

Numéro unique de document : GT332014053  
Date document : 20/11/2014  
Direction de la Surveillance  
Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance  
Personne responsable de l'instance : Dr P Maison

## Groupe de Travail Toxicovigilance des médicaments

### GT33201405

Séance du 20 novembre 2014 de 10h00 à 13h00

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Patricia BOLTZ	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Marie BRETAUDEAU-DEGUIGNE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Luc DE HARO	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Nicolas FRANCHITTO	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Valérie GIBAJA	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sixtine GINISTY	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Laurence LAGARCE	Membre	<input 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE (ANSM)				
Patrick MAISON	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance (ANSM)				
Florence CARDONA	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Irène BIDAULT	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cyndie PICOT	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIRECTIONS PRODUITS (ANSM)				
Nathalie RICHARD	Directrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
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"/>	
Souad FAIDI	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
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>				
1.1	Adoption de l'ordre du jour		Adoption	NON	
1.2	Adoption du CR du Groupe de Travail Toxicovigilance <N° 33201404>		Adoption	NON	
1.3	Liens d'intérêt		Adoption	NON	
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>				
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>				
3.1	BACLOFENE		Discussion	NON	
3.2	METHADONE		Discussion	NON	
3.3	COLCHICINE		Discussion	NON	
<b>4.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>				
<b>5.</b>	<b>Tour de table</b>				

Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé  
 AMM : Autorisation de mise sur le marché  
 Ansm : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé  
 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  
 DSI : Dose supposée ingérée  
 GT : Groupe de travail  
 RTU : Recommandation temporaire d'utilisation  
 SICAP : Système d'Information des Centres Antipoison

## 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° 33201404>**

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.

<b>3. Dossiers Produits – Substances (National)</b>	
<b>3.1 BACLOFENE</b>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	<b>NOVARTIS, SANOFI</b>
Liens d'intérêt	Néant
Horaire de passage	10h05 – 11h50

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

**Présentation de la problématique**  
Saisine : Ansm du 17 mars 2014

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

Le rapporteur fournit une seconde version préliminaire du rapport concernant les données portant sur la période 2008-2013, incluant le matériel et méthodes et les résultats (les principaux résultats ayant été présentés oralement lors du CCTV du 16 octobre 2014).

**Remarques du groupe :**  
A la lecture de la version 2 du rapport produit par le rapporteur, les points suivants ont été discutés par les membres du GT :

1) Essais cliniques : les résultats des 2 essais cliniques autorisés par l'Ansm (Bacloville et Alpadir) ne sont pas disponibles.

2) Points utiles à préciser dans le rapport :

- Employer les termes « Gravité » et « Grave » au lieu de « Sévérité » et « Sévères » ;
- Contexte : « étoffer » l'objectif de l'étude, qui en l'état amoindri le travail réalisé et les résultats présentés ;
- Matériel et méthodes : mentionner le fait que les patients dénommés « patients alcoolo-dépendants » dans le rapport sont les patients ayant un antécédent connu d'alcoolisme et qu'à l'inverse, les patients désignés « patients non alcoolo-dépendants » sont des patients pour lesquels il n'a pas été enregistré d'antécédent d'alcoolisme dans le Système d'information des centres antipoison (Sicap) ;
- Matériel et méthodes : pour la définition des cas Graves, reprendre la formulation du rapport Colchicine ;
- Matériel et méthodes : circonstances : vérifier l'existence de la circonstance « effet indésirable médicamenteux » dans le Sicap ;
- Matériel et méthodes : ajouter une précision quant à l'absence de cas survenus en milieu hospitalier pour justifier la prise en compte des seuls chiffres de vente en officines ;
- Résultats : Figure 1 : remplacer la courbe « Sans symptôme » par « Cas graves » ;
- Résultats : Tableaux 4 ; 13 ; 21 ; 33 : ajouter les données pour les cas graves ;
- Résultats : Tableau 6 : pour la variable « sexe » supprimer la ligne « n connu », mais mentionner que la donnée est connue pour l'ensemble des cas ;
- Résultats : Tableau 7 : vérifier les bornes supérieures des doses supposées ingérées (DSI) pour les accidents domestiques et les erreurs thérapeutiques ;
- Résultats : préciser/revoir l'analyse faite des antécédents dans le cas d'antécédents multiples ;
- Résultats : fournir les données de symptomatologie ;
- Résultats : cas de décès : à rédiger ;

- Discussion / Conclusion :

- o Limites de l'étude : co-morbidités mal connues, imputabilité difficile à déterminer, informations sur le traitement « de fond » manquantes (posologie quotidienne, durée du traitement, titration, etc.), etc., entraînant notamment une difficulté quant à l'explication des cas d'erreurs thérapeutiques ;

- Résumé des résultats pour l'ensemble des cas de la série ;
- Résumé des résultats pour les patients alcoolo-dépendants ;
- Comparaison des 2 sous populations étudiées ;
- Insister sur la limite quant à la différenciation faite dans l'étude des 2 sous populations étudiées ainsi que sur le fait que celle-ci ne fait que renforcer les différences observées ;

### 3) Calendrier prévisionnel :

- Le rapport est considéré comme validé par le GT sous réserve des modifications mentionnées ci-dessus ;
- La finalisation du rapport est prévue pour le 30 novembre 2014 (pour mise en circuit de validation) ;
- Présentation au congrès de la Société de toxicologie clinique le 10 décembre 2014 (date à laquelle l'ensemble des parties prenantes n'aura pas validé le rapport. Il s'agira donc de préciser que ce sont des données préliminaires).

## 3. Dossiers Produits – Substances (National)

<b>3.2 METHADONE</b>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	<b>Laboratoires Bouchara Recordati</b>
Liens d'intérêt	Néant
Horaire de passage	11:50 à 12:30

	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

Discussion en vue d'une nouvelle saisine.

**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.

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 points de questionnement concernent :

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

## Remarques du groupe :

### 1) Projet de saisine

Il est rappelé que les rapports successifs et les articles publiés ont parfaitement permis de répondre aux questions initialement posées par la saisine de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). Ainsi, si une nouvelle demande était formulée, il s'agira :

- d'établir une ou des nouvelles saisines qui passeront en comité de coordination de toxicovigilance pour validation ou non ;
- de privilégier un design rétrospectif,
- de définir un ou des objectifs précis auquel(s) les données des CAPTV sont en mesure de répondre.

Suite aux discussions, il est proposé de réaliser une étude rétrospective des intoxications par la méthadone permettant de faire un bilan avant/après le changement de la durée maximale de prescription de la forme gélule (passage de 14 à 28 jours) datant du 17 octobre 2014, avec un focus particulier sur les cas survenus dans le cadre d'un usage récréatif (en association avec un Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP)). Les données de suivi chez l'enfant ayant été étudiées jusqu'en avril 2014, une étude rétrospective des seules intoxications chez l'adulte sera menée pour la période précédant le changement et une étude rétrospective des intoxications chez l'adulte et l'enfant pour la période suivant le changement. A noter qu'il est préférable d'analyser séparément les données des 2 réseaux (CAPTV et CEIP), afin d'éviter les doublons (et de voir si des tendances similaires ressortent des 2 réseaux).

**Note post-GT :** 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.

### 2) Publication :

- Le rapport concernant le bilan des intoxications pédiatriques après 6 ans de commercialisation de la forme gélule sera prochainement mis en ligne sur le site de l'association des CAPTV ;
- Soumission d'un résumé pour le congrès européen de l'EAPCCT de 2015.

### 3) Calendrier prévisionnel :

- Discussion du projet de saisine lors de la cellule opérationnelle du 21 novembre 2014 ;
- Rédaction du projet de saisine pour le 5 décembre.

## 3. Dossiers Produits – Substances (National)

### 3.3 COLCHICINE

Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	<b>LABORATOIRES MAYOLY SPINDLER</b>
Liens d'intérêt	Néant
Horaire de passage	12h30 – 13h00

	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

Suite à la rédaction du rapport « Intoxications sévères à la colchicine d'après les données issues des Centres antipoison et de toxicovigilance français, janvier 2000 – juin 2011 », il avait été proposé par la cellule opérationnelle de réaliser une fiche guide de recueil de cas (pour les CAPTV), afin de mettre en exergue les éléments manquants actuellement dans les dossiers, afin qu'ils soient renseignés au mieux par la suite (spécialité, co-facteurs de risque, circonstances précises en cas d'erreur thérapeutique...). Ainsi, le rapporteur propose une fiche guide de recueil des cas d'exposition à la « Colchicine » à destination des CAPTV.

## Remarques du groupe :

Les membres du GT sont favorables à la fiche guide de recueil proposée, sous réserve des modifications suivantes :

- ajout de l'association ou non à un anti diarrhéique ;
- reformulation du terme "nombre d'erreur" ;
- ajout de la liste des médicaments inhibiteurs du CYP3A4 et P-gp ;
- mise en forme à revoir pour que cette fiche ne soit pas considérée comme une fiche à compléter mais bien comme une fiche guide / mémo.