

# **RAPPORT D'ACTIVITE**

## **PHARMACOVIGILANCE 2008**

La pharmacovigilance est la surveillance et la prévention du risque d'effet indésirable, que ce risque soit potentiel ou avéré, des médicaments lorsqu'ils sont consommés largement dans le cadre de leur commercialisation. Elle s'exprime par :

- > le recueil basé sur la notification spontanée des effets indésirables par les professionnels de santé et les industriels avec l'appui du réseau des 31 centres régionaux de pharmacovigilance
- > l'évaluation des informations et le cas échéant la mise en place d'enquêtes pour approfondir l'analyse des risques
- > l'appréciation du profil de sécurité d'emploi du médicament en fonction des données recueillies
- > la prise de mesures correctives (précautions ou restriction d'emploi, contre-indications, voire retrait du produit) et la communication vers les professionnels de santé et le public.

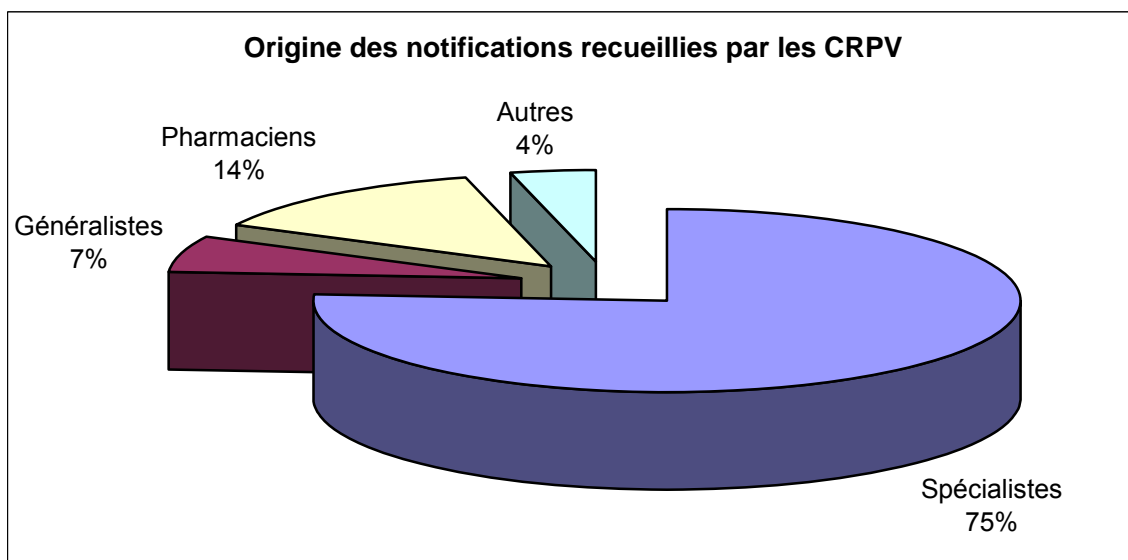
## Renforcement du dispositif de sécurité d'emploi des médicaments

Garantir la sécurité des patients par une meilleure gestion du risque lié à l'utilisation des médicaments est un enjeu essentiel de santé publique. Cet enjeu prend place dans l'approche d'évaluation permanente du rapport entre le bénéfice et le risque des médicaments.

Des dispositions récentes ont renforcé la surveillance des effets indésirables des médicaments par l'intégration de nouvelles exigences, notamment la mise en place de plans de gestion de risque et d'inspection de pharmacovigilance. Il s'agit de la directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain et du règlement (CE) n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain).

## Notifications des effets indésirables

En 2007, plus de 20 000 effets indésirables ont été recueillis par les CRPV dont la moitié concernait des effets indésirables graves. Les laboratoires pharmaceutiques ont envoyé 147751 fiches de déclaration d'effets indésirables graves (fiches initiales et de suivi) : 22 097 fiches concernaient des effets indésirables graves notifiés en France (doublons et des mises à jour inclus), les autres provenant des autres Etats Membres de l'Union européenne et des pays tiers.



## Activité nationale

ACTIVITE NATIONALE	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Suspension – Retrait - Arrêt de commercialisation	9	19	2	3	2	3 <sup>1</sup>	2	4
Dossiers présentés en Comité technique	59	62	47	45	43	77	78	73
Dossiers présentés en Commission nationale	21	29	18	19	18	27	26	24
Demandes nationales d'AMM	12	21	13	6	18	13	14	30
Demandes d'extension d'indication	11	21	27	20	15	49	10	13
Demandes de modifications de l'information médicale (DMI)	96	74	66	100	100	82	97	82
Lettres aux professionnels de santé	29	29	23	22	19	22	33	41
Effets CRPV (observations)								
Nombre total	17063	18692	18907	18509	20116	19528	20648	20913
Effets graves	7853	8721	8666	8883	10002	9984	10472	10842
Effets graves industriels (fiches de déclaration)	53237	64737	85502	91477	111150	132080	131986	147751
France	13845	14716	15128	14894	16790	18274 <sup>2</sup>	18093	22097
Europe	1894	2009	2846	4072	5133	6012	4190	3817
Hors Europe	37498	48012	67528	72511	89227	107794	110728	121837
Nombre total de Rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance	2180	2475	2852	2723	2940	3286	3520	3674
Nombre de Rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance déposés dans le cadre d'un renouvellement quinquennal						1197	1506	1281
Observations Médicaments Dérivés du Sang (MDS)	297	392	380	388	488	506	548	524

<sup>1</sup> Correspondant à 12 spécialités pharmaceutiques

<sup>2</sup> Correspondant à 7478 observations (en tenant compte des doublons et des mises à jour)

## Ancrage européen

La pharmacovigilance française participe activement au système communautaire de pharmacovigilance qui s'appuie sur une collaboration étroite entre les Etats membres dans l'évaluation de la sécurité d'emploi des médicaments.

ACTIVITE EUROPEENNE	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Saisine communautaire	7	9	13	16	10	11	6	8
Dossiers d'AMM	62	59	43	50	68	65	84	112
Mesures de suivi/Obligations spécifiques	48	73	99	116	109	155	122	168
Rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR)	260	251	296	322	299	264	211	197
Modifications du RCP (Variation type II)	124	128	135	172	173	213	106	243
Renouvellements quinquennaux	29	55	57	86	96	103	73	119
Alertes rapides	8	10	11	9	24	19	14	20
Infobox	100	83	103	71	62	70	76	89

## ACTUALITES EN PHARMACOVIGILANCE

### Nouvelle base nationale de pharmacovigilance

Une nouvelle base nationale de pharmacovigilance est entrée en juin 2007 en phase de production auprès du réseau des 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance et des unités de pharmacovigilance de l'Afssaps. Ce projet, initié en 2004, permet la mise en conformité des systèmes de l'Afssaps avec les standards de codage et de communication édictés par la communauté pharmaceutique internationale, et requis par la réglementation européenne. Il doit permettre en particulier d'effectuer une transmission électronique d'observations individuelles de pharmacovigilance (ICSRs) entre tous les partenaires de la communauté EudraVigilance (Agences européennes dont l'Afssaps, EMEA). La transmission électronique des ICSRs avec les industriels est en cours de réalisation.

### Nouveau décret de pharmacovigilance

Un nouveau décret de pharmacovigilance daté du 26 décembre 2007, transposant une partie de la directive communautaire 2004/27/CE, a modifié le cadre réglementaire défini dans le code de la santé publique. Ces modifications concernent notamment :

- la périodicité de soumission des rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR),
- l'extension des déclarations d'effets indésirables à la transmission d'agents infectieux,
- l'obligation, pour une entreprise ou organisme exploitant un médicament ou produit, de communiquer préalablement, ou simultanément en cas d'urgence, à l'Afssaps, toute information portant sur la pharmacovigilance, avant de la communiquer au grand public,
- la précision que le responsable de pharmacovigilance doit résider dans un Etat membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen.

### Protélos®

Protélos® (ranélate de strontium) est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose et bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché européenne depuis 2004. En novembre 2007, l'Afssaps a lancé une alerte au niveau européen, en raison de la survenue de 16 cas de réactions allergiques graves (syndrome DRESS – Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), dont 13 en France, rapportés chez des patients traités par Protelos®. Dans deux cas, ces effets indésirables avaient conduit au décès du patient. Le syndrome DRESS est une réaction allergique grave entraînant l'atteinte d'un ou plusieurs organes, notamment le foie et le rein.

Un communiqué de presse a été diffusé le 29 novembre 2007, précisant que les patients traités par Protelos® devaient arrêter immédiatement et définitivement leur traitement en cas de survenue d'une éruption cutanée et consulter rapidement un médecin.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice ont été modifiés et une lettre détaillant ces informations a été adressée aux professionnels de santé concernés (médecins généralistes, rhumatologues (ville et/hopital), médecins internistes, dermatologues (ville et/hopital) et pharmaciens).

### Toxine botulique

En France, 4 spécialités à base de toxine botulinique disposent d'une Autorisation de Mise sur le Marché et sont commercialisées :

BOTOX (toxine botulinique de type A) des laboratoires Allergan,  
DYSPORT (toxine botulinique de type A) des laboratoires Beaufour-Ipsen,  
NEUROBLOC (toxine botulinique de type B) des laboratoires Solstice Neurosciences  
VISTABEL (toxine botulinique de type A) des laboratoires Allergan

BOTOX, DYSPORT et NEUROBLOC sont des spécialités réservées à l'usage hospitalier et essentiellement indiquées dans des indications neurologiques : NEUROBLOC est uniquement indiquée dans le torticolis ; BOTOX et DYSPORT sont en outre indiquées dans le blépharospasme, le spasme hémifacial, le traitement symptomatique local de la spasticité des membres supérieurs et/ou inférieurs, le traitement de la déformation dynamique du pied en équin chez les enfants présentant

une spasticité due à une infirmité motrice cérébrale. Par ailleurs, BOTOX est également autorisé dans les troubles de l'oculomotricité et dans l'hyperhidrose axillaire sévère .

VISTABEL est la seule toxine botulinique qui a une indication en cosmétique dans la « correction temporaire des rides verticales intersourcilières ». Sa prescription est réservée aux spécialistes en chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, en dermatologie et en chirurgie de la face et du cou et chirurgie maxillo-faciale et en ophtalmologie.

En juillet 2006, le Groupe de Travail Européen de Pharmacovigilance a évalué, pour toutes les spécialités contenant de la toxine botulinique, les risques d'effets indésirables liés à la diffusion de la toxine. Des cas de faiblesse musculaire excessive, de dysphagie et de pneumopathie d'inhalation fatales dans de très rares cas, avaient en effet été rapportés, en rapport avec la diffusion à distance du site d'administration, de la toxine.

A l'issue de cette évaluation, les rubriques 4.4-Mises en garde et précautions d'emploi et 4.8-Effets indésirables des résumés des caractéristiques (RCP) des quatre spécialités à base de toxine botulinique ont été renforcées concernant le risque de diffusion de la toxine et une lettre aux professionnels de santé commune aux 4 spécialités a été envoyée à une large cible en France afin de les informer de cette modification début juillet 2007 ( neurologues, pédiatres, endocrinologues, internistes, médecin de rééducation physique et chirurgiens orthopédistes hospitaliers, ophtalmologues, dermatologues, spécialistes en chirurgie plastique, en chirurgie reconstructrice, en chirurgie esthétique, en chirurgie de la face et du cou, en chirurgie maxillo-faciale et pharmaciens de ville et hospitaliers).

De plus, il a été demandé à l'ensemble des laboratoires concernés de soumettre un plan de gestion de ce risque européen comprenant des outils de minimisation du risque et une étude d'utilisation de la toxine botulinique afin d'évaluer l'utilisation hors-AMM des toxines botuliniques. L'évaluation de ce PGR est en cours au niveau national.

## **Biphosphonates**

Les biphosphonates (BP) représentent une classe de médicaments dont certains, administrés par voie intraveineuse (IV), ont des indications en oncologie. D'autres sont notamment autorisés dans le traitement de l'ostéoporose. Dans ce cas, ils sont principalement administrés par voie orale à l'exception de l'Aclasta® (zoledronate) et de Bonviva (ibandronate).

Depuis 2003, des publications signalent un effet indésirable grave imputable aux biphosphonates (BP) : l'ostéonécrose de la mandibule et/ou du maxillaire (ONM). En juillet 2005, l'agence européenne du médicament (EMA) et l'Afssaps avaient informé les prescripteurs de ce risque et émis des recommandations concernant la prescription de biphosphonates administrés par voie intraveineuse.

Depuis, de nombreux cas d'ONM continuent d'être rapportés chez des patients traités par BP. Dans la très grande majorité des cas, ces patients étaient traités par BP IV dans le cadre d'une pathologie maligne. Cependant, quelques publications rapportent également des cas d'ONM chez des patients traités par BP dans le cadre du traitement de l'ostéoporose.

L'ONM, dont le diagnostic est souvent retardé, est d'intensité douloureuse variable, difficile à traiter et peut entraîner des séquelles. Il n'y a pas, à l'heure actuelle, de traitement curatif. Il est donc important que les prescripteurs de BP, ainsi que les chirurgiens dentistes, les stomatologues et les chirurgiens maxillo-faciaux, soient informés des risques de complications bucco-dentaires et osseuses graves qui existent pendant et après un traitement par BP et qu'ils en informent leurs patients.

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, en collaboration avec un groupe d'experts comprenant des cliniciens, des stomatologues, des chirurgiens maxillo-faciaux et des chirurgiens dentistes a élaboré des recommandations (disponibles sur le site de l'Afssaps : [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)) concernant la prise en charge bucco-dentaires des patients traités par BP. Ces recommandations concernent trois situations :

- patients candidats à un traitement par BP ;
- patients traités par BP sans évidence d'ONM ;
- patients traités par BP atteints d'une ONM avérée.

Ces recommandations seront mises à jour régulièrement afin de prendre en compte les dernières données scientifiques concernant cette complication du traitement par les BP.

### **Erreur d'administration intrathécale de Vinca-alcaloïdes (vindésine, vincristine et vinblastine)**

Au cours des traitements en onco-hématologie, les injections intrathécales de cytotoxiques et/ou de corticoïdes peuvent être associées à d'autres chimiothérapies administrées par voie intra-veineuse comportant notamment des vinca-alcaloïdes.

Les vinca-alcaloïdes présentent une neurotoxicité majeure tant centrale que périphérique et doivent être utilisés par voie intraveineuse stricte. L'administration intrathécale de vinca-alcaloïdes est mortelle. De 2000 à 2006, les sept cas rapportés en France d'administration accidentelle de vinca-alcaloïdes par voie intrathécale ont tous présenté une issue fatale.

Afin de limiter ce risque d'erreur, l'Afssaps a élaboré des recommandations, applicables tant chez l'adulte que chez l'enfant :

- Diluer dans des poches de 50 ou 100ml les vinca-alcaloïdes et les administrer en perfusion intraveineuse rapide de 5 à 10 minutes (en surveillant l'absence d'extravasation).
  - Lors de chimiothérapies anticancéreuses associant des vinca-alcaloïdes en administration intraveineuse et des médicaments administrés par voie intrathécale :
    - Dissocier dans le temps l'administration intraveineuse de vinca-alcaloïdes et l'administration intrathécale d'autres anticancéreux ;
    - Séparer les circuits d'acheminement des préparations destinées à la voie intraveineuse et celles destinées à la voie intrathécale pour un même patient ;
    - Veiller à ne jamais mélanger sur le même plateau de soin des préparations destinées à la voie intrathécale avec d'autres préparations injectables ;
    - Déconditionner uniquement au lit du patient les produits destinés à la voie intrathécale ;
    - Instaurer une procédure de double lecture (à haute voix) de l'étiquette des produits (médecin/infirmière, médecin/médecin) avant l'administration ;
    - Mettre en place un enregistrement de ce double contrôle, attesté par la signature des soignants après le geste.
  - Afficher la liste des produits autorisés par voie intrathécale dans tous les services concernés.
- Une lettre d'information relative à ces recommandations, a été diffusée en mai 2007 aux professionnels de santé concernés (pharmaciens hospitaliers, médecins oncologues, hématologues, internistes, pédiatres hospitaliers) ainsi qu'aux directeurs des établissements de santé.