

Numéro unique de document : GT332015013
Date document : 30/01/2015
Direction de la Surveillance
Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance
Personne responsable de l'instance : Dr P Maison

Groupe de Travail Toxicovigilance des médicaments

GT33201501

Séance du 29 janvier 2015 de 10h00 à 12h30

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Patricia BOLTZ	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sixtine GINISTY	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Laurence LAGARCE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Antoine VILLA	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>	
DIRECTIONS PRODUITS (ANSM)				
Marie Anne COURNE	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Emilie MONZON	Evaluateur DP NEURHO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Marie PAREL	Evaluateur DP NEURHO	<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° 33201405>		Adoption		
1.3	Liens d'intérêt		Adoption		
2.	Dossiers thématiques				
3.	Dossiers Produits – Substances (National)				
3.1	BACLOFENE		Discussion		
3.2	METHADONE		Discussion		
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)				
5.	Tour de table				

AMM : Autorisation de mise sur le marché
 Ansm : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
 CAPTV : Centre antipoison et de toxicovigilance
 CCTV : Comité de coordination de toxicovigilance
 CEIP : Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance
 DRAMES : Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances
 GT : Groupe de travail
 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° 33201405>

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 BACLOFENE	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	NOVARTIS, SANOFI
Liens d'intérêt	Néant
Horaire de passage	10h40 – 12h30

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 traitement de la dépendance à l'alcool, et afin de compléter les données quant à sa sécurité d'emploi dans cette indication, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) a sollicité le Comité de coordination de toxicovigilance (CCTV). Cette saisine a pour objectif 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 traitement de la dépendance à l'alcool.

Le rapport (rétrospectif) a été soumis pour relecture à l'ensemble des membres du CCTV le 15/12/2014. Des commentaires / modifications ont été apportés par 7 membres du CCTV. La version du rapport incluant les modifications proposées par les membres du CCTV a été envoyée aux membres du GT.

Remarques du groupe :

A la lecture de la version du rapport incluant l'ensemble des commentaires, les points suivants ont été discutés par les membres du GT :

1) Points utiles à préciser dans le rapport :

- Résumé : préciser que le baclofène agit au niveau des récepteurs GABA-B médullaires et cérébraux ;
- Matériel et méthodes : pour la définition des cas Graves, reprendre la formulation du rapport Colchicine (2014) ;
- Résultats : poly-exposition : à revoir pour les patients exposés à plus de 2 substances ;
- Résultats : décrire plus précisément les cas de décès et coter l'imputabilité avec la méthode de Toxicovigilance ;
- Résultats : Tableau sur la gravité des cas symptomatiques ou non chez les patients alcoolo-dépendants : à conserver il décrit le pourcentage de cas symptomatiques parmi les cas survenus chez les patients alcoolo-dépendants ainsi que la gravité des cas, qu'ils soient symptomatiques ou non ;
- Résultats : ajouter la comparaison des patients alcoolo-dépendants mono-exposés *versus* patients non alcoolo-dépendants mono-exposés ;
- Discussion : développer les limites de l'étude rétrospective et appuyer l'intérêt de l'étude prospective.

2) Calendrier prévisionnel :

- Le rapporteur apportera les modifications nécessaires d'ici le 3-4 février ;
- Le rapport sera renvoyé aux membres du GT pour commentaires (sous un délai d'une semaine) ;
- Le rapport sera renvoyé au secrétariat du CCTV et aux 2 relecteurs CCTV attirés de ce rapport.

3) Rapport prospectif à venir

Concernant l'enquête prospective, des difficultés sont rencontrées sur l'utilisation du formulaire en ligne et de la récupération de l'ensemble des données. Ainsi, il est proposé i) d'envoyer un mail à chaque CAPTV pour qu'ils vérifient les dossiers Baclofène les concernant et complètent la fiche prospective si nécessaire et ii) d'en discuter au cours de la prochaine cellule opérationnelle (5 février 2015). Le plan d'analyse sera discuté au prochain GT (12 mars 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	10:05 à 10:40	
	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 : Lors de la commercialisation de la forme gélule de méthadone le 15 avril 2008 (dosages disponibles 1mg, 5mg, 10mg, 20mg et 40 mg), l'ANSM a demandé la mise en place d'un plan de gestion des risques ainsi qu' un suivi national de pharmacovigilance, un suivi national d'addictovigilance et un suivi de toxicovigilance après saisine du CCTV, des spécialités de méthadone (formes gélule et sirop).

Les CAPTV ont été sollicités pour suivre et évaluer les intoxications volontaires et les expositions accidentelles pédiatriques. Deux rapports successifs ont été produits après 1 et 2 ans de commercialisation. Ils ont conduit à la suspension du suivi des intoxications volontaires après 2 ans de suivi (en l'absence d'identification d'un sur-risque de la forme gélule par rapport à la forme sirop) et à la poursuite du suivi des expositions pédiatriques accidentelles jusqu'à 6 ans post commercialisation (soit Avril 2014). Ainsi, deux autres rapports à 4 et 6 ans post commercialisation ont été réalisés sur les expositions pédiatriques accidentelles.

Les 4 rapports fournis par le CCTV ont permis de répondre aux questions posées dans la saisine initiale de l'ANSM et également de mener des actions de prévention.

Etant donné :

- la persistance des intoxications pédiatriques ;
- l'allongement de la durée maximale de la prescription de la forme gélule (passant de 14 à 28 jours) effectif depuis Octobre 2014 ;
- l'augmentation d'obtention illégale de la méthadone ;
- l'augmentation potentielle des cas de décès rapportés avec de la méthadone (gélule et sirop), ainsi que le nombre de cas de décès rapportés chez des sujets supposés naïfs à la méthadone ;

l'ANSM souhaite réaliser une nouvelle saisine auprès des CAPTV quant au risque d'exposition à la méthadone, afin de compléter les données d'addictovigilance dont les données de l'enquête DRAMES (Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances), pour pouvoir prendre des mesures de réduction des risques tout en maintenant l'accès aux soins. Les informations à recueillir et analyser concernent :

- l'évolution du nombre de cas recueillis par les CAPTV ;
- les circonstances de survenue ;
- la gravité ;
- le profil des usagers (naïf/suivi) ;
- le mode d'obtention.

Un projet de saisine est présenté aux membres du GT.

Remarques du groupe :

1) Projet de saisine

Il apparaît nécessaire de préciser que l'allongement de la durée de prescription ne concerne que la forme gélule (et pas la forme sirop). Les cas issus du réseau des CEIP feront l'objet d'un rapport spécifique des CEIP, comme c'est le cas actuellement. Néanmoins, pour le focus concernant l'usage récréatif du rapport des CAPTV, un CEIP sera en appui du CAPTV rapporteur pour ce qui est de l'expertise en addictologie.

A noter que cette saisine inclut :

- un rapport rétrospectif concernant la période précédant la modification de la durée de prescription de la forme gélule, dont la 1° version pourra être fournie en juillet 2015 ;
- un rapport rétrospectif concernant la période postérieure à la modification de la durée de prescription de la forme gélule, qui portera sur une durée de 2 ans, avec un point d'étape portant sur la 1° année post-modification.

Le projet de saisine a été modifié dans ce sens, envoyé le 30 janvier aux membres du GT et est à commenter avant le 5 février.

2) Calendrier prévisionnel :

- 5 février : présentation du projet de saisine pour discussion à la cellule opérationnelle ;
- 2 juillet : 1^o discussions au GT TV ;
- ~15 juillet : circuit de validation CCTV ;
- Mi-Septembre : document validé par le CCTV.