

CT012014093  
 09/12/2014  
 Direction de la Surveillance  
 Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance  
 Dr. Patrick Maison

**Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT01201409**

Séance du mardi 21 octobre 2014 de 09h30 à 17h00 en salle 1, 2 & 3

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Michel ANDREJAK	Membre	X	
Valérie GRAS-CHAMPEL	Suppléante	X	
Pascale LAINE-CESSAC	Membre	X	
Siamak DAVANI	Membre		X
Marie-Blanche VALNET-RABIER	Suppléante	X	
Françoise HARAMBURU	Membre		X
Ghada MIREMONT-SALAME	Suppléante	X	
Christian RICHE	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	
Jacques CARON	Membre	X	
Marie-Laure LAROCHE	Membre	X	
Louis MERLE	Suppléant	X	
Thierry VIAL	Membre/Président	X	
Marie-Josèphe JEAN-PASTOR	Membre	X	
Dominique HILLAIRE-BUYS	Membre	X	
Pierre GILLET	Membre		X
Nadine PETITPAIN	Suppléante	X	
Pascale JOLLIET	Membre		X
Caroline JOYAU	Suppléante	X	
Milou-Daniel DRICI	Membre	X	
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre	X	
Thierry TRENQUE	Membre		X
Malak ABOU TAAM	Suppléante	X	
Eric BELLISSANT	Membre		X
Elisabeth POLARD	Suppléante	X	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Nathalie GUILLEMANT-MASSY	Membre	X	
Patrick MISMETTI	Membre		X
Claire GUY	Suppléante	X	
Martine TEBACHER-ALT	Membre	X	
Jean-Louis MONTASTRUC	Membre		X
Haleh BAGHERI	Suppléante	X	
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	X	
Hervé LE LOUET	Membre		X
Samy BABAI	Suppléant	X	
Agnès LILLO LE LOUET	Membre		X
Christine LEBELLER	Suppléante	X	
Pirayeh DUFOUR-LAMARTINIE	Membre		X
Sixtine GINISTY	Suppléante	X	
Maritza MARKARIAN	Suppléante	X	
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Membre	X	
Michel BIOUR	Membre	X	
Joëlle MICHOT	Suppléante	X	
Françoise BAVOUX	Membre		X
Zoé LEGUAY	Interne	X	
François KRABANSKY	Interne	X	
Justine BENEVENT	Interne	X	
François CARTIER	Interne	X	

Nom des participants		Statut	Présent	Absent /excusé
ANSM				
<b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>				
<b>Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance</b>				
Florence CARDONA-GIORDANO	Chef de Pôle		X	
Christelle DESITTER	Coordonnateur des réseaux de vigilance		X	
Dorothée DURAND	Evaluateur		X	
Bich-Hang PHAM	Evaluateur		X	
Emilie VITTAZ	Coordonnateur des réseaux de vigilance		X	
Rym YOUDARENE	Interne		X	
<b>Pôle Plateforme de réception et d'orientation des signaux</b>				
Annabelle LECOMPTE-PAGE	Evaluateur		X	
Julia PORTEBOIS	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	
<b>Produits en Oncologie, Radiopharmaceutique</b>				
Samantha AKAKPO	Evaluateur		X	
Tessy BENSABAT	Evaluateur		X	
Liora BRUNEL	Evaluateur		X	
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE</b>				
<b>Produits Cardiovasculaire, Thrombose, Métabolisme</b>				
Solène VILLANOVA	Evaluateur		X	
<b>Produits en Endocrinologie, Gynécologie, Urologie</b>				
Muriel ECHEMANN	Evaluateur		X	
Elise TOURNIEUX	Evaluateur		X	
Martin TRIBOUT	Evaluateur		X	
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS</b>				
Florent PERIN-DUREAU	Directeur		X	
<b>Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie</b>				
Laura ANDREOLI	Evaluateur		X	
Carine CONDY	Evaluateur		X	
Claire FERARD	Evaluateur		X	
Mélanie LEPLAY	Evaluateur		X	
Marie PAREL	Evaluateur		X	

Nom des participants		Statut	Présent	Absent /excusé
ANSM				
<b>Produits Antalgie, Rhumatologie, Pneumologie, ORL, Stomatologie et Ophtalmologie</b>				
Benjamin BURRUS	Evaluateur		X	
Souad FAIDI	Evaluateur		X	
Angélique GANI	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 Dermatologie, hépato-gastroentérologie et Maladies métaboliques rares</b>				
Nathalie DUMARCET	Chef d'équipe Produits		X	
Gaëlle GUYADER	Evaluateur		X	
Elodie SOLE	Evaluateur		X	
Violaine VERMILLARD	Evaluateur		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 21 octobre 2014.

Sujets abordés		Avis EU nécessaire avant publication	
<b>1. Introduction</b> Adoption du compte-rendu du 23 septembre 2014 CT012014083		Pour adoption	Non
<b>2. Dossiers Produits – Substances (National)</b>			non
2.1	Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité PYLERA® (sous citrate de bismuth potassique, métronidazole, chlorhydrate de tétracycline) Laboratoire APTALIS, <i>procédure décentralisée</i>	Pour avis	
2.2	Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité FAMPYRA® (fampridine) Laboratoire BIOGEN, <i>procédure centralisée</i>	Pour avis	
2.3	Erreurs médicamenteuses avec le méthotrexate à faible dose	Pour avis	
<b>3. Dossiers thématiques</b>			
	Présentation des nouveaux suivis nationaux de pharmacovigilance : -TECFIDERA® (DMF) <i>laboratoire Biogen</i> -AUBAGIO® (teriflunomide) <i>laboratoire Sanofi</i> -LEMTRADA® (alemtuzumab) <i>laboratoire Gemzyme</i> -SELINCRO® (nalmifène) <i>laboratoire Lundbeck</i>	Pour information	
<b>4. Tour de Table</b>			

## Déroulement de la séance

<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 Produits – Substances (National)																			
Direction en charge du dossier	Direction INFHEP																		
CRPV en charge du dossier	CRPV d'Angers																		
<b>Références documentaires</b>																			
Rapport et présentation du CRPV d'Angers																			
<b>Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité PYLERA®</b>																			
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;"><b>Nom commercial</b></td> <td>PYLERA 140 mg/125 mg/125 mg, gélule</td> </tr> <tr> <td><b>DCI</b></td> <td>sous citrate de bismuth potassique, métronidazole, chlorhydrate de tétracycline</td> </tr> <tr> <td><b>Formes pharmaceutiques</b></td> <td>gélule</td> </tr> <tr> <td><b>Classe pharmacologique</b></td> <td>Associations pour l'éradication de <i>Helicobacter pylori</i>, Code ATC: A02BD08.</td> </tr> <tr> <td><b>Procédure d'enregistrement</b></td> <td>Procédure Décentralisée (DE/H/2467/01) – Allemagne Etat membre de référence</td> </tr> <tr> <td><b>Date d'obtention de l'AMM en France</b></td> <td>16 janvier 2012</td> </tr> <tr> <td><b>Date de commercialisation en France</b></td> <td>10 avril 2013</td> </tr> <tr> <td><b>Titulaire de l'AMM</b></td> <td>APTALIS PHARMA</td> </tr> <tr> <td><b>Avis de la transparence</b></td> <td>Service médical rendu : important [avis du 03/10/2012] Amélioration du service médical rendu : mineure (niveau IV) [avis du 03/10/2012]</td> </tr> </table>		<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 en France</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]
<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 en France</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]																		
<p><b>1- Introduction</b></p> <p>La spécialité Pylera® contient une triple association de substances actives à visée antibiotique dirigée contre <i>Helicobacter pylori</i> : tétracycline, métronidazole et sous citrate de bismuth potassique. Elle est indiquée en association avec l'oméprazole dans l'éradication de <i>H. pylori</i> et la prévention des récives d'ulcères gastro-duodénaux chez les patients ayant un ulcère actif ou un antécédent d'ulcère associé à <i>H. pylori</i>.</p> <p>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.</p> <p>Les risques importants identifiés dans le PGR sont les candidoses et autres surinfections, les neuropathies périphériques ainsi que les effets cutanés graves. 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. Le profil de pharmacocinétique du bismuth est considéré comme une information manquante.</p> <p>Ce PGR comprend les mesures suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 plasmatique et dans le sang total en cas de suspicion d'encéphalopathie.</li> <li>• Etude d'utilisation pour décrire le profil d'utilisation de Pylera® en pratique réelle en France (étude DUS).</li> <li>• 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.).</li> </ul>																			

- Etude de surveillance de la résistance bactérienne (étude PHARE, cette étude sera conduite en France)

Le CRPV d'Angers en charge du suivi national de pharmacovigilance a présenté le premier bilan de suivi de pharmacovigilance après un an de commercialisation.

## 2- Méthodologie

Le suivi a consisté à analyser tous les cas français d'effets indésirables (EI) notifiés au laboratoire Aptalis ou enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) depuis la date de commercialisation jusqu'au 30/06/2014 ainsi que d'autres situations de pharmacovigilance. Les données d'exposition fournies par la firme et celles de l'EGB ont été utilisées pour estimer le taux de notification spontanée. Un comité indépendant de validation des événements neurologiques a revu les observations signalant des EI neurologiques d'intérêt au regard du risque d'encéphalopathie bismuthique.

## 3- Résultats

### - **Données d'exposition en France**

Après extrapolation des données de l'EGB sur la période allant d'avril 2013 à juin 2014, les patients sont âgés en moyenne de 52,9 ± 15,3 ans et sont majoritairement des femmes (55,5%).

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

L'analyse a porté sur 238 cas (dont 50 graves) touchant des patients âgés de 52 ± 15 ans, majoritairement de sexe féminin (67%). Ces 238 cas totalisent 632 EI dont 28% sont inattendus. Les effets neuropsychiatriques (n=201) et gastro-intestinaux (n=210) totalisent à eux seuls 65% des EI. Parmi les EI gastro-intestinaux inattendus, 2 cas de pancréatite, un cas de colite à *Clostridium difficile* et 4 cas de sensation d'étouffement par blocage des gélules dans l'œsophage sont à signaler. Viennent ensuite les troubles généraux (n=77) dominés par l'asthénie (n=31) et des douleurs variées autres qu'abdominales (n=15) et les effets cutanéomuqueux (n=36 dont 24 attendus). Le mésusage le plus fréquent est l'association de Pylera® à un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) autre que l'oméprazole.

Parmi les risques identifiés, plus particulièrement surveillés par le PGR :

- les candidoses et autres effets infectieux sont au nombre de 14; Les EI cutanés graves et inattendus comportent notamment un DRESS, un syndrome Stevens Johnson, un syndrome de Lyell ;
- Il n'y a pas notification de neuropathie périphérique; les 19 cas de paresthésies notifiées posent le problème de la responsabilité du métronidazole.

Parmi les risques potentiels :

- Aucun cas d'encéphalopathie induite par le bismuth ou le métronidazole n'a été identifié;
- Les 4 cas d'atteintes hépatiques inattendus ne peuvent être reliés avec une imputabilité suffisante au Pylera® ;
- Parmi les 9 cas d'inefficacité rapportés par le laboratoire, 5 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 39 patients pour lesquels cette donnée est disponible. L'interruption de traitement expose également à un risque d'augmentation de la résistance à *H. pylori*.

Le profil de sécurité d'emploi issu des données internationales apparaît similaire au bilan français.

## 4- Conclusions et propositions du Rapporteur

Cette première analyse des données françaises de sécurité de Pylera® après un an de commercialisation montre un profil d'EI conformes à ce qui est attendu. Aucun cas d'encéphalopathie bismuthique ou induite par le métronidazole ne peut être retenu, faute d'éléments de diagnostics objectifs cliniques ou paracliniques (dosage plasmatique du bismuth, 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. 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 peut néanmoins être proposé 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 ;
- Préciser dans la notice que les gélules doivent être avalées avec au moins 250 ml d'eau (ce qui est plus précis qu'un grand verre d'eau).

Le suivi national doit se poursuivre afin de disposer d'un plus grand recul dans l'utilisation de PYLERA®.

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

Concernant la place dans la stratégie thérapeutique, il est souligné que Pylera® est un traitement de première intention pour l'éradication d'*H.pylori* du fait d'une résistance importante des souches à la clarithromycine comme le mentionne la conférence de consensus européenne Maastricht IV.

La population exposée à Pylera® en France est en adéquation avec la population cible estimée par la HAS.

Il a été rappelé aux membres du CTPV les circuits et conditions du dosage centralisé du bismuth en cas de suspicion d'encéphalopathie. Le programme de surveillance intensive avec un dosage sollicité de manière systématique et centralisée est spécifique à la France. Il a été souligné que la notification retardée des cas rend cependant difficilement applicable la procédure mise en place pour réaliser ce dosage mais qu'il est important de la poursuivre telle que définie dans le cadre de ce programme afin de disposer d'un plus grand recul dans l'utilisation du produit.

La prédominance féminine dans les cas notifiés a été soulignée. La proportion des cas déclarés par les patients eux-mêmes étant relativement importante, il apparaît intéressant de vérifier si la prédominance féminine dans les cas déclarés par les professionnels de santé est similaire et si la survenue de certains effets dans cette population tels que les vertiges peuvent être en lien avec une potentielle surexposition des femmes à ce médicament.

Le CTPV souhaite que les cas de sensation d'étouffement par blocage des gélules dans l'œsophage soient revus par le CRPV afin de vérifier les horaires et conditions de prise de Pylera® et d'envisager, si nécessaire, un renforcement du RCP et de la notice à ce sujet. Il apparaît important de ne pas s'allonger tout de suite après la prise de Pylera® et de boire assis, notamment lors de la prise du coucher. Le CTPV est favorable à la mention d'un volume précis d'eau (1/4 de litre) dans la notice comme cela est déjà le cas dans le RCP. Il est néanmoins souligné qu'aucun cas d'ulcération de l'œsophage n'a été rapporté dans le cadre de ce suivi national.

L'utilisation au cours de la grossesse a été soulevée. Pylera® est contre-indiqué pendant la grossesse.

Il n'existe pas de données de tératogénèse expérimentale relatives à Pylera®

L'ajout dans le RCP des EI « pancréatite » et « colite » observés avec Pylera® a été discuté. Il a été rappelé que ces effets ne sont pas listés actuellement parmi les effets rapportés avec Pylera® mais sont signalés parmi les effets observés avec l'un des autres principes actifs contenus dans cette spécialité. Le CTPV est favorable à l'ajout de ces 2 effets parmi les effets observés avec Pylera® cependant cette spécialité étant une association, il apparaît que cette situation risque d'être rencontrée à chaque fois qu'un effet indésirable potentiel de la tétracycline ou du métronidazole sera observé avec Pylera®. Il a été suggéré la possibilité de transférer l'ensemble des EI rapportés avec le métronidazole et la tétracycline mais n'ayant pas été observés avec Pylera® dans le tableau des EI de Pylera avec une fréquence indéterminée.

S'agissant d'une procédure décentralisée, les modifications du RCP et de la notice proposées par le CTPV devront être transmises au niveau européen.

Bien que ce premier bilan soit rassurant quant au risque d'encéphalopathie, le CTPV est favorable à la poursuite du suivi national de Pylera®.

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

<b>Nom du dossier</b>	<b>Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité FAMPYRA® (fampridine)</b>	
Dossiers Produits – Substances (National)		
Direction en charge du dossier	Direction NEURHO	
CRPV en charge du dossier	CRPV de Limoges	
<b>Références documentaires</b>		
Rapport et présentation du CRPV de Limoges		
<b>Suivi national de pharmacovigilance – 1<sup>er</sup> rapport</b>		
<b>Nom commercial</b>	Fampyra®	
<b>DCI</b>	Fampridine	
<b>Forme pharmaceutique</b>	Comprimé à libération prolongée	
<b>Classe pharmacologique</b>	Autres médicaments du système nerveux, classe ATC: N07XX07	
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Procédure centralisée	
<b>Date d'AMM</b>	20 juillet 2011	
<b>Date de commercialisation</b>	02/04/2013	
<b>Titulaire de l'AMM</b>	Laboratoires BIOGEN IDEC LIMITED	
<b>Indication</b>	Fampyra® est indiqué pour améliorer la capacité de marche des patients adultes atteints de sclérose en plaques et présentant un handicap à la marche (EDSS 4-7).	
<b>1-Introduction</b>		
Ce rapport fait le point sur le suivi national de la fampridine (FAMPYRA®), commercialisée en France en avril 2013. Les notifications analysées (base nationale de pharmacovigilance et laboratoire Biogen Idéc) portent sur la période d'avril 2013 à juin 2014.		
<b>2-Méthode</b>		
Le CRPV de Limoges a analysé :		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>les données de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) avec les critères suivants:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- date de saisie initiale : 01/04/2013 au 30/06/2014</li> <li>- substance : %4-AMINOPYRIDINE% ou %FAMPRIDINE%</li> <li>- Imputabilité OMS = Suspect ou Interaction</li> </ul> </li> <li>• <u>les données des laboratoires :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- EPAR Public Assessment report de l'European Medicines Agency (EMA) (23/06/2011) ;</li> <li>- Line-listing des cas rapportés en France classés par SOC d'avril 2013 à juin 2014</li> <li>- Dernier Periodic Safety Update Report (PSUR 5) international (portant sur la période du 22/07/2013 au 21/01/2014) ;</li> <li>- 2 documents comportant, sur leur période respective, les données de vente et d'exposition en France, la liste des publications/abstracts marquants issus de la veille bibliographique ainsi que quelques commentaires ;</li> <li>-Données bibliographiques : publications et abstracts listés dans les fichiers Word sus-cités</li> </ul> </li> <li>• <u>Les données de la littérature</u> : recherche bibliographique dans PubMed à partir des mots-clé suivants: fampridine and multiple sclerosis, fampridine treatment, fampridine use, fampridine pharmacokinetics and pharmacodynamics.</li> </ul>		

### **3-Résultats**

#### **-3.1 Présentation générale des cas déclarés en France du 01/04/2013 au 30/06/2014**

Au total, 182 cas ont été rapportés sur cette période: 143 par le laboratoire et 39 par les CRPV. Après exclusion de 24 doublons, 158 cas (318 effets indésirables), dont 50 graves (31,7%), ont été retenus. La population concernée est majoritairement féminine (70%) avec un âge moyen de  $56 \pm 10$  ans.

#### **-3.2 Principaux effets indésirables**

Parmi les 318 effets indésirables (EI), les plus fréquents sont les affections du système nerveux (28,6%) et les troubles généraux (18,2%).

##### **- Affections du système nerveux**

Les 91 EI neurologiques sont notamment marquées par:

- \* 3 cas de névralgies du trijumeau, dont une avec récurrence après 4 mois de traitement et d'évolution favorable,
- \* 10 cas de troubles convulsifs (3 crises partielles et 7 crises tonico-cloniques) dont 6 au cours du premier mois de traitement, 2 en association avec le baclofène et 1 en association avec l'oxybutynine ou l'amantadine).

Les principaux autres EI neurologiques sont des cas d'aggravation de sclérose en plaques ou d'inefficacité (8 cas), des troubles de la sensibilité (12), des troubles de l'équilibre (20 cas).

##### **- Affections cardiaques**

Les 6 EI cardiaques sont 3 cas de troubles du rythme (fibrillation auriculaire, bradycardie, palpitations) et 3 cas d'infarctus du myocarde.

##### **- Affections hépatiques**

Les 4 cas d'hépatites aiguës sont survenus chez des patients plus jeunes (âge moyen de  $44 \pm 21$  ans) avec un délai médian de survenue de 14 jours [11-722].

#### **3.3 Cas graves et décès**

Les 50 cas graves sont survenus dans 58% des cas chez des femmes. L'âge moyen est de  $56 \pm 9$  ans. L'évolution est favorable sans séquelle pour 31 patients (62%), avec séquelle pour 4 (8%), en cours ou inconnue pour 13 (26%), avec décès pour 2 (4%).

Les 2 décès sont survenus chez 2 hommes, avec:

- un cas d'embolie pulmonaire, peu documenté (durée de traitement inconnue)
- un cas sur une probable défaillance cardiovasculaire

### **4-Conclusion du rapporteur**

L'analyse des cas rapportés sur cette période de 15 mois ne fait pas apparaître de signal particulièrement inquiétant et les EI analysés sont proches de ceux relevés aux Etats-Unis durant la première année de commercialisation.

Certaines manifestations sont de diagnostic étiologique difficile car pouvant être liées au génie évolutif propre de la maladie ou au médicament. C'est notamment le cas des vertiges ou des troubles de l'équilibre, classiques dans la maladie, et pouvant conduire à des chutes.

Les manifestations convulsives sont attendues du fait du mécanisme d'action du médicament en rappelant que, indépendamment de tout traitement, la sclérose en plaques peut également être source de convulsions. Elles sont souvent précoces et nécessitent une surveillance en début de traitement. Un antécédent de comitialité, l'association à un médicament à propriétés convulsivantes (par exemple amantadine, antidépresseur, baclofène, oxybutynine, tramadol) sont des conditions favorisantes.

Selon les données internationales, les manifestations convulsives sont apparues dans 62 % des cas dans des situations favorisantes (terrain, associations médicamenteuses) ou des situations de surdosage relatifs : prise des comprimés avec un intervalle de moins de 8 heures, insuffisance rénale.

Les névralgies du trijumeau (de novo ou rechute), peu notifiées, sont probablement plus fréquentes que ce rapport ne le laisse apparaître. La mention de l'exacerbation d'une névralgie du trijumeau a été ajoutée en août dernier dans la section des effets indésirables du RCP européen.

Le retentissement cardiaque qui était redouté ne semble pas se manifester à ce jour au vu des données présentées.

Les cas d'atteintes hépatiques sont inattendus mais ne permettent pas de retenir un hépatotoxicité potentielle de la fampridine en raison de la présence de facteurs confondants ou d'une autre cause possible.

La fampridine a une marge thérapeutique étroite et est contre-indiquée si la clearance de la créatinine est inférieure à 80 mL/min. Cette valeur élevée fait que le médicament est susceptible d'être donné à des malades auxquels il ne devrait pas être administré. De plus, la surveillance de la fonction rénale avant et durant le traitement n'est apparemment pas effectuée.

La fampridine apporte une amélioration de la vitesse de marche chez environ un tiers des malades ; chez certains autres, elle apporte une amélioration de la mobilité qui ne se chiffre pas par le test de marche et chez environ un tiers, elle est inefficace. Ce rapport montre qu'elle n'est pas dénuée d'effets indésirables et que son administration mérite une surveillance attentive durant surtout le premier mois de traitement. De plus un certain degré de mésusage persiste.

Les propositions du CRPV sont :

1 - Poursuite de la surveillance.

2 - Confirmation des informations actuelles du RCP

3 - Mention dans le RCP de la contre-indication d'association à des médicaments à propriétés convulsivantes (à discuter)

4 - Mention dans le RCP d'une précaution d'emploi (ou d'une contre-indication) en cas d'antécédent de névralgie du trijumeau (à discuter)

5 - Demande au laboratoire des éclaircissements sur :

a- la relation entre la cinétique du médicament et la prise d'aliments, la fonction rénale, les éventuels autres médicaments de la SEP qui peuvent être à l'origine d'une interaction,

b - l'absence de formes moins dosées car il y a fréquemment administration à des sujets insuffisants rénaux, ce qui constitue un mésusage ; des adaptations posologiques sont-elles envisageables ?

#### **5-Discussion et conclusion du Comité technique de pharmacovigilance**

La poursuite de la surveillance a été approuvée. L'évaluation des données de sécurité ne requiert pas de modification majeure du RCP à ce jour.

Concernant la proposition 3 (Mention dans le RCP de la contre-indication d'association à des médicaments à propriétés convulsivantes), il a été proposé de clarifier l'information existant déjà dans le RCP (en rubrique 4.4) en précisant que les facteurs susceptibles d'abaisser le seuil épiléptogène incluent les facteurs médicamenteux telle que : « Fampyra® doit être administré avec prudence en présence de tout facteur susceptible d'abaisser le seuil épiléptogène, **y compris certains médicaments** » Cette proposition sera transmise lors de l'évaluation du prochain PSUR européen de fampridine (dépôt prévu en janvier 2015).

Concernant la proposition 4 (précaution d'emploi ou contre-indication en cas d'antécédent de névralgie du trijumeau), il a été rappelé l'existence d'un cas de récurrence parmi les 3 cas de névralgie du trijumeau. De plus, un article récemment publié dans Neurology (Dalfampridine may activate latent trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. Birnbaum G & Iverson J Neurology. 2014 Sep 26) et portant sur 71 patients traités par dalfampridine<sup>1</sup> indique que 3 des 5 patients ayant des antécédents de névralgie du trijumeau ont présenté une aggravation prononcée de la douleur faciale dans un délai compatible avec la prise de dalfampridine. Les auteurs ont conclu que la dalfampridine devrait être utilisée avec précaution chez les patients présentant des antécédents de névralgie du trijumeau. Aussi, compte tenu de ces nouveaux éléments, il est proposé d'ajouter une précaution d'emploi à cet effet au niveau de la section 4.4 du RCP. Etant donné qu'une information relative à ce risque existe déjà dans la section 4.8 du RCP, il est proposé de transmettre cette information lors de l'évaluation du prochain PSUR européen de fampridine (dépôt prévu en janvier 2015).

Enfin, concernant le point 5, compte tenu de la faible marge thérapeutique, il sera demandé dans le cadre du prochain PSUR si le laboratoire envisage de réaliser des essais cliniques afin de fournir des données de cinétique pour adapter la posologie à la fonction rénale.

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

---

<sup>1</sup> la dalfampridine et la fampridine sont deux dénominations pour la même molécule

<b>Erreurs médicamenteuses avec le méthotrexate à faible dose</b>		
<b>Nom du dossier</b>		
Dossiers Produits – Substances (National)		
Direction en charge du dossier	SURVEILLANCE	
CRPV en charge du dossier	CRPV de Lyon	
<b>Références documentaires</b>		
Rapport et présentation du CRPV de Lyon		
<b>Surdosage en Méthotrexate par prise quotidienne au lieu d'hebdomadaire</b>		
<p><b><u>Identification des produits :</u></b>  Le méthotrexate par voie orale (Novatrex®, Methotrexate Bellon® et Imeth®) est indiqué en France dans le traitement :  - du psoriasis de l'adulte,  - de la polyarthrite rhumatoïde active,</p> <p>Le Methotrexate Bellon® possède 2 indications complémentaires dans le traitement :  - des formes polyarticulaires de l'arthropathie idiopathique juvénile sévère et active,  - l'entretien de certaines formes de leucémies.</p> <p>La prise de méthotrexate par voie orale s'effectue en une prise unique par semaine pour l'ensemble des indications.</p>		
<b>Spécialités</b>	<b>Présentation commercialisée</b>	<b>Procédure AMM</b>
<b>NOVATREX 2,5 mg</b> , comprimé <i>Commercialisé depuis 1996</i>	Flacon de 12 comprimés	Procédure nationale
<b>METHOTREXATE BELLON 2,5 mg</b> , comprimé <i>Commercialisé depuis 1963</i>	Flacon de 20 comprimés	Procédure nationale
<b>IMETH 2,5 mg, comprimé</b> <i>Commercialisé depuis 02/01/2013 – générique de la spécialité Novatrex</i>	Flacon de 24 comprimés	Procédure de reconnaissance mutuelle
<b>IMETH 10 mg, comprimé sécable</b> <i>Commercialisé depuis 01/11/2010</i>	Flacon de 10 comprimés	Procédure décentralisée
<p><b><u>1-Rappel du contexte par l'ANSM :</u></b>  L'ANSM a connaissance depuis plusieurs années d'erreurs médicamenteuses par prise quotidienne au lieu de prise hebdomadaire avec les spécialités à base de méthotrexate, ce qui l'a conduit à prendre différentes mesures et à en estimer l'impact par le biais notamment du suivi et de l'analyse du nombre de signalements d'erreurs médicamenteuses.  En 2009, l'Afssaps avait modifié les Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) des spécialités de Méthotrexate afin d'ajouter :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dans le Résumé des Caractéristiques des Produits (RCP- rubriques : 4.2 posologies et 4.4 Mises en garde) et la notice : des mises en garde insistant sur le danger d'une prise quotidienne et recommandant au prescripteur de préciser sur l'ordonnance le jour de la semaine où le médicament doit être administré.</li> <li>- sur le conditionnement extérieur et sur le conditionnement primaire : un encart rouge sur la face principale rappelant la prise unique par semaine.</li> </ul>		

En 2011, malgré ces modifications de l'AMM et les messages présents sur les conditionnements disponibles en France, des cas d'erreur de posologie continuaient d'être déclarés à l'Afssaps, dont certaines d'évolution fatale.

Ainsi, une information plus large pour alerter sur ce risque et l'élaboration d'un feuillet à destination des patients ont été réalisés :

-Un feuillet à destination des patients (depuis septembre 2011): disponible dans les pharmacies de ville (envoi par les 3 laboratoires concernés de 23200 blocs comprenant chacun 50 feuillets) et devant être remis aux patients par leur pharmacien au moment de la délivrance et du rappel des modalités de prise de ces traitements. Ce feuillet a également été relayé par l'ordre des pharmaciens via le site MEDDISPAR, et a été mis en ligne sur le site de l'ANSM (actuellement disponible dans l'onglet sur les never events : *Dossiers / sécurité du médicament à l'hôpital / Erreur de rythme d'administration du méthotrexate par voie orale*).

-Une communication vers les patients (juillet 2011): par le biais d'un communiqué de presse et d'un message relayé par les associations de patients concernées.

-Une communication auprès des professionnels de santé (juillet 2011): par le biais d'une lettre destinée aux médecins généralistes, dermatologues, rhumatologues, oncologues, internistes, pharmaciens. Cette communication a été relayée auprès des ordres, sociétés savantes de professionnels de santé concernés.

## **2-Présentation de l'étude menée par le CRPV de Lyon :**

Le CRPV de Lyon a présenté les résultats d'un travail collaboratif réalisé dans le cadre du congrès annuel 2014 de l'EAPCCT (European Association of Poison Centres and Clinical Toxicologists) et dont l'objectif était de caractériser les conditions de survenue et la sévérité des erreurs médicamenteuses observées avec le méthotrexate faible dose administré par voie orale.

### **2.1 Méthodes**

Les cas correspondant à une erreur médicamenteuse survenus entre le 1<sup>er</sup> janvier 2007 et le 31 octobre 2013 avec les formes orales de méthotrexate ont été identifiés à partir de la base nationale des cas d'intoxication (BNCI) des centres antipoison et de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV). En complément, la base erreur médicamenteuse de l'ANSM a été interrogée afin d'identifier les cas ayant pu échapper à la requête BNPV. Les cas ont été inclus s'ils correspondaient à l'un des critères suivants: (i) prise de plus de 2 fois la dose hebdomadaire prescrite ou (ii) prise cumulative d'une dose supérieure à 30 mg sur une semaine ou (iii) prises répétées pendant au moins 7 jours consécutifs. De plus, et pour les patients asymptomatiques au moment de la constatation de l'erreur, seuls les dossiers pour lesquels un recul d'au moins 4 jours après la dernière prise accidentelle de méthotrexate était disponible ont été conservés pour l'analyse finale. La sévérité des signes cliniques ou biologiques a été évaluée selon les recommandations de la NCI CTCAE v4.03 permettant une graduation des différents signes en 5 stades. Le cas a été considéré comme sévère en cas de grade  $\geq 3$  pour les toxicités digestives, hématologiques, hépatiques et rénales.

### **2.2 Résultats**

L'analyse a porté sur 75 dossiers (28 SICAP, 38 BNPV/guichet des erreurs et 9 provenant des deux sources) dont 24 sont survenus sur les années 2012 et 2013, témoignant de la persistance de ces cas d'erreurs médicamenteuses depuis les mesures de minimisation du risque prises en juillet 2011. La population étudiée était composée de 19 hommes et 56 femmes avec un âge médian de 76 ans (44-94 ans). Le traitement était récent dans 26 cas et ancien dans 39 cas (inconnu dans 10 cas). Dans 88% des cas, l'erreur relevait d'une prise journalière au lieu d'une prise hebdomadaire. L'erreur est survenue à domicile dans 46 cas ou dans un établissement de santé dans 29 cas (séjour hospitalier dans 17 cas, service de soins de suite/réadaptation (SSR) ou une maison de retraite dans 12 cas). Pour les erreurs survenues à domicile, il s'agissait majoritairement d'une erreur du patient (39 cas dont une automédication avec reprise journalière par le patient d'un ancien traitement) ou de l'infirmière (2 cas), et d'une erreur de prescription dans 5 cas (ex: manque de clarté de la prescription, erreur lors du renouvellement). Concernant les erreurs survenues en institution de santé, et lorsque l'information était disponible (26), il s'agissait toujours de la poursuite lors du séjour d'un traitement initié antérieurement. Le type d'erreur était une administration journalière au lieu d'hebdomadaire dans 93% des cas (prise sur 3 ou 3 jours consécutifs dans les 2 autres cas) sans que l'on puisse identifier correctement la cause exacte de l'erreur (erreur de retranscription ou d'administration).

La durée médiane de l'erreur était de 8 jours (1-90 j) avec une dose médiane cumulée de 77,5 mg

(20-230 mg). L'erreur a été détectée sur la base de symptômes évocateurs d'une intoxication au méthotrexate dans 50 cas (67%), avant la survenue de complications dans 20 cas, et sur les résultats d'un bilan hématologique systématique dans 2 cas. Treize (17%) patients sont restés asymptomatiques après un suivi d'au moins 4 jours et 62 (83%) ont présenté des signes évocateurs d'un surdosage en méthotrexate. Parmi ces derniers, 47 (76%) avaient un grade de sévérité  $\geq 3$ . La plus petite dose cumulée à l'origine de signes cliniques ou biologiques était de 20 mg sur 2 jours consécutifs. Les conséquences les plus fréquemment observées étaient hématologique (47 cas), digestive (39 cas dont 31 mucites), rénale (18 cas) et hépatique (13). L'évolution à distance a pu être documentée dans 68 cas avec guérison complète chez 46 patients et survenue d'un décès chez 9 patients entre J11 et J31 après le début de l'erreur. Ces décès sont tous survenus dans un contexte de prise journalière (durée médiane de l'erreur de 13 jours soit une dose cumulée médiane de 82,5 mg) chez des patients âgés en moyenne de 85 ans. Huit de ces décès sont consécutifs à une erreur survenue au cours d'un séjour en hospitalier (5) ou en SSR/maison de retraite (3). En comparant les caractéristiques des cas non sévères (patients asymptomatiques ou avec un grade  $\leq 2$ ) et des cas sévères, seuls l'âge (68,8 ans vs. 75,6 ans) et la dose moyenne cumulée (68,9 mg vs. 93 mg) étaient différents entre les deux groupes.

Cette étude confirme la sévérité des erreurs médicamenteuses avec le méthotrexate par voie orale, y compris pour des doses cumulées parfois relativement faibles. Elle souligne aussi la fréquence des erreurs survenues en établissement de santé (39%) et un taux de décès (12%) élevé.

### **3-Bilan des signalements d'erreurs médicamenteuses recus à l'ANSM**

L'ANSM a également réalisé un bilan des cas d'erreurs médicamenteuses avant et après la communication réalisée en juillet 2011 à l'appui des signalements issus de la base Erreurs Médicamenteuses, de la BNPV et des données des 3 laboratoires.

L'analyse a porté sur la période du 1<sup>er</sup> juillet 2011 au 30 juin 2014, soit 78 signalements d'erreurs médicamenteuses avérées ou potentielles correspondant pour 38 signalements à une prise quotidienne au lieu d'une prise hebdomadaire, 18 à une erreur dans le schéma d'administration autre qu'une prise par jour et 22 classés comme autre (posologies supérieures à celle recommandée mais ayant une administration hebdomadaire, confusions avec un autre médicament l'acide folique notamment, des erreurs d'omissions, des erreurs lors de passage de spécialités dosées à 2,5mg à la spécialité Imeth 10mg ou inversement).

Pour les 38 erreurs (erreurs avérées et potentielles) par prise quotidienne au lieu d'hebdomadaire :

- le traitement était une initiation dans 6 cas et une poursuite de traitement dans 19 cas (inconnu dans 13 cas).
- l'erreur est survenue à domicile dans 16 cas (dont 1 non détectée et reproduite à l'admission en établissement de santé), 4 cas en cabinet de ville (dont 1 non détectée et reproduite à l'admission en établissement de santé), 15 en établissement de santé, et 3 cas pour lequel le descriptif ne permet pas d'identifier le lieu de survenue,
- l'étape de survenue de l'erreur médicamenteuse est dans 13 cas lors de la prescription, 20 cas lors de l'administration et pour 5 cas le descriptif ne permet pas de la déterminer,
- l'erreur provenait du patient dans 14 cas, d'un professionnel de santé dans 19 cas et pour 5 cas le descriptif ne permet pas de le déterminer,
- pour les 34 erreurs avérées, l'erreur médicamenteuse a entraîné un effet indésirable pour 17 cas (1 cas dont l'effet indésirable était non grave, 11 cas ayant entraîné l'hospitalisation ou la prolongation d'hospitalisation, 3 cas ayant entraîné la mise en jeu du pronostic vital et 2 ayant entraîné le décès du patient). Dans 13 cas, il n'y a pas eu d'effet indésirable et le descriptif ne permet pas de déterminer les conséquences pour 4 cas.

L'ensemble de ces données a été présenté aux experts du groupe de travail Erreurs Médicamenteuses le 30 Septembre 2014. Il a été admis qu'une nouvelle campagne de sensibilisation était nécessaire, et que le e-learning proposé par l'Omedit Bretagne sur cette problématique était un support de formation des professionnels de santé. Deux points d'amélioration ont été identifiés comme pouvant limiter le risque d'erreur médicamenteuse, à savoir :

- Le passage à un blister sous forme de conditionnement unitaire, nécessitant néanmoins un retour vers les associations de patients atteints de polyarthrite pour lesquels des difficultés de maniabilité des blisters pourraient être un frein potentiel à l'observance,
- La mise en place d'alerte dans les logiciels de prescription et délivrance en cas de prescription journalière.

#### **4-Discussion et conclusion du Comité Technique de Pharmacovigilance**

Les membres du Comité Technique de Pharmacovigilance sont favorables à une nouvelle communication dont la cible pourrait être similaire à celle réalisée en 2011. Il a en effet été jugé important que les infirmières et les internes soient formés et sensibilisés sur les risques d'un surdosage en méthotrexate. Par ailleurs, il a été proposé d'ajouter les Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EPAHD) dans les destinataires de cette communication et d'informer les Agences régionales de Santé (ARS) afin que ces dernières relaient la communication et les outils existant.

Concernant le feuillet remis aux patients dans le cadre de la délivrance en officine, il a été indiqué que ce dernier était peu connu et qu'à l'occasion d'une mise à jour du document il serait important d'insister davantage sur la dangerosité d'un surdosage.

Concernant les propositions de mesures complémentaires, les membres du Comité Technique de Pharmacovigilance :

- Ont été favorables au module de e-learning réalisé par l'Omedit Bretagne,
- Ont proposé que les logiciels de prescription/ délivrance bloquent les ordonnances indiquant une posologie journalière de méthotrexate plutôt qu'un message d'alerte. La faisabilité de cette proposition devra être étudiée,
- Ont été favorables à la consultation des associations de patients atteints de polyarthrite rhumatoïdes pour le passage de flacons vrac à des blisters unitaires.

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

<b>Présentation des nouveaux suivis nationaux de pharmacovigilance</b>	<b>-TECFIDERA® (DMF) <i>laboratoire Biogen</i></b> <b>-AUBAGIO® (teriflunomide) <i>laboratoire Sanofi</i></b> <b>-LEMTRADA® (alemtuzumab) <i>laboratoire Gemzyme</i></b> <b>-SELINCRO® (nalmifène) <i>laboratoire Lundbeck</i></b>
Direction en charge du dossier	NEURHO
<p><u>Au cours du Comité technique, La Direction Produit NEURHO a présenté l'ouverture des suivis nationaux de pharmacovigilance des spécialités suivantes :</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>-TECFIDERA® (DMF)</li><li>-AUBAGIO® (teriflunomide)</li><li>-LEMTRADA® (alemtuzumab)</li><li>-SELINCRO® (nalmifène)</li></ul>	