

CT012013073
14/11/2013
Direction de la Surveillance
Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance
Dr Evelyne Falip

Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012013073

Séance du 14 octobre 2013 de 09h30 à 17h00 en salle 1 & 2

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Michel ANDREJAK	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Valérie GRAS CHAMPEL	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascale LAINE-CESSAC	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laurence LAGARCE	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Siamak DAVANI	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mélanie MOLTENIS	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Françoise HARAMBURU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ghada MIREMONT SALAME	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Christian RICHE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dominique CARLHANT KOWALSKI	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Antoine COQUEREL	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sophie FEDRIZZI	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Alain ESCHALIER	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie ZENUT	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Christine FOURNIER-CHOMA	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Catherine SGRO	Membre/Suppléante du président	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aurélie GRANDVUILLEMIN	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Michel MALLARET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jacques CARON	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sophie GAUTIER	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie-Laure LAROCHE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Louis MERLE	Suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Damien SEMELY	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thierry VIAL	Membre/Président	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aurore GOURAUD	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie-Josèphe JEAN-PASTOR	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dominique HILLAIRE-BUYS	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Véronique PINZANI	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie-Andrée THOMPSON	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pierre GILLET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nadine PETITPAIN	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Lucie JAVOT	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascale JOLLIET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Gwenaëlle VEYRAC	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Milou-Daniel DRICI	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bernadette BALDIN	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sylvie FAVRELIERE	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Thierry TRENQUE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eric BELLISSANT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Elisabeth POLARD-RIOU	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie GUILLEMANT-MASSY	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patrick MISMETTI	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Claire GUY	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Geneviève MOUNIER	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Martine TEBACHER-ALT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Silviana LATES	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Jean-Louis MONTASTRUC	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Delphine ABADIE	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hervé LE LOUET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Laure THOMAS	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Agnès LILLO LE LOUET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christine LE BELLER	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Paul PUECH	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pirayeh DUFOUR-LAMARTINIE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Mélanie HOUOT	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sixtine GINISTY	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Maritza MARKARIAN	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Dominique WAROT	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Delphine CALLOT	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Michel BIOUR	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Joëlle MICHOT	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Françoise BAVOUX	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laurence MOACHON	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caroline PECRIAUX	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Louis KOECK	Expert invité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
Evelyne FALIP	Directrice/Vice-présidente	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patrick MAISON	Directeur Adjoint	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Isabelle ROBINE	Chargée de mission au PRAC	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie-Laure VEYRIES	Référent Information scientifique	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance			
Florence CARDONA-GIORDANO	Chef de Pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christelle DESITTER	Coordonnateur des réseaux de vigilance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dorothee DURAND	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie GRENE-LEROUGE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Myriam MALOTAUX	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cyndie PICOT	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Emilie VITTAZ	Coordonnateur des réseaux de vigilance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle Plateforme de réception et d'orientation des signaux			
Mehdi BENKEBIL	Chef de Pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Pascal AURICHE	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Irène BIDAULT	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Carole FOSSET-MARTINETTI	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Annabelle LECOMPTE-PAGE	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sylvie LEREBOURS	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Véronique PIZZOGLIO	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Camille SCHURTZ	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION DE LA STRATEGIE			
Pôle Epidémiologie des produits de santé			
Mahmoud ZUREIK	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Jean-Claude GHISLAIN	Directeur Adjoint	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Kim BOUILLON	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Cédric COLLIN	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Magali LEMAITRE	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sara MIRANDA	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Fanny RAGUIDEAU	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Christel SAUSSIER	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Aurore TRICOTEL	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Cécile FRANCOIS	Interne	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, NEPHROLOGIE			
Pierre DEMOLIS	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Alexandre MOREAU	Directeur Adjoint	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Produits en Hématologie, Immunologie, Néphrologie			
Marc MARTIN	Chef d'équipe Produits	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Emilie BRETON	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Céline CHARTIER	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Véronique TONNAY	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Produits en Oncologie, Radiopharmaceutique			
Vincent GAZIN	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Philippe FARFOUR	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nicolas VASSEUR	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Liora BRUNEL	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE			
Joseph EMMERICH	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Produits Cardiovasculaire, Thrombose, Métabolisme			
Lofti BOUDALI	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Mouna ABANE	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Françoise GOEBEL	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Solène VILLANOVA	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Produits en Endocrinologie, Gynécologie, Urologie			
Isabelle YOLDJIAN	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Luis MENDOZA	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Béatrice POROKHOV	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Martin TRIBOUT	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS			
Florent PERIN-DUREAU	Directeur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie RICHARD	Directrice Adjointe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie			
Catherine DEGUINES	Chef d'équipe Produits	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laura ANDREOLI	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Carine CONDY	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Claire FERARD	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mélanie LEPLAY	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie PAREL	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Produits Antalgie, Rhumatologie, Pneumologie, ORL, Stomatologie et Ophtalmologie			
Sylvain GUEHO	Chef d'équipe Produits	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arnaud BATZ	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Benjamin BURRUS	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Angélique GANI	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Caroline PESQUIDOUS	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Produits Stupéfiants et Psychotropes			
Marie-Anne COURNE	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Aldine FABREGUETTES	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Emilie MONZON	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Charlotte PION	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DIRECTION DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES			
Pascale MAISONNEUVE	Directrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Alban DHANANI	Directeur Adjoint	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Produits en Maladies Infectieuses			
Nathalie MORGENSZTEJN	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Ingrid CHAU	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Sophie CHOULIKA	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Aurélié VITORES	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Produits en Dermatologie, hépato-gastroentérologie et Maladies métaboliques rares			
Nathalie DUMARCET	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Elodie SOLE	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Violaine VERMILLARD	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION DES THERAPIES INNOVANTES, DES PRODUITS ISSUS DU CORPS HUMAIN ET DES VACCINS			
Nicolas FERRY	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Dominique LABBE	Directrice Adjointe	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Vaccins, Médicaments dérivés du sang			
Isabelle SAINTE-MARIE	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sara FRANCO	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Alexis JACQUET	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Gestion des conflits d'intérêt

Monsieur DRICI n'a pas participé à la présentation et aux délibérations concernant le point sur les risques d'HTAP sous interférons : Intron[®], Roféron[®], Viraféronpeg[®], Pégasys[®], Betaféron[®], Extavia[®], Avonex[®], Rebif[®] en raison de l'existence d'un lien de type 2.

Aucune autre situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée au cours de la séance du Comité technique de Pharmacovigilance du 14 octobre 2013.

Points	Sujets abordés	Action :	Avis EU nécessaire avant publication
1.	Introduction		
	Adoption du compte-rendu du 10 septembre 2013 CT012013063	Pour adoption	
2.	Dossiers Produits – Substances		
2.1	Point sur les risques d'HTAP sous interférons : Introna®, Roféron®, Viraféronpeg®, Pégasys®, Betaféron®, Extavia®, Avonex®, Rebif®	Pour avis	
2.2	Suivi national de pharmacovigilance des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine chez l'enfant et l'adolescent de fluoxétine (Prozac® et génériques), sertraline (Zoloft® et génériques), de fluvoxamine (Floxyfral® et génériques)	Pour avis	
2.3	Point dans le cadre de l'enquête officielle de pharmacovigilance des spécialités à base de colchicine (Colchicine Opocalcium®, Colchimax®)	Pour avis	
3.	Dossiers thématiques		
3.1	Carnet de vaccination électronique	Pour information	
4.	Tour de Table		
4.1	Questions diverses : -Point sur Valdoxan® et hépatotoxicité dans le cadre de son suivi national de pharmacovigilance -Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) de la spécialité Roactemra®	Pour avis Pour information	Non

Nom du dossier	Point sur les risques d'HTAP sous interférons : Intron[®], Roféron[®], Viraféronpeg[®], Pégasys[®], Betaféron[®], Extavia[®], Avonex[®], Rebif[®]			
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants Direction des médicaments anti-infectieux, en hépatogastrologie, en dermatologie, et des maladies métaboliques rares Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie, néphrologie			
CRPV en charge du dossier	CRPV Henri Mondor			
Références documentaires				
Présentation et rapport d'expertise du CRPV				
Présentation du point sur les risques d'HTAP sous interférons : Intron[®], Roféron[®], Viraféronpeg[®], Pégasys[®], Betaféron[®], Extavia[®], Avonex[®], Rebif[®]				
<u>Introduction</u>				
Lors du Comité technique du 4 décembre 2012, le CRPV de l'HEGP a présenté un cas marquant d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez un patient traité par ViraféronPeg (peginterféron alfa 2b). Il s'agissait du troisième cas marquant d'HTAP déclaré à ce CRPV par des services différents. Le CTPV a décidé la réalisation d'un point sur le risque d'HTAP sous interféron. Les spécialités concernées par ce point (IFN alfa et bêta) sont présentées dans le tableau ci-dessous.				
	Roféron-A[®]	IntronA[®]	Pegasys[®]	ViraferonPeg[®]
DCI	Interféron alfa 2a	Interféron alfa 2b	peginterféron alfa 2a	peginterféron alfa 2b
Titulaire AMM	Roche	MSD	Roche	MSD
Procédure	Reconnaissance Mutuelle	Centralisée	Centralisée	Centralisée
Rapporteur	Pays-Bas	France	Suède	Suède
	Bétaféron[®]	Extavia[®]	Avonex[®]	Rebif[®]
DCI	Interféron bêta 1b	Interféron bêta 1b	Interféron bêta 1a	Interféron bêta 1a
Titulaire AMM	Bayer	Novartis	Biogen Idec Limited	Merck Serono Europe Limited
Procédure	Centralisée	Centralisée	Centralisée	Centralisée
Rapporteur	Allemagne	Royaume-Uni	Espagne	Suède
En février 2013, 30 observations d'HTAP chez des patients traités par IFN alfa ou bêta ont été notifiées au CRPV Henri Mondor. Ces cas ont été détectés dans le cadre d'une étude rétrospective réalisée auprès de patients suivis dans un service spécialisé. Cette étude a consisté à les interroger pour reconstituer leur « historique médicamenteux ». Il s'agit donc de données déclaratives du patient. Le point est alors confié au CRPV Henri Mondor, le CRPV de Paris HEGP étant relecteur.				
<u>Conclusions du Comité technique de Pharmacovigilance</u>				
Le CTPV est favorable à l'ajout d'une mention dans les rubriques 4.4 et 4.8 des Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) des IFN alfa et bêta (standards et pégylés) visant à alerter les prescripteurs sur le risque d'HTAP sous interféron chez les patients présentant des facteurs de risque.				

Nom du dossier	Suivi national de pharmacovigilance des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine chez l'enfant et l'adolescent de fluoxétine (Prozac® et génériques), sertraline (Zoloft® et génériques), de fluvoxamine (Floxyfral® et génériques)	
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>	
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants	
CRPV en charge du dossier	CRPV de Bordeaux	
	Critères de passage	
	Analyse des données de sécurité	
	<i>Retour du réseau de pharmacovigilance</i>	
Références documentaires		
Présentation et rapport d'expertise du CRPV		
Présentation du suivi national de pharmacovigilance des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine indiqués chez l'enfant et l'adolescent : fluoxétine (Prozac® et génériques), sertraline (Zoloft® et génériques), fluvoxamine (Floxyfral® et génériques)		
Nom commercial	Prozac® et 19 génériques commercialisés en France en 2013	
DCI	Fluoxétine	
Forme pharmaceutique	Gélule 20 mg Comprimé dispersible sécable 20 mg Solution buvable 20 mg / 5 ml	
Classe pharmacologique	N06AB03 Antidépresseurs/inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	
Procédure d'enregistrement	Européenne : Reconnaissance mutuelle (France rapporteur)	
Date d'AMM	01/04/1988	
Date de commercialisation	19/08/1989	
Titulaire de l'AMM	Lilly	
Indication en pédiatrie (depuis août 2006)	Episode dépressif majeur (c'est-à-dire caractérisé) modéré à sévère, chez l'enfant âgé de 8 ans et plus et l'adolescent, en cas de non réponse à l'issue de 4 à 6 séances de prise en charge psychothérapeutique. Le traitement antidépresseur ne devrait être proposé pour un enfant ou un adolescent souffrant de dépression modérée à sévère qu'en association à une prise en charge psychothérapeutique concomitante.	
Nom commercial	Floxyfral® et 5 génériques commercialisés en France en 2013	
DCI	Fluvoxamine	
Forme pharmaceutique	Comprimé pelliculé sécable 50 mg Comprimé pelliculé sécable 100 mg	
Classe pharmacologique	N06AB08 Antidépresseurs/inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	
Procédure d'enregistrement	Européenne : Reconnaissance mutuelle (Royaume-Uni rapporteur)	
Date d'AMM	02/05/1984	
Date de commercialisation	19/07/1986	
Titulaire de l'AMM	ABBOTT PRODUCTS SAS	
Indication en pédiatrie (depuis octobre 2002)	Troubles obsessionnels compulsifs (TOC) chez l'enfant de plus de 8 ans et l'adolescent	

Nom commercial	Zoloft® et 17 génériques commercialisés en France en 2013
DCI	Sertraline
Forme pharmaceutique	Gélule 25 mg Gélule 50 mg
Classe pharmacologique	N06AB05 Antidépresseurs/inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
Procédure d'enregistrement	Pour la forme comprimée : Européenne : Reconnaissance mutuelle (Pays-Bas rapporteur) Pour la forme gélule : Procédure nationale
Date d'AMM	16/01/1996
Date de commercialisation	19/01/1997
Titulaire de l'AMM	Pfizer
Indication en pédiatrie (depuis février 2001)	Troubles obsessionnels compulsifs (TOC) chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans

1-Introduction

Parmi les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), trois ont actuellement une AMM en France chez l'enfant et l'adolescent (cf. tableaux ci-dessus) : la fluoxétine (Prozac® et génériques), la fluvoxamine (Floxyfral® et génériques) et la sertraline (Zoloft® et génériques).

Ces trois ISRS figurent sur la liste des médicaments sous surveillance renforcée en raison du risque d'impact sur la croissance et la maturation sexuelle. Dès 2003, des recommandations ont été émises par l'Afssaps déconseillant l'utilisation de certains antidépresseurs dans le traitement de la dépression chez l'enfant et l'adolescent, après la mise en évidence d'une augmentation du risque de comportement suicidaire (idées suicidaires, tentatives de suicide) et/ou hostile (agressivité, comportement d'opposition, colère) avec les antidépresseurs ISRS et apparentés par rapport au groupe placebo dans des études cliniques chez l'enfant et l'adolescent. Suite à un arbitrage européen finalisé en avril 2005 et ayant confirmé ce risque, des recommandations nationales supplémentaires avaient été mises en œuvre.

En février 2006, l'Afssaps a diffusé une mise au point dont l'objectif était de définir le bon usage des antidépresseurs au cours de la dépression chez l'enfant et l'adolescent dans les situations particulières où, après une évaluation clinique du rapport bénéfice/risque, le recours à ces médicaments peut être justifié. En août 2006, la fluoxétine (Prozac®) a obtenu une AMM européenne dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs, d'intensité modérée à sévère, en association à une prise en charge psychothérapeutique, chez les enfants de 8 ans ou plus, n'ayant pas répondu à 4 à 6 séances de psychothérapie seule.

De nouvelles données expérimentales, évaluées dans le cadre de cette extension d'indication, ont mis en évidence des effets délétères de la fluoxétine sur la croissance et la maturation sexuelle chez le rat juvénile (données détaillées dans la rubrique 5.3 - Sécurité pré-clinique - du résumé des caractéristiques du produit (RCP)). Depuis décembre 2007, les rubriques 4.4 - Mises en garde et précautions d'emploi - et 4.8 - Effets indésirables - précisent qu'un ralentissement de la courbe de croissance et de la courbe de poids a été observé chez les enfants et les adolescents traités par fluoxétine au cours d'une étude clinique de 19 semaines (en moyenne : -1,1 cm (p=0,004) et -1,1 kg (p=0,008) versus le groupe placebo). Des cas isolés de retard de croissance ou suggérant des retards de maturation sexuelle ou de dysfonction sexuelle ont également été rapportés. Un plan de gestion des risques européen a été dès lors mis en place, comprenant la poursuite des études toxicologiques (rat juvénile), dont les résultats ont confirmé une toxicité testiculaire directe, et une sous-étude portant sur la maturation sexuelle. Cette dernière étude clinique prospective américaine (étude TADS Jr.) a été abandonnée en raison d'absence de financement.

En France, l'Afssaps a diffusé en février 2008 une actualisation de la mise au point sur les antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent, avec en particulier des recommandations de prescription et de suivi¹. Un plan de gestion des risques national a été mis en place, comprenant un suivi national renforcé de pharmacovigilance, sous la responsabilité du CRPV de Bordeaux depuis février 2008, et une étude de cohorte rétrospective qui a débuté en juin 2010, financée par l'Afssaps et menée par des services de groupes hospitaliers parisiens, dont l'objectif principal était d'évaluer chez des garçons pré-pubères exposés aux ISRS, le développement pubertaire, la maturation sexuelle et la fonction gonadique.

Un premier bilan du suivi de la fluoxétine a été présenté au comité technique du 02 février 2008, puis à la commission nationale de Pharmacovigilance du 24 mars 2009. Celle-ci s'était prononcée à l'unanimité en faveur du maintien du suivi national avec une extension du suivi à la fluvoxamine et à la sertraline. Un premier bilan du suivi national de ces trois ISRS a été présenté au comité technique du 10 janvier 2012 : aucun cas de trouble de la croissance ou de la maturation sexuelle n'avait été notifié en France. Le comité technique de pharmacovigilance s'était prononcé en faveur d'un arrêt du ce suivi, sous réserve de la mise à disposition et de la présentation en comité technique de pharmacovigilance des résultats de l'étude de cohorte rétrospective, menée en France, qui devait se terminer fin 2012.

Ce rapport présente les données cumulatives sur les effets indésirables de ces trois ISRS sur la croissance et la maturation sexuelle chez l'enfant et l'adolescent, enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance ou transmis par les laboratoires.

2-Méthode

Le CRPV de Bordeaux a analysé :

- les données de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) interrogée le 27/8/2013 sur les critères suivants:

- sujets âgés de moins de 18 ans (âge = 0 ans à 17 ans)
- médicament : suspect / interaction / concomitant
- substance : fluoxétine base / fluoxétine (chlorhydrate de) / fluvoxamine (maleate de) / sertraline base / sertraline (chlorhydrate de)
- pas de limite de temps
- exclusion des cas d'exposition *in utero* et des cas laboratoires enregistrés dans la BNPV.

- les données des laboratoires :

- o Réception des données rétrospectives pour les effets indésirables notifiés chez des sujets de moins de 18 ans, puis des données trimestrielles à partir de janvier 2008, puis semestrielles à partir de 2009 (analyse des données jusqu'au 30 juin 2013 pour les princeps de fluoxétine et sertraline et jusqu'au 30 avril 2013 pour fluvoxamine). Analyse complémentaire des données fournies par la plupart des laboratoires commercialisant les génériques des ces trois ISRS.
- o Exclusion : âge \geq 18 ans, âge inconnu, exposition *in utero*, cas non médicalement confirmés, doublons (identification à partir de la source des cas : cas issus de la littérature ou cas transmis par une autorité de santé ou par un autre laboratoire).
- o Analyse des cas français et internationaux des laboratoires à la recherche des cas évoquant un retard de croissance ou de la maturation sexuelle.

- les données d'exposition : estimées à partir de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) pour la période allant de 2005 à 2010.

- les données de la littérature :

- o Interrogation de PubMed le 27/08/2013
- o Consultation des articles ou résumés des références citées par les laboratoires dans le cadre de leur veille bibliographique
- o Sélection des articles correspondant à des cas, séries de cas ou études sur les effets indésirables sur la croissance ou de la maturation sexuelle chez l'enfant ou l'adolescent.

¹ http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ed7152def72a8978b38d4c32fc49b6e9.pdf

3-Résultats

En France, le nombre de notifications dans la BNPV est respectivement de 39, 24 et 79 pour la fluoxétine, la fluvoxamine et la sertraline. Aucun effet indésirable sur la croissance ou la maturité sexuelle n'a été retrouvé. Parmi les données des laboratoires, un cas succinct de retard de croissance a été signalé avec la sertraline. Les données d'exposition estimées à partir de l'EGB mettent en évidence une diminution du nombre de patients de moins de 18 ans exposés à l'un de ces trois ISRS entre 2005 et 2009, avec une stabilisation en 2010. Le nombre de patients de moins de 18 ans exposés à la fluvoxamine pendant cette période était très faible. Ce nombre était en baisse entre 2005 et 2010 pour la fluoxétine. Il était en baisse jusqu'en 2009 avec une remontée en 2010 pour la sertraline.

Au plan international, quelques cas de retard de croissance ou de puberté ont été signalés pour chacun des trois ISRS. L'étude SPRITES (Sertraline Pediatric Registry for The Evaluation of Safety) réalisée chez des enfants et adolescents traités par sertraline inclut l'évaluation de la croissance parmi ses objectifs. Elle a débuté en 2012 aux Etats-Unis avec une fin d'étude prévue pour septembre 2017, mais le recrutement est en retard par rapport aux prévisions.

Au niveau européen, un signal concernant un risque de retard de croissance avec la sertraline a été émis par le Danemark en mars 2013 après la notification de 3 cas de retard de croissance chez des enfants traités par sertraline. Une revue cumulative des effets de la sertraline sur la croissance a été demandée au laboratoire incluant les données des essais cliniques, les résultats préliminaires de l'étude SPRITES, les données de la littérature et une discussion sur le mécanisme. Cette revue cumulative sera évaluée dans le cadre de l'évaluation du prochain PSUR qui doit être remis aux autorités en juin 2014.

Par ailleurs, l'étude de cohorte rétrospective initialement prévue en France et visant à évaluer, chez des garçons exposés aux ISRS avant la puberté, le développement pubertaire, la maturation sexuelle et la fonction gonadique, ne sera pas réalisée. L'étude a été arrêtée fin 2012 en raison de difficultés d'inclusion : 7 patients sur les 100 prévus avaient été inclus lors du bilan de mars 2012.

4-Conclusion du rapporteur

Bien que ce suivi national de pharmacovigilance apporte quelques éléments nouveaux tel que le cas signalé en France pour la sertraline, la poursuite du suivi national ne pourra apporter de réponse probante à la question du retentissement éventuel du traitement par ISRS sur la croissance et la maturité sexuelle.

Les propositions du CRPV sont :

- Arrêt du suivi national des ISRS chez l'enfant et l'adolescent
- Attente du résultat de l'évaluation européenne pour la sertraline par le PRAC
- Suivi annuel des prescriptions des ISRS chez l'enfant et l'adolescent en France
- Information des prescripteurs après l'évaluation du PRAC.

5-Discussion et conclusion du Comité technique de pharmacovigilance

Toutes les propositions du rapporteur ont été approuvées par le comité technique. Le suivi national de pharmacovigilance de la fluoxétine, de la fluvoxamine et de la sertraline chez l'enfant et l'adolescent est donc arrêté. Une information aux prescripteurs pourra être faite selon les résultats de l'évaluation européenne du signal émis par le Danemark concernant un risque de ralentissement de la croissance chez les enfants et adolescents traités par sertraline. Au niveau national, une actualisation des données de l'EGB pour les prescriptions des ISRS chez l'enfant et l'adolescent en France sera effectuée.

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

Nom du dossier	Point dans le cadre de l'enquête officielle de pharmacovigilance des spécialités à base de colchicine (Colchicine Opocalcium[®], Colchimax[®])	
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits - Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dossiers Produits - Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>	
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants	
CRPV en charge du dossier	CRPV de Saint-Etienne	
Critères de passage		
	Analyse des données de sécurité	
	<i>Retour du réseau de pharmacovigilance</i>	
Références documentaires		
Présentation et rapport d'expertise du CRPV		
Présentation du point dans le cadre de l'enquête officielle de pharmacovigilance des spécialités à base de colchicine (Colchicine Opocalcium[®], Colchimax[®])		
<u>1- Introduction</u>		
Noms commerciaux	COLCHICINE OPOCALCIUM [®] COLCHIMAX [®]	
DCI	Colchicine et colchicine/méthylsulfate de tiémonium/poudre d'opium	
Forme pharmaceutique	comprimé pelliculé dosé à 1 mg	
Classe pharmacologique	anti-inflammatoire antigoutteux	
Procédure d'enregistrement	nationale	
Date d'AMM	1947 et 1965	
Date de commercialisation	Avant 1910 et 1967	
Titulaire de l'AMM	Laboratoires MAYOLY SPINDLER	
SMR	<ul style="list-style-type: none"> - Important dans le traitement de l'accès aigu de goutte et dans la prophylaxie des accès aigus de goutte chez le goutteux chronique notamment lors de l'instauration du traitement hypouricémiant. - Important dans le traitement de l'accès aigu de chondrocalcinose et de rhumatisme à hydroxyapatite. - Important dans le traitement de la maladie périodique. - Important dans le traitement de la maladie de Behçet. 	
<p>A la suite de la présentation de deux cas de décès lors du tour de table des cas marquants du Comité Technique de Pharmacovigilance du 16/04/2013, un point sur les cas de diarrhées faisant suite ou non à un surdosage et l'impact de la présence de ralentisseurs du transit dans la spécialité Colchimax[®] pouvant théoriquement masquer les diarrhées, qui peuvent être un des premiers signes d'un surdosage, a été demandé au CRPV de Saint-Etienne, ainsi qu'un point sur le risque d'interaction médicamenteuse avec la colchicine.</p>		
<u>2- Méthode</u>		
<p>L'interrogation de la Base Nationale Pharmacovigilance (BNPV), sur la période du 01/01/2012 au 31/05/2013, a permis d'analyser 218 dossiers codés avec la colchicine (DCI) afin d'identifier les cas de diarrhées.</p> <p>Sur la même période les cas d'interactions médicamenteuses et de décès ont été revus.</p>		

3- Résultats

Diarrhées

Sur les 213 dossiers retenus (exclusion de 5 dossiers : cas de doublons ou sans responsabilité de la colchicine) et analysés, 88 (41,3%) concernaient des diarrhées :

	Nombre de cas	Nombre de cas « Graves »	Décès
Colchimax® (CX)	55 (62,1%)	41 (74,6% des cas)	4
Colchicine Opocalcium® (CO)	21 (21,4%)	12 (57% des cas)	1
Colchicine DCI	12 (13,8%)	9 (75% des cas)	1

Cette répartition selon les spécialités est proche de celle observée pour les chiffres de ventes (environ 66 % pour CO et 33 % pour CX).

Délai d'apparition :

54% des diarrhées (cas graves) et 78,7% des diarrhées (cas non graves) surviennent dans des délais inférieurs à 5 jours avec le CX et 27% des diarrhées (cas graves) surviennent dans un délai entre 8 jours et 1 mois.

Délai d'apparition des diarrhées après 1 ^{er} jour de traitement (J)	Nombre de cas (toutes spécialités)
J + 1	9
J + 2	5
J + 3	3
J + 4	8
4 < J < 7	4
8 < J < 14	8
15 < J < 30	7
J > 31 j	18

Délai d'arrêt du traitement par colchicine (toutes spécialités confondues) après apparition des diarrhées (cas graves) :

Jour d'arrêt par rapport au début des diarrhées	Nombre de cas (toutes spécialités)
Jour même	23
Au-delà	39

En complément du délai d'arrêt de la colchicine qui est supérieur à 1 jour dans 39 cas, il apparaît que dans certains cas des co-prescriptions d'anti-diarrhéiques sont identifiées (dont le cas rapporté lors du tour de table d'avril).

Une étude² réalisée au CHU de Grenoble « Modalités de prescriptions et d'utilisation de la colchicine en pratique courante et facteurs de risque d'intoxication » indique une co-prescription d'anti-diarrhéiques avec la Colchicine Opocalcium® chez 26% des patients, seule spécialité de colchicine inscrite au livret thérapeutique de ce CHU.

Interactions médicamenteuses (IAM)

Vingt-cinq cas d'IAM ont été codés, avec ou sans diarrhée :

Associations	CX	CO	Colchicine
<u>Contre indiquées :</u>			
Macrolides	1(décès)	1 (décès)	
Pristinamycine	2	1	
<u>Déconseillées :</u>			
Ciclosporine	4		
Vérapamil			
Inhib de Protéases			
Télaprévir			

Inhib. CYP3A4	1 (amiodarone)		
<u>Précautions d'emploi :</u>			
AVK	5	3	4 (1 décès)
Statines	5		
Fibrates			1 (non codé IAM)

Six cas d'interaction contre indiquée sont notés sur 88 cas de diarrhées.

La question d'une interaction entre la colchicine et la metformine avait été soulevée lors d'un précédent comité technique. Le CRPV de Saint-Etienne a analysé les cas de la BNPV où une co-prescription de metformine et de colchicine était rapportée. Quatre dossiers mettent en évidence la survenue d'une acidose lactique survenant après des diarrhées imputables à la colchicine et des insuffisances rénales aiguës fonctionnelles induites par la colchicine (patient âgé ou avec vérapamil ou posologie élevée de colchicine). Dans les 4 cas, la metformine était associée à un IEC, un sartan, un diurétique ou un AINS.

Cas de décès

Parmi les 18 cas de décès rapportés sur la période considérée 14 ont été retenus, l'âge élevé et la présence d'une insuffisance rénale chronique sont les facteurs de risques les plus fréquemment retrouvés. De nombreux mésusages et des délais d'arrêt de la colchicine trop longs sont également décrits.

4- Discussion et conclusions du CRPV rapporteur

Les diarrhées sont un signe d'imprégnation de la colchicine. D'après l'analyse des résultats, l'apparition de diarrhées n'est pas systématiquement associée à un signe de toxicité, d'autant que les dosages plasmatiques ne sont pas corrélés à l'imprégnation en colchicine ; les effets de la colchicine étant corrélés aux concentrations du compartiment intra-cellulaire³.

Les cas rapportés avec le Colchimax montrent que les diarrhées surviennent majoritairement dans les 4 premiers jours de traitement (62,5% des cas). Pour la CO, au vu du faible nombre de cas, il paraît difficile de conclure.

Il est rappelé que les résultats présentés par le centre antipoison (CAP) de Lyon à la commission nationale de pharmacovigilance de mars 2012 montraient des intoxications plus graves avec la CO, pouvant laisser supposer que l'effet anti diarrhéique du CX minimiserait la gravité des insuffisances rénales aiguës.

Sur la base de l'analyse des cas lors de ce point et des résultats du CAP de Lyon, le CRPV rapporteur conclut que non seulement les anti-diarrhéiques présents dans la spécialité Colchimax® ne masquent pas les diarrhées dues à la colchicine, mais également que les surdosages en Colchimax®, bien que plus nombreux qu'avec la Colchicine Opocalcium®, semblent moins graves.

A propos des diarrhées, il apparaît que les patients ne lisent pas la notice ou qu'il y a un défaut de compréhension de la notice et/ou de la prescription. Le CRPV souligne le manque de clarté de la notice pour sensibiliser les patients aux diarrhées et sur la conduite à adopter le cas échéant.

Les médecins continuent à prescrire des macrolides et la pristinamycine avec la colchicine, ce qui constitue pourtant une association contre-indiquée, et sont encore attachés au schéma posologique classique de la crise de goutte (3 mg à J1, 2 mg à J2 et J3, puis 1 mg), sans tenir compte de l'âge ni d'une éventuelle insuffisance rénale. Il est rappelé qu'il n'y a pas de consensus officiel sur les doses à utiliser lors du traitement de la crise de goutte. Cependant ce schéma posologique a été remis en cause (étude américaine lors de la demande d'AMM de la spécialité Colcrys dosée à 0.6mg de colchicine) et le RCP actuel préconise dorénavant des posologies plus faibles lors du traitement d'attaque de la crise de goutte.

Il est rappelé qu'en médecine interne, et en raison de la nécessité d'un traitement prolongé dans la maladie périodique, la maladie de Behçet, ou les aphtes buccaux, le Colchimax® est prescrit de préférence.

En conclusion, si le CRPV rapporteur ne remet pas en cause l'intérêt majeur de la colchicine, il souligne que la marge thérapeutique très étroite de ce médicament ainsi que les mésusages exposent les patients à des accidents potentiellement très graves, avec notamment 14 décès notifiés sur une période de 17 mois pour lesquels la colchicine est suspectée.

Le CRPV rapporteur demande :

1. une révision de la notice patient, expliquant qu'en cas de diarrhées, une adaptation de la posologie doit être faite et recommandant un arrêt du traitement et une consultation médicale.
2. un conditionnement de 15 cp/boîte si les comprimés sont à 1mg sécables et de 30 comprimés/boîte pour des comprimés dosés à 0,5mg de colchicine. Ce conditionnement semble pertinent car il s'adapte au traitement de la crise de goutte, et ne remet pas en question la délivrance mensuelle de 2 boîtes pour le traitement de la maladie de Behçet ou de la maladie périodique. La délivrance d'1 boîte de 15 comprimés pour une crise de goutte, ne permet pas au patient, en principe, de garder un reliquat qui lui permettrait de s'automédiquer lors d'une nouvelle crise.
3. **une information urgente et efficace des prescripteurs**, sans attendre la commercialisation des comprimés de Colchicine Opocalcium dosés à 0,5mg, et qui pourrait prendre une ou plusieurs des formes suivantes :
 - Lettre aux prescripteurs
 - Bulletin « édition spéciale » de l'ANSM et des CRPV
 - Journal de l'ordre des médecins et de l'ordre des pharmaciens.

Un rappel sur l'état d'avancement des demandes faites dans le cadre de l'enquête officielle ouverte en février 2011 sur les surdosages en colchicine (volontaires ou accidentel) et présentée à la CNPV de mars 2012 par le CRPV de St Etienne et le CAP de Lyon, a également été fait. A la suite de cette enquête, il avait en effet été voté :

1. l'étude des modalités de réduction du nombre de comprimés par conditionnement en fonction des indications et l'opportunité de développer une forme à 0,5 mg
→ dans un premier temps, en mai 2012, la sécabilité du comprimé de Colchimax[®] a été octroyée, permettant une adaptation posologique en cas de facteur de risque de surdosage ou de signes d'intolérance au traitement. La sécabilité sur le comprimé de Colchicine Opocalcium[®] n'a pu être octroyée qu'en septembre 2013 pour des raisons de galénique. Les libellés de la rubrique « posologie » des deux spécialités ont été modifiés afin de mentionner les recommandations de diminution de dose à 0,5 mg. En outre, le développement de comprimés de Colchicine Opocalcium[®] et de Colchimax[®] à 0,5 mg sera demandé au laboratoire par l'ANSM de même que la possibilité de diminution du nombre de comprimés par conditionnements.
2. la suppression dans le RCP, en rubrique surdosage, des mentions « dose constamment mortelle au-delà de 40 mg » et « dose toxique aux environs de 10 mg »
→ cette mention a été supprimée des RCP en décembre 2012, en même temps qu'a été faite la mise à jour de la rubrique Interaction.
3. une information auprès des pharmaciens et des prescripteurs sur la mise à jour de la rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration » et une action spécifique auprès des pharmaciens en proposant une alerte sur les logiciels de délivrance (posologie et interactions médicamenteuses)
→ information retardée du fait de la mise à disposition tardive des comprimés sécables pour Colchicine Opocalcium[®] (afin de ne pas créer d'incohérence entre une recommandation de traiter des patients à 0,5 mg et des comprimés alors non sécables).
4. l'évaluation de l'impact des nouvelles modalités de prescription par un nouveau bilan 2 ans après la mise en place de ces mesures
→ évaluation reportée du fait de l'absence de communication.

5- Données d'utilisation de la colchicine en France

Ces données ont été présentées par l'ANSM : en 2012 les ventes de Colchimax[®] représentaient 66% et Colchicine Opocalcium[®] 33 % des ventes de colchicine.

Les caractéristiques des utilisateurs (âge, sexe) et les caractéristiques des traitements (durée d'utilisation, nombre de délivrance par an) entre Colchimax[®] et Colchicine Opocalcium[®] sont très

proches.

Les co-prescriptions avec certains antidiarrhéiques (Iopéramide, diosmectite et racécadotril.) ont été recherchées dans les données de l'EGB. Il apparaît que la plupart des délivrances d'antidiarrhéique remboursés surviennent le jour de la délivrance de colchicine et peu de délivrance sont faites dans les 15 jours qui suivent la délivrance de colchicine. Les données de co-prescription d'antidiarrhéiques remboursés, proche de 5%, ne diffèrent pas statistiquement entre Colchimax® et Colchicine Opocalcium®.

6- Données européennes d'utilisation et de sécurité de la colchicine

L'ANSM a présenté les résultats de l'interrogation des états membres (EM) de l'Union Européenne (sous la forme d'une Non Urgent Information) sur la colchicine

Sur les 19 EM ayant répondu, 11 ont une AMM de colchicine. Les dosages (0,37 à 1 mg) et les posologies utilisées sont très hétérogènes au sein des EM.

Une association fixe avec la colchicine n'existe qu'en Espagne et en France. En Espagne la spécialité Colchimax® est de composition différente (colchicine 0,5 mg + dicycloverine 0,5 mg).

Le Royaume-Uni (2009), l'Espagne (2010) et l'Italie (2011) ont communiqué sur des problèmes de sécurité.

Des cas de décès pouvant être liés à la prise de colchicine ont également été décrits dans certains des états membres ayant répondu.

La place de la colchicine dans la crise aigue de goutte varie en fonction des EM : la première ligne de traitement est représentée par les AINS et/ou la colchicine en traitement précoce, et/ou parfois les corticoïdes.

7- Discussion et conclusion du comité technique

- La question de l'arrêt de la commercialisation du Colchimax®, a été soulevée car, pour certains, sa composition n'est pas adaptée à la thérapeutique actuelle. Selon un raisonnement pharmacologique, l'association avec l'opium serait à remettre en question.
 - Dans le cadre de ce point, il a été décidé par le comité technique de ne pas discuter du Colchimax® spécifiquement mais de la colchicine en général.
- La discussion a surtout porté sur la nécessité de communiquer efficacement sur les risques liés au mésusage de la colchicine afin d'informer les professionnels de santé des risques liés à ces pratiques et à la méconnaissance de ce médicament. La colchicine serait actuellement banalisée et trop prescrite. L'enseignement pharmacologique est inadapté pour informer les nouvelles générations de professionnels de santé aux risques liés à la prescription et à la délivrance de la colchicine.
- La posologie maximale de la dose de charge a été discutée. Cette question de dose maximale le premier jour (3 mg ou 2 mg ?) devrait être rediscutée avec des rhumatologues, gériatres, internistes et cardiologues, afin d'évaluer leur pratique médicale et rester ainsi en phase avec les pratiques actuelles.
- La formulation de la rubrique posologie du RCP a été discutée car elle n'incite pas à utiliser d'autres posologies que les posologies maximales. Les prescriptions de colchicine semblent être d'emblée réalisées aux doses maximales, alors que cela n'est pas toujours justifié. Le comité technique est d'avis que le libellé n'est pas clair et devrait donc être revu.
- L'information faite aux professionnels de santé doit être forte et être basée sur les éléments suivants:
 - o Posologie recommandée,
 - o Insuffisance rénale et adaptation posologique indispensable,
 - o Interaction,
 - o Prise en compte de la sévérité des diarrhées.
- L'efficacité du message passera par sa répétition. Dès lors un point d'information sera mis rapidement sur le site de l'ANSM suite à ce comité technique. Par la suite, une lettre aux professionnels de santé sera envoyée avec une information concomitante de la presse spécialisée. Le plan d'information sera fourni au comité technique.

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

Nom du dossier	Carnet de vaccination électronique
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des thérapies innovantes, des produits issus du corps humain et des vaccins
CRPV en charge du dossier	Expert invité
Références documentaires	
Présentation powerpoint	
Présentation du carnet de vaccination électronique	
<p>Le site web « mesvaccins.net », outil qui pourrait éventuellement permettre d’optimiser le recueil des évènements indésirables médicamenteux, a été présenté aux membres du Comité technique de pharmacovigilance.</p> <p>Les principaux objectifs du site Web « mesvaccins.net » concernent entre autres:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Une mise à jour régulière personnalisée du statut vaccinal au moyen d’un carnet de vaccination électronique (CVE) individuel. Ainsi, à partir des informations transcrites dans le CVE par le médecin-vaccinateur ou la personne détentrice du carnet même, l’envoi temporel programmé de SMS et/ou de courriel de rappel sur la prochaine dose vaccinale à administrer permet une meilleure observance du calendrier vaccinal. – Une mise à jour en temps réel des recommandations vaccinales du <i>Haut Conseil de Santé Publique</i> (HCSP) à l’attention des professionnels de santé et du grand public. <p>Selon l’expert invité, une démarche similaire d’envois programmés de SMS et/ou de courriels aux personnes vaccinées pourrait être utilisée pour faciliter la déclaration d’EI postvaccinaux au réseau national des CRPV.</p> <p>Il est prévu de tester ce mode de déclaration avec le MenBvac, vaccin anti-méningite B utilisé depuis juin 2006 dans le cadre d’une campagne vaccinale menée dans les départements de Seine-Maritime et de la Somme. Cette phase pilote s’effectuerait parallèlement aux suivis renforcés classiques de PV assurés par les CRPV de Rouen et d’Amiens.</p>	

Nom du dossier	Point sur Valdoxan® et hépatotoxicité dans le cadre de son suivi national de pharmacovigilance	
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits - Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dossiers Produits - Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>	
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants	
CRPV en charge du dossier	CRPV de Dijon	
Critères de passage		
Analyse des données de sécurité		
Références documentaires		
Présentation powerpoint du CRPV		
Présentation du point sur Valdoxan® et hépatotoxicité		
Nom commercial	Valdoxan®	
DCI	Agomélatine	
Forme pharmaceutique	Comprimé pelliculé 25 mg	
Classe pharmacologique	Autres antidépresseurs (ATC : N06AX22)	
Procédure d'enregistrement	Centralisée (Rapporteur : Norvège / Co-rapporteur : Suède)	
Avis de la Transparence / date de l'avis	SMR important, ASMR IV (avis du 18 novembre 2009) Intérêt de santé publique : faible	
Titulaire d'AMM	Laboratoire Servier	
<u>1-Introduction</u>		
<p>Le Valdoxan® a obtenu une AMM européenne (procédure centralisée) le 19 février 2009 et a été commercialisé en France le 28 mai 2010. Il est indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte. Ce médicament fait l'objet d'un plan de gestion de risques (PGR) européen. Le principal risque identifié est la toxicité hépatique. Dans le prolongement du PGR européen, l'ANSM a mis en place une surveillance de pharmacovigilance renforcée avec un suivi national de pharmacovigilance en juin 2009.</p> <p>Le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Bourgogne, en charge de ce suivi, a précédemment présenté lors du Comité Technique de Pharmacovigilance du 27 juin 2011 un point intermédiaire portant spécifiquement sur les événements suicidaires. Une seconde présentation a été faite le 8 novembre 2011 sur l'ensemble des effets indésirables notifiés en France depuis le début de la commercialisation du Valdoxan®. Le 21 mai 2013, une analyse portant sur l'ensemble des effets indésirables notifiés en France depuis le précédent Comité Technique a été présentée. A l'issue de cette séance, le Comité Technique avait proposé qu'un nouveau point sur la toxicité hépatique soit réalisé à l'issue de la procédure européenne en cours concernant le PSUR 6.</p>		
<u>2-Méthode</u>		
<p>Comme convenu lors de la séance du Comité Technique de Pharmacovigilance du 21 mai 2013, un point sur la toxicité hépatique a été réalisé par le CRPV rapporteur suite à l'évaluation européenne du PSUR 6, couvrant la période du 20 février 2012 au 19 février 2013. Le CRPV rapporteur a également présenté les cas graves d'hépatotoxicité déclarés depuis la date de clôture de ce rapport.</p>		

3-Résultats

D'après les études cliniques, des augmentations > 3 fois la limite supérieure des valeurs normales (N) des ALAT et/ou ASAT ont été observées chez 1,4% des patients sous agomélatine à 25 mg par jour et 2,5% des patients sous agomélatine à 50 mg par jour. L'incidence globale des cas de toxicité hépatique au cours de la période couverte par le PSUR 6 est supérieure à celle du PSUR 5 pour une période de durée similaire avec une stabilité de l'incidence des cas d'atteintes hépatiques graves. Cette augmentation est donc essentiellement liée à des cas non graves, en soulignant toutefois une augmentation de l'incidence des cas de transaminases supérieures à 3 N.

D'après les données des PSURs, 12 cas d'insuffisance hépatique, dont 4 d'issue fatale et 2 ayant nécessité une transplantation hépatique, ont été rapportés. Depuis la date de clôture des données du PSUR 6, 2 décès supplémentaires ont été notifiés ainsi que 1 cas de mise en jeu du pronostic vital et 1 cas d'insuffisance hépatique. Aucun cas de décès n'est directement relié à Valdoxan® du fait de la présence de facteurs confondants (surdosage en paracétamol, cancer des voies biliaires, cirrhose éthylique, foie de choc, retard de prise en charge). Cependant il ne peut être exclu que l'agomélatine ait joué un rôle favorisant dans ces cas. Concernant les cas de greffe hépatique, le rôle de la desvenlafaxine est plus probable dans un cas, alors que le rôle de l'agomélatine a été retenu comme probable dans l'autre cas chez un patient présentant cependant plusieurs facteurs de risque hépatique et pour laquelle un retard à la prise en charge a été rapporté (poursuite du traitement malgré l'apparition de signes cliniques d'une atteinte hépatique).

4-Conclusion du rapporteur

En conclusion, l'hépatotoxicité avérée de Valdoxan® ainsi que son efficacité modeste (ASMR IV) sont des arguments pouvant conduire à ré-évaluer la balance bénéfice / risque, d'autant que 1 cas de greffe hépatique relié au Valdoxan® a été rapporté. Cependant, le CRPV rapporteur souligne que :

- des mesures de minimisation du risque ont été mises en place (lettres aux professionnels de santé en octobre 2012 et octobre 2013, renforcement du RCP en ajoutant notamment une contre-indication chez les patients ayant des transaminases supérieures à 3 fois la limite supérieure des valeurs normales),
- aucun cas de décès n'est directement relié au Valdoxan®,
- des cas d'hépatotoxicité ont été rapportés dans un contexte de non respect des recommandations du RCP,
- le mécanisme d'action original de l'agomélatine peut être intéressant pour certains patients.

5-Discussion et conclusion du Comité technique de pharmacovigilance

Au vu des données présentées, le Comité Technique de Pharmacovigilance considère que ces éléments ne permettent pas, à ce jour, de remettre en cause la balance bénéfice / risque de la spécialité Valdoxan® dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte.

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

Nom du dossier	Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) de la spécialité Roactemra®
Références documentaires	
Présentation powerpoint de l'ANSM	
Présentation du projet de la recommandation Temporaire d'utilisation de la spécialité Roactemra®	
<p><u>Introduction générale sur les Recommandations Temporaire d'Utilisation (RTU)</u> http://ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Principes-generaux-des-Recommandations-Temporaires-d-Utilisation/(offset)/0</p>	
<u>Projet de la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) de la spécialité Roactemra®</u>	
<p>Le Roactemra® (tocilizumab) est indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrite juvénile idiopathique. La présente RTU concerne son utilisation dans la prise en charge de la maladie de Castelman, dont la prévalence est de l'ordre de un pour un million d'habitants. La maladie de Castelman correspond à un syndrome lympho-prolifératif peu malin, sous une forme localisée généralement asymptomatique ou avec des localisations abdominales le plus souvent, parfois périphériques et rarement médiastinales. Environ la moitié des patients ont d'emblée une maladie diffuse avec des symptômes de fatigue et de fièvre. Les patients atteints sont en large partie suivis dans des centres de référence.</p>	
<p>Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé anti récepteurs membranaire et soluble de l'interleukine 6 (IL 6). Il est utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) à la posologie de 8mg/kg toutes les 4 semaines et dans l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp) à la posologie 8mg/kg toutes les 4 semaines chez les patients dont le poids est ≥30kg ou de 10mg/kg toutes les 4 semaines chez les patients dont le poids est <30kg. Il est également indiqué dans l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) à la posologie de 8mg/kg toutes les 2 semaines chez les patients dont le poids est ≥30kg ou de 12mg/kg toutes les 2 semaines chez les patients dont le poids est <30kg.</p>	
<p>Le tocilizumab fait l'objet d'un Plan de gestion de risque européen (PGR) ainsi que d'un suivi national de pharmacovigilance, notamment en ce qui concerne les infections graves, les complications de diverticulite, les réactions d'hypersensibilité, les augmentations des transaminases hépatiques, les augmentations des paramètres lipidiques, la diminution des plaquettes et des neutrophiles. La surveillance spécifique a été recommandée dans le cadre de l'AMM européenne de Roactemra®, avec des outils de minimisation du risque et notamment une « carte patient ».</p>	
<p>La maladie de Castleman peut survenir de façon autonome sans cause identifiable ou être associée à une infection par le virus HHV8 (Sarcome de Kaposi au cours de l'infection par le VIH), auquel cas le principe actif du Roactemra® n'est d'aucune utilité. Dans les autres cas, jusqu'à présent, en cas de forme disséminée, il n'existait pas de traitement standard. Le plus souvent, une poly-chimiothérapie agressive était pratiquée.</p>	
<p>Les preuves d'efficacité du tocilizumab reposent sur 3 études prospectives publiées Il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée. Les patients, peu nombreux, sont actuellement tous pris en charge dans des centres de référence et bien suivis. Le protocole mis en place dans le cadre de cette RTU permettra d'assurer le suivi et la surveillance des patients en termes d'efficacité et de sécurité. L'efficacité du traitement sera évaluée par des examens cliniques, radiologiques et biologiques dont les résultats seront colligés sur des fiches de suivi, suivant un calendrier prédéfini.</p>	
<p>Sur le plan de la pharmacovigilance, les cas devront être notifiés aux CRPV géographiquement concernés. Le suivi national de cette RTU sera assuré par le CRPV de Clermont-Ferrand, responsable du suivi national de Roactemra® dans la cadre de son AMM. Le comité technique de pharmacovigilance a été informé de la création d'un champ « RTU » dans la BNPV permettant de coder les cas d'effets indésirables avec une spécialité en RTU. Des rapports de synthèse seront élaborés à un an, à deux ans et à la fin de la RTU par le laboratoire.</p>	