction INFHEP

CRPV en charge du dossier CRPV d'Angers

### Références documentaires

Rapport et présentation du CRPV d'Angers

### Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité PYLERA® (sous citrate de bismuth potassique, métronidazole, chlorhydrate de tétracycline)

<b>Nom commercial</b>	PYLERA® 140 mg/125 mg/125 mg, gélule
<b>DCI</b>	Sous-citrate de bismuth potassique, métronidazole, chlorhydrate de tétracycline
<b>Formes pharmaceutiques</b>	Gélule
<b>Classe pharmacologique</b>	Associations pour l'éradication de <i>Helicobacter pylori</i> , Code ATC: A02BD08
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Procédure Décentralisée (DE/H/2467/01) – Allemagne Etat membre de référence
<b>Date d'obtention de l'AMM</b>	16 janvier 2012
<b>Date de commercialisation en France</b>	10 avril 2013
<b>Titulaire de l'AMM</b>	APTALIS PHARMA
<b>Avis de la transparence</b>	Service médical rendu : important [avis du 03/10/2012] Amélioration du service médical rendu : mineure (niveau IV) [avis du 03/10/2012]

## 1- Introduction

La spécialité Pylera® contient une triple association de substances actives à visée antibiotique dirigée contre *Helicobacter pylori* : tétracycline, métronidazole et sous-citrate de bismuth potassique. Elle est indiquée en association avec l'oméprazole dans l'éradication de *H. pylori* et la prévention des récurrences d'ulcères gastro-duodénaux chez les patients ayant un ulcère actif ou un antécédent d'ulcère associé à *H. pylori*.

En raison du retrait en France en 1975 des sels de bismuth motivé par la survenue d'encéphalopathie bismuthique, la commercialisation de PYLERA® s'accompagne d'un plan de gestion des risques (PGR) assorti d'un suivi national de Pharmacovigilance confié au CRPV d'Angers.

Les risques importants identifiés dans le PGR sont les candidoses et autres surinfections, les neuropathies périphériques ainsi que les effets cutanés sévères. Les risques potentiels importants sont les encéphalopathies, le manque d'efficacité, l'utilisation dans certaines populations (notamment celles à risque de neuropathie périphérique ou d'encéphalopathie), ainsi que l'hépatotoxicité.

Ce PGR comprend les mesures suivantes :

- Programme de surveillance renforcée avec notamment mise en place d'un formulaire de déclaration spécifique pour notifier les événements indésirables neurologiques et le dosage centralisé du bismuth en cas de suspicion d'encéphalopathie.
- Etude d'utilisation pour décrire le profil d'utilisation de en pratique réelle en France.
- Etude de pharmacocinétique en vie réelle afin de vérifier le profil pharmacocinétique du bismuth et l'absence d'accumulation de bismuth chez les patients traités par Pylera® en France (étude SAPHARY).
- Etude de surveillance de la résistance bactérienne en France (étude PHARE).

Le CRPV d'Angers en charge du suivi national de pharmacovigilance a présenté le deuxième bilan du suivi de pharmacovigilance.

## 2- **Méthode**

Le suivi a consisté à analyser tous les cas français d'effets indésirables (EI) spontanément notifiés au laboratoire Aptalis et ceux enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) du 01/07/2014 au 30/06/2015.

Les données d'exposition fournies par la firme ont été utilisées pour estimer le taux de notification spontanée.

## 3- **Résultats**

### 3.1-Données de la notification spontanée en France

- L'analyse a porté sur 168 cas (dont 28 graves) touchant des patients âgés de  $52 \pm 16$  ans, majoritairement de sexe féminin (71%). Aucun cas de décès n'a été rapporté. Ces 168 cas totalisent 371 EI dont 27% sont inattendus. Cinquante-sept cas (34%) proviennent des patients eux-mêmes. Les effets recueillis sont principalement gastro-intestinaux (n=132) et neuropsychiatriques (n=115) totalisant à eux seuls 67% des EI, viennent ensuite les troubles généraux (n=40) et les effets cutanéomuqueux (n=23). Effets gastro-intestinaux (132 EI rapportés chez 56 patients)

Ces EI sont majoritairement non graves et attendus dominés par les nausées et les vomissements, les douleurs abdominales, les diarrhées et les selles noires. Contrairement au précédent rapport, aucun cas de sensation d'étouffement lors de la prise des gélules n'a été rapporté, cependant des cas de dysphagie (n=6) et de douleurs oropharyngées (n=4) ont été rapportés semblant correspondre à des difficultés pour avaler les gélules. Parmi les EI inattendus pour la spécialité PYLERA<sup>®</sup> mais attendus pour métronidazole et tétracycline, 2 cas de pancréatite aiguë sont à signaler.

- Effets neuropsychiatriques (115 EI rapportés chez 44 patients)

Ces EI sont majoritairement non graves et attendus dominés par les céphalées (n=20), les troubles du goût (n=18), les vertiges ou sensations vertigineuses (n=15) et les paresthésies (n=6). Aucun cas de neuropathie périphérique n'a été notifié, cependant les 6 cas de paresthésies notifiés posent le problème de la responsabilité du métronidazole. Parmi les effets non graves et inattendus, 4 cas de migraine sont à signaler, toutes déclarées par des professionnels de santé.

Un total de 30 EI d'intérêt au regard du risque d'encéphalopathie, tels que définis dans la fiche de recueil spécifique des effets neurologiques, ont été observés chez 14 patients (dont 10 cas graves) : tremblements (n=1), mouvements anormaux (n=1), somnolence (n=5), insomnie (n=5), troubles du sommeil sans précision (n=3), confusion (n=1), humeur dépressive (n=1), hallucination (n=2) ; ataxie/dysarthrie/syndrome cérébelleux (n=3), troubles de la marche (n=2), troubles de la mémoire (n=2), lenteur d'idéation (n=1), troubles de la concentration (n=3). Ces symptômes sont le plus souvent rapidement réversibles à l'arrêt du traitement. De ce fait, la procédure mise en place pour assurer le dosage plasmatique du bismuth n'a le plus souvent pas été appliquée. Seuls trois patients ont bénéficié de ce dosage. Dans ces 3 cas les concentrations étaient inférieures à 50 µg/l, valeur seuil en dessous de laquelle un risque d'encéphalopathie n'est pas attendu. Chez aucun des patients, ayant présenté des EI neuropsychiatriques d'intérêt, n'a été posé un diagnostic d'encéphalopathie bismuthique.

Au total, les EI neuropsychiatriques sont nombreux et présentent pour la plupart une chronologie évocatrice du rôle de PYLERA<sup>®</sup>. Pour autant, aucun diagnostic d'encéphalopathie induite par le bismuth ou le métronidazole n'a été posé.

- Autres effets identifiés ou potentiels surveillés dans le PGR
  - Les candidoses sont au nombre de 5. Parmi les autres infections, 2 cas d'infection à *C. difficile* et 3 rechutes d'infection à *H. pylori* sont à signaler.
  - Aucun cas d'EI cutané sévère n'a été signalé.
  - Aucun cas d'EI hépatique inattendu n'a été rapporté.

- Parmi les 4 cas d'inefficacité rapportés par le laboratoire, 3 sont étayés par une preuve bactériologique. Un risque d'inefficacité peut également être suspecté du fait de l'interruption du traitement pour EI avant son terme chez les 38 patients pour lesquels cette donnée est disponible. L'interruption de traitement expose également à un risque d'augmentation de la résistance de *H. pylori*.

- Conformité de l'utilisation

La conformité de l'utilisation n'est pas évaluable du fait des données manquantes chez 43% des patients. Lorsque les données sont disponibles (n=95), l'utilisation est conforme chez 37% et non conforme chez 63% des patients. L'association de Pylera® à un IPP autre que l'oméprazole représente le mésusage le plus fréquent.

### 3.2 Autres données

Le profil de sécurité d'emploi issu des données internationales apparaît similaire à celui qui ressort du bilan français.

Aucune des études prévues par le PGR n'est actuellement terminée.

Concernant les données bibliographiques, il est à noter que les effets neuropsychiatriques du métronidazole ont fait l'objet de publications récentes. Cette neurotoxicité, et en particulier les encéphalopathies, semble plus volontiers survenir au cours de traitements prolongés (un mois ou plus) et/ou pour des posologies de 1,5 à 2 g/j.

## 4- Conclusion et propositions du Rapporteur

Cette deuxième analyse des données françaises de sécurité PYLERA® montre des EI conformes à ce qui est attendu et superposables à ceux observés lors du premier bilan. Les symptômes neurologiques notifiés ne permettent pas de poser un diagnostic d'encéphalopathie qu'elle soit bismuthique ou induite par le métronidazole faute d'éléments diagnostiques objectifs cliniques ou paracliniques (dosage plasmatique du bismuth élevé, imagerie cérébrale...). En l'état actuel des données, le risque d'encéphalopathie bismuthique, particulièrement surveillé en France en raison des antécédents historiques, reste théorique et potentiel, aucun cas ne permettant de l'authentifier.

Ce rapport soulève le risque potentiel d'inefficacité et d'augmentation de la résistance de *H. pylori* en lien avec des interruptions prématurées de traitement pour EI non graves mais inconfortables. Ce bilan ne met pas en évidence de faits nouveaux nécessitant des mesures spécifiques. Il est proposé comme à l'issue du premier bilan de libeller au niveau du RCP le risque de pancréatite et de colite à *C. difficile* dans le tableau des effets observés avec PYLERA®, avec une fréquence indéterminée. Un contact très récent avec le laboratoire Aptalis confirme leur intention de mettre à jour l'information de PYLERA® (RCP et notice ainsi que le PGR à l'occasion du renouvellement d'AMM le 01/12/2015).

## 5- Discussion et conclusion du Comité technique de Pharmacovigilance

Comme discuté lors de la présentation du 1<sup>er</sup> bilan du suivi de pharmacovigilance, le CTPV est favorable à l'ajout des effets : pancréatite et colite à *C. difficile* parmi les effets observés avec PYLERA®.

La lourdeur du traitement par PYLERA® (nombre important de gélules par jour) ainsi que son caractère inconfortable mis en exergue par le nombre important, bien que majoritairement non graves, d'EI rapportés chez un même patient notamment de type gastro-intestinal ou neuropsychiatrique ainsi que la proportion importante de cas notifiés par les patients eux-mêmes ont été soulignés.

Le risque d'encéphalopathie a particulièrement été discuté. Il a été rappelé qu'il existe des différences essentielles entre les sels de bismuth incriminés dans les encéphalopathies des années 70 et la spécialité notamment au niveau des durées de traitement et des doses utilisées. La possible potentialisation des effets des principes actifs contenus dans PYLERA® dans la survenue des effets neuropsychiatriques a été soulevée. Les EI neuropsychiatriques rapportés avec PYLERA® dans ce bilan sont nombreux et surviennent rapidement après le début du traitement cependant aucun diagnostic d'encéphalopathie induite par le bismuth ou le métronidazole n'est posé. Comme discuté lors de la présentation du bilan à un an, il a été souligné que la notification souvent tardive des cas rend difficilement applicable la procédure mise en place pour réaliser le dosage plasmatique centralisé du

bismuth tel qu'il a été prévu dans le programme de surveillance renforcée.

Il a été rappelé que le bénéfice attendu par cette spécialité est important.

Considérant l'ensemble des données présentées, la pertinence de continuer le suivi national en l'état ou de le limiter notamment aux effets neurologiques a été discuté.

**Après avoir voté, le CTPV s'est prononcé en faveur de la poursuite du suivi national mais en le limitant aux effets indésirables graves (18 votes « pour » sur 31). Le comité technique propose donc la poursuite du suivi nationale limité aux effets indésirables graves avec une nouvelle présentation prévue dans 1 an.**

<b>Nom du dossier</b>	<b>Etude SAFIR « Evaluation de la sécurité et l'efficacité des agents immuno-modulateurs en rhumatologie »</b>
Direction en charge du dossier	Direction NEURHO
Horaire de passage	10h30-11h00
<b>Références documentaires</b>	
Rapport et présentation du centre de pharmaco-épidémiologie de l'AP-HP et du CRPV de Nancy	
<b>Présentation du projet d'étude SAFIR</b>	
<b>"Safety and effectiveness of immunomodulating drugs in rheumatology"</b>	
<p>Le projet d'étude SAFIR a été présenté pour information aux membres du CTPV. Des remarques ont été soulevées notamment sur la méthodologie de l'étude et son financement (en particulier, le financement des CRPV participant à cette étude). A noter que le CTPV n'a pas vocation à se substituer au comité scientifique qui valide les projets d'étude suite aux appels d'offres. Ce projet qui implique les centres régionaux de pharmacovigilance sera revu par l'Association Française des CRPV (AFCRPV).</p>	

Nom du dossier	Tour de table
Direction en charge du dossier	Direction SURVEILLANCE
<b>Synthèse des avis émis par le comité technique de pharmacovigilance</b>	
<p>Les principaux avis rendus par le CTPV à l'issue du tour de table sont les suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-ARA II (sartans) et psoriasis/ aggravation de psoriasis : le CRPV de Reims se chargera de faire un bilan sur ce risque et d'apporter l'argumentaire nécessaire à partir des données de la BNPV et de Eudravigilance.</li> <li>-spécialité DECONTRACTYL® (méphénésine) : réévaluation du rapport bénéfice/risque de toutes les formes galéniques (voie locale et voie orale).</li> <li>-ouverture d'une enquête de pharmacovigilance ABILIFY® (aripiprazole) prise en charge par le CRPV de Marseille (CRPV de Grenoble Relecteur).</li> <li>-cristalluries sous amoxicilline +/- acide clavulanique : Avant d'envisager l'ouverture d'une enquête de pharmacovigilance, le CRPV de Dijon coordonnera le recensement et la synthèse des travaux actuellement engagés ou auxquels sont associés les CRPV sur ce sujet : pratiques de terrain, indications et modalités d'utilisation de l'amoxicilline utilisée seule ou en association à forte dose (dose, volume et temps de perfusion, délai si administration) en préventif ou en curatif. Les CRPV sont invités à faire parvenir au pôle pharmacovigilance les synopsis de ces études. Il importe de pouvoir appréhender si les augmentations des cas de cristalluries signalées par certains cliniciens sont liées ou non à un changement de modalité d'utilisation ou à des mesures inadaptées d'hydratation.</li> </ul>	