

# Compte rendu de séance

CT012014013  
24/01/2014  
Direction de la Surveillance  
Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance  
Dr. Patrick Maison

## Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT01201401

Séance du 21 Janvier 2014 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie-Blanche VALNET-RABIER	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mélanie MOLTENIS	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Françoise HARAMBURU	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Ghada MIREMONT SALAME	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sophie FEDRIZZI	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alain ESCHALIER	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie ZENUT	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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Michel MALLARET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Céline VILLIER	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Jacques CARON	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sophie GAUTIER	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Laure LAROCHE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Louis MERLE	Suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Julie HUSSER	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"/>
Anne DEFAULT	Suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Dominique HILLAIRE-BUYS	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Véronique PINZANI	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pierre GILLET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nadine PETITPAIN	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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Caroline JOYAU	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Milou-Daniel DRICI	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Fanny ROCHER	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sylvie FAVRELIERE	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Thierry TRENQUE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Malak ABOU TAAM	Suppléante	<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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Haleh BAGHERI	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Soraya QASSEMI	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fabienne MANRIQUE	ARC	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Frédérique BEAU-SALINAS	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Hervé LE LOUET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laure THOMAS	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Agnès LILLO LE LOUET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Christine LE BELLER	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Virginie FULDA	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pirayeh DUFOUR-LAMARTINIE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sixtine GINISTY	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Benjamin BONNET	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Michel BIOUR	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Joëlle MICHOT	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Françoise BAVOUX	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caroline PECRIAUX	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
<b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>			
Patrick MAISON	Directeur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Isabelle ROBINE	Chargée de mission au PRAC	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Laure VEYRIES	Référent Information scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance</b>			
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"/>
Dorothée DURAND	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie GRENE-LEROUGE	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Myriam MALOTAUX	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Cyndie PICOT	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Emilie VITTAZ	Coordonnateur des réseaux de vigilance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Charlotte ABLARD	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Siham KHITER	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle Plateforme de réception et d'orientation des signaux</b>			
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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Carole FOSSET-MARTINETTI	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Annabelle LECOMPTE-PAGE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sylvie LEREBOURS	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Véronique PIZZOGLIO	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Emmanuelle RIPOCHE	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Julia PORTEBOIS	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, NEPHROLOGIE</b>			
Pierre DEMOLIS	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Alexandre MOREAU	Directeur Adjoint	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Produits en Hématologie, Immunologie, Néphrologie</b>			
Marc MARTIN	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Emilie BRETON	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Céline CHARTIER	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Véronique TONNAY	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Produits en Oncologie, Radiopharmaceutique</b>			
Vincent GAZIN	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Philippe FARFOUR	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nicolas VASSEUR	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Liora BRUNEL	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tessy BENSABAT	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE</b>			
Joseph EMMERICH	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Céline DRUET	Directrice Adjointe	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Produits Cardiovasculaire, Thrombose, Métabolisme</b>			
Lofti BOUDALI	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Mouna ABANE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gwennaëlle EVEN	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Françoise GOEBEL	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Bénédicte HAY	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Solène VILLANOVA	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Produits en Endocrinologie, Gynécologie, Urologie</b>			
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"/>
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS</b>			
Florent PERIN-DUREAU	Directeur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie RICHARD	Directrice Adjointe	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie</b>			
Catherine DEGUINES	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Laura ANDREOLI	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Carine CONDY	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Claire FERARD	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Mélanie LEPLAY	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie PAREL	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Produits Antalgie, Rhumatologie, Pneumologie, ORL, Stomatologie et Ophtalmologie</b>			
Sylvain GUEHO	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>
<b>Produits Stupéfiants et Psychotropes</b>			
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"/>
Elena SALAZAR	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Charlotte PION	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES</b>			
Caroline SEMAILLE	Directrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Alban DHANANI	Directeur Adjoint	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Produits en Maladies Infectieuses</b>			
Nathalie MORGENSZTEJN	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Ingrid CHAU	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sophie CHOULIKA	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Aurélien VITORES	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
<b>Produits en Dermatologie, hépato-gastroentérologie et Maladies métaboliques rares</b>			
Nathalie DUMARCET	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Dina SANCTUSSY	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Elodie SOLE	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Camille SCHURTZ	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Violaine VERMILLARD	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>DIRECTION DES THERAPIES INNOVANTES, DES PRODUITS ISSUS DU CORPS HUMAIN ET DES VACCINS</b>			
Nicolas FERRY	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Dominique LABBE	Directrice Adjointe	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Vaccins, Médicaments dérivés du sang</b>			
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

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée au cours de la séance du Comité technique de pharmacovigilance du 21 janvier 2014.

Points	Sujets abordés	Action :	Avis EU nécessaire avant publication
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>		
	<b>Erreur ! Source du renvoi introuvable.</b> décembre 2013 CT012013093	Pour adoption	
<b>2.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>		
2.1	Suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de MEOPA : KALINOX® ENTONOX® OXYNOX® ANTASOL®	Pour avis	
2.2	Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité STAMARIL®	Pour avis	Non
2.3	Evaluation des données de sécurité dans le cadre de la révision du B/R du TIAPRIDAL® (tiapride)	Pour avis	
2.4	Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité SIMPONI® (bilan à un an de commercialisation)	Pour avis	
<b>3.</b>	<b>Tour de Table</b>		

## Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier</b>	<b>Suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de MEOPA (Mélange Equimolaire Oxygène Protoxyde d'Azote) : KALINOX® ENTONOX® OXYNOX® ANTASOL®</b>				
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 Nantes				
<b>Critères de passage</b>					
	Analyse des données de sécurité				
	<i>Retour du réseau de pharmacovigilance</i>				
<b>Références documentaires</b>					
Présentation et rapport d'expertise du CRPV de Nantes					
<b>Suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de MEOPA : KALINOX® ENTONOX® OXYNOX® ANTASOL®</b>					
<b>Noms commerciaux</b>	<b>Kalinox®</b>	<b>Oxynox®</b>	<b>Entonox® (Ex Médimix®)</b>	<b>Antasol® 135</b>	<b>Antasol® 180</b>
<b>DCI</b>	Mélanges équimolaires d'oxygène et de protoxyde d'azote				
<b>Formes pharmaceutiques</b>	Gaz médicinal comprimé				
<b>Classe pharmacologique</b>	Analgésiques non morphiniques Oxygénateurs sanguins Sédatifs				
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Nationale devenue Reconnaissance mutuelle	Nationale	Nationale	Nationale	
<b>Date de la première AMM</b>	15/11/2001	23/12/2004	15/11/2001	21/09/2001	22/08/2011
<b>Date de commercialisation</b>	01/09/2004	01/03/2005	20/04/2002	11/12/2001	15/03/2012
<b>Titulaires des AMM</b>	Air Liquide Santé International	Air Products	Linde France (depuis le 20/09/2010) Linde Healthcare (le 12/08/2009) AGA Medical (le 15/11/2001)	Sol France	
<b>SMR</b>	Important		Important	Important	

## **1-Introduction**

Les mélanges équimolaires d'oxygène et de protoxyde d'azote (MEOPA) sont des gaz médicaux comprimés en bouteille pour inhalation. Les spécialités Kalinox®, Entonox® et Antasol® ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2001, Oxynox® en 2004, selon une procédure nationale. La spécialité Entonox® était initialement commercialisée sous le nom de Médimix® (changement de nom suivant l'avis de la Commission de Transparence du 03/09/2008). Depuis le 20/09/2011, l'AMM de Kalinox® est devenue reconnaissance mutuelle, la France étant l'Etat-membre de référence.

Jusqu'en 2009, les MEOPA en bouteille étaient réservés à l'usage hospitalier. Depuis le 30 novembre 2009 pour les spécialités Kalinox®, Entonox®, Oxynox®, et depuis le 2 décembre 2009 pour la spécialité Antasol®, une modification des AMM autorise leur sortie de la réserve hospitalière. Ces produits peuvent maintenant être délivrés pour un usage professionnel, en particulier dans les cabinets dentaires. Cette sortie de la réserve hospitalière s'accompagne d'un plan de gestion des risques (PGR) ainsi que de suivis de pharmacovigilance et d'addictovigilance confiés respectivement aux Centre de pharmacovigilance (CRPV) et Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) de Nantes.

Lors d'un premier bilan en novembre 2010, plusieurs points ont attiré l'attention, tels que le potentiel de dépendance, le risque d'infertilité et le risque embryo-foetotoxique en lien avec une exposition professionnelle et la survenue de cas de convulsions.

Un second bilan a été présenté au Comité Technique de Pharmacovigilance en Janvier 2012. Celui-ci a conclu à la nécessité d'une harmonisation des Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) des différentes spécialités, ainsi qu'à la modification de la rubrique 4.6 « Grossesse et allaitement » des RCP concernant le risque lié à l'exposition professionnelle, en ajoutant la mention suivante : « *Chez les femmes professionnellement exposées à une inhalation chronique de protoxyde d'azote en cours de grossesse, en particulier en l'absence de système de récupération des gaz, une augmentation des avortements spontanés et des malformations a été évoquée. Cependant ces effets sont contestables en raison des biais méthodologiques rencontrés, des conditions d'exposition concernées et de l'absence de risque observé dans des études ultérieures.* »

Ce second bilan n'avait pas mis en évidence de nouveau risque et a orienté le suivi vers les risques ciblés suivants : convulsions, erreurs médicamenteuses, effets liés à l'exposition professionnelle, utilisation chez les très jeunes enfants et cas d'abus, mésusage et pharmacodépendance.

Ce troisième bilan du CRPV de Nantes concerne le suivi de pharmacovigilance des effets indésirables rapportés avec des MEOPA sur la période de novembre 2011 à septembre 2013. Les données d'addictovigilance sur cette même période ont été présentées par le CEIP de Nantes au Comité Technique des CEIP du 24 octobre 2013.

## **2-Méthode**

Les données suivantes ont servi à l'élaboration du rapport par le CRPV de Nantes:

- Les données des laboratoires : bilans semestriels et rapports actualisés de pharmacovigilance (PSURs) fournis par les laboratoires pharmaceutiques concernés, sur des périodes variables
- Les données de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) interrogée le 30 septembre 2013 sur les critères suivants : pas de limite de temps, imputabilité OMS Suspect ou Interaction, Produit ou Spécialité ANTASOL% ou ENTONOX% ou KALINOX% ou MEDIMIX% ou OXYNOX% OU Substance OXYGENE ET Substance PROTOXYDE D'AZOTE. Cette requête a permis la récupération de 133 cas. Pour la présente période d'enquête, les cas enregistrés du 17/11/2011 au 30/09/2013 ont été sélectionnés
- Les données du guichet erreurs médicamenteuses avec une date de réception des cas du 01/11/2011 au 30/09/2013
- Les données de la littérature via l'interrogation de Pubmed en croisant les termes Mesh « nitrous oxide » et « adverse effects » sur la période du 01/12/2011 au 31/12/2013.

## **3-Résultats**

### **3.1 Données de consommation**

Les données de distribution en France fournies par les laboratoires mettent en évidence une augmentation des dispensations de MEOPA dans les cabinets dentaires de ville sur la période 2012/2013. Celles-ci restent cependant très largement inférieures aux dispensations hospitalières. Il est à noter que l'Oxynox® n'est à ce jour pas sorti de la réserve hospitalière et reste exclusivement consommé en milieu hospitalier bien qu'il dispose d'une autorisation de sortie de réserve hospitalière.

## 3.2 Effets indésirables

Dans ce bilan, bien qu'une augmentation des dispensations de MEOPA en ville soit mise en évidence, la majorité des effets rapportés résultent d'une utilisation hospitalière.

### 3.2.1 Effets indésirables non graves

Cent-vingt-deux cas associés à 196 effets indésirables non graves ont été rapportés. La majorité des effets sont connus et listés.

Les effets les plus représentés sont :

- les affections du système nerveux (n=60) avec majoritairement des paresthésies, des altérations de l'état de conscience ou sédation/somnolence, ainsi que des cas de céphalées (n=5, effet non listé)
- les affections gastro-intestinales (n=41) majoritairement représentées par des nausées et vomissements
- les troubles généraux et anomalies au site d'administration (n=30), avec principalement inefficacité médicamenteuse et douleur
- les affections de l'oreille et du labyrinthe (n=22) avec majoritairement des vertiges (effet non listé pour Kalinox®), ainsi que des acouphènes (n=8, effet non listé)
- les affections psychiatriques (n=17)

### 3.2.2 Effets indésirables graves

Vingt-deux cas ont été associés à 47 effets indésirables graves. Parmi ces 22 cas, 14 cas ont été rapportés avec Kalinox®, 5 avec Entonox®, 2 avec Oxynox® et 1 avec la substance protoxyde d'azote/oxygène. Quatorze de ces cas étaient issus de la BNPV.

Ces cas graves sont représentés principalement par les effets suivants :

- les affections du système nerveux (n=23) en particulier les convulsions (n=8)
- les affections gastro-intestinales (n=5) dont les nausées/vomissements (n=4)
- les troubles généraux et anomalies au site d'administration (n=3)
- les affections cardiaques (n=3)
- les affections vasculaires (n=3)
- les lésions, intoxications et complications liées aux procédures (n=3) dont 2 erreurs médicamenteuses

### 3.2.3 Effets indésirables ciblés

#### Convulsions :

Sept nouveaux cas peu documentés de convulsions sont rapportés sur la période étudiée (3 adultes et 4 enfants). Les convulsions sont apparues dans les premières minutes d'administration du MEOPA, à l'exception d'un cas survenu à l'arrêt du MEOPA. Dans 2 cas, il existe un antécédent d'épilepsie ou de convulsion, et dans un cas l'effet s'est produit dans un contexte d'angoisse avec crise de spasmophilie. Dans ces cas, le rôle de l'hypoxie n'a pas toujours été évoqué. L'ajout de cet effet avait été refusé par ce même laboratoire lors d'une demande de modification de l'information (DMI) concernant leur spécialité de protoxyde d'azote.

#### Erreurs médicamenteuses :

Huit nouveaux cas d'erreur médicamenteuse sont rapportés sur la période étudiée dont 4 cas d'erreur potentielle, 2 cas d'erreur avérée avec effet indésirable et 2 cas d'erreur avérée sans effet indésirable. Ces erreurs sont des confusions effectuées entre Kalinox® et des obus d'oxygène pour 4 cas, entre Antasol® et oxygène dans 2 cas, Oxynox® et oxygène dans 1 cas et Antasol® et Kinox® (monoxyde d'azote) dans 1 cas. Les erreurs d'administration de gaz à usage médical font parties des « Never Events », événements qui ne devraient jamais arriver en établissement de santé.

#### Exposition professionnelle :

Quatre nouveaux cas, non graves, sont rapportés dans les PSUR sur la période étudiée. Les effets sont les mêmes que ceux observés chez les patients (nausées, céphalées, vertiges, palpitations, inconfort, faiblesse, malaise). Aucun nouveau cas de trouble de fertilité ou d'avortement spontané n'a été rapporté. Il existe une réglementation spécifique pour les concentrations ambiantes de protoxyde d'azote utilisé en anesthésie (les concentrations doivent être à moins de 25 ppm à proximité du malade et du personnel durant la phase d'entretien de l'anesthésie), mais il n'existe pas de réglementation spécifique au MEOPA. Un courrier a été envoyé par l'ANSM à l'INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles) courant décembre 2013 afin que

l'INRS se saisisse du sujet de l'exposition au MEOPA du personnel (mesures d'exposition, mise au point globale sur le sujet, diffusion de l'information et recommandations si nécessaire).

#### Mésusage, abus, pharmacodépendance :

Trois cas dont 1 cas grave ont été rapportés. Les cas de mésusage, abus et dépendance sont souvent peu directement notifiés et sont mis en évidence par les manifestations neurologiques ou hématologiques liés au déficit en vitamine B12. Les cas d'addictovigilance ont été présentés lors du Comité technique des CEIP, et il a été souligné que le MEOPA a un potentiel d'abus et de dépendance décrit dans la littérature et qu'il existe des cas de dépendance majeure et d'abus à ce médicament. Les consommations problématiques sont souvent caractérisées par des personnes jeunes présentant une forte préoccupation pour leur consommation, avec un comportement de transgression pour obtenir le produit. Par ailleurs, les notifications d'abus de protoxyde d'azote pur sont rapportées dans la littérature.

#### Très jeunes enfants :

Onze cas concernant des enfants âgés de 4 ans ou moins ont été rapportés, majoritairement représentés par des nausées ou vomissements (n=4) et des convulsions (n=4). Les autres effets décrits sont des rêves intenses, une hyperactivité bronchique et une inefficacité. Huit autres cas sont décrits dans une étude belge chez des enfants âgés de 6 mois à 16 ans (vomissements, toux, rêves intenses) sans pouvoir distinguer quels effets sont survenus chez les enfants de 4 ans ou moins. Il est mentionné dans le RCP que le taux de succès chez les enfants de moins de 3 ans est plus faible car la concentration alvéolaire minimum efficace est supérieure à celle des enfants plus grands. Un seul cas d'inefficacité est rapporté pendant la période étudiée.

#### 4-Conclusion du rapporteur

Aucun nouveau signal n'est identifié, cependant le passage en ville est encore récent et peu de données en provenance de la ville sont disponibles.

Une méconnaissance du médicament justifie de renforcer la formation des professionnels de santé, en ville et à l'hôpital.

Les propositions du rapporteur sont les suivantes :

- poursuivre le suivi national de pharmacovigilance
- harmoniser les modalités de suivi ainsi que la présentation des données de consommation
- ajouter les effets indésirables 'convulsions', 'sensations vertigineuses' et 'céphalées' dans la section 4.8 du RCP et dans la rubrique correspondante de la notice des spécialités de MEOPA
- préciser la durée d'inhalation maximum par jour dans la rubrique 4.2 du RCP
- expliciter le risque de myélonéuropathie et/ou d'anémie par carence en vitamine B12 dans la rubrique 4.4 du RCP.

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

Les propositions du rapporteur sont approuvées par le Comité technique. Cependant, l'ajout de l'effet indésirable 'convulsions' en rubrique 4.8 du RCP des spécialités de MEOPA reste à discuter de façon plus précise. Le CRPV de Nantes tentera d'obtenir des informations complémentaires sur les cas signalés. Une analyse de l'ensemble des cas de convulsions rapportés avec des MEOPA sans limite de temps en France et hors France est requise pour présentation au Comité technique de pharmacovigilance de mars 2014 afin de décider de la pertinence de lister cet effet indésirable.

Il est souligné par les membres du Comité technique qu'un rappel semble nécessaire sur les bonnes pratiques d'utilisation et d'administration des MEOPA, et sur leur statut de médicament nécessitant une prescription médicale et la mention de l'administration dans le dossier patient. Une enquête d'addictovigilance concernant l'usage à l'hôpital a été proposée par le Comité technique des CEIP auprès des pharmacies à usage intérieur, des Comités de lutte contre la douleur et des principaux services utilisateurs. Une évaluation des pratiques professionnelles (EPP) est en cours au CHU de Nantes sur l'utilisation et les connaissances sur le MEOPA par le personnel hospitalier.

Les propositions du rapporteur et les points soulevés par le Comité technique doivent être à nouveau discutés lors du Comité technique de mars 2014, afin de conclure sur l'ajout ou non de l'effet indésirable 'convulsion' et sur la nécessité d'une communication vers les professionnels de santé concernant les bonnes pratiques d'utilisation et d'administration des MEOPA.

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 STAMARIL®</b>	
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 thérapies innovantes, des produits issus du corps humain et des vaccins	
CRPV en charge du dossier	CRPV de Rouen	
	<b>Critères de passage</b>	
	Analyse des données de sécurité	
	Retour du réseau de pharmacovigilance	

### Références documentaires

Présentation et rapport d'expertise du CRPV de Rouen

### Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité STAMARIL®

#### **EFFETS INDÉSIRABLES NEUROTROPES ET VISCÉROTROPES DU STAMARIL® : BILAN ACTUALISÉ DE PHARMACOVIGILANCE**

##### 1. **Introduction**

Nom commercial	STAMARIL®
DCI	Virus de la fièvre jaune
Forme pharmaceutique	Poudre et solvant pour suspension injectable
Classe pharmacologique	Vaccin de la fièvre jaune atténué
Procédure d'enregistrement	Reconnaissance mutuelle (Allemagne RMS)
Titulaire de l'AMM	Sanofi Pasteur MSD Multidoses AMM : 06/12/83 Monodose AMM : 27/01/86

Le CRPV de Rouen a présenté au Comité technique, un bilan actualisé des effets indésirables graves notifiés en France et survenus au décours de l'administration du vaccin Stamaril® entre 1994 et le 31 août 2013. Depuis 2001, des effets indésirables graves de type neurotrope et viscérotrope ont été publiés dans la littérature internationale, avec une évolution fatale pour certains d'entre eux. Bien que de tels effets soient rarissimes, l'ANSM a chargé le CRPV de Rouen d'un suivi national de ces effets depuis février 2007.

Pour mémoire, le précédent bilan avait été présenté en Comité Technique de Pharmacovigilance en novembre 2006.

##### 2. **Bilan de pharmacovigilance**

L'objectif de ce bilan concerne l'identification de possibles cas d'atteinte de type neurotrope (YEL-AND) ou viscérotrope (YEL-AVD) attribuables à la vaccination. L'imputabilité des observations a été réalisée par le CRPV, en tenant compte de la classification établie par un groupe de travail américain des CDC (*Centers of Disease Control and Prevention, Atlanta, US*).

Entre 1994 et le 31 août 2013, 328 cas graves ont été rapportés. Parmi-eux, ont été dénombrés 3 cas suspects de YEL-AVD et 16 cas de YEL-AND dont :

- 11 cas suspects dont cinq d'atteinte auto-immune impliquant le système nerveux central et 3 d'atteinte auto-immune impliquant le système nerveux périphérique,
- 2 cas vraisemblables,
- 3 cas probables d'atteinte auto-immune impliquant le système nerveux périphérique.

Pour ces 19 patients, l'évolution a été favorable dans 16 cas incluant les trois observations de YEL-AVD, guérison avec séquelles dans 1 cas, non rétabli dans 1 cas et non renseigné dans 1 cas. A noter un cas de YEL-AVD et cinq cas de YEL-AND rapportés après une revaccination sans signalement d'aucun événement

particulier lors des premières injections.

Une analyse des taux de notification des cas nationaux de YEL-AVD et de YEL-AND par tranche d'âge confirme les données de la littérature à savoir un taux de notification de ces réactions graves supérieur chez les plus de 60 ans à ce qui est observé dans les autres classes d'âges. Ce facteur de risque est mentionné dans le RCP actuel.

### **3. Conclusions du Comité technique de pharmacovigilance**

Au vu de ces données, le Comité technique s'est accordé en faveur d'un arrêt du suivi national de pharmacovigilance des YEL-AVD et des YEL-AND assuré par le CRPV de Rouen. En effet, en raison des connaissances acquises sur le risque rare de survenue de ce type de réactions (0,25 – 0,8/100 000 doses), le RCP et la notice patient du Stamaril® avait déjà fait l'objet d'une harmonisation au niveau européen en juillet 2006. L'année suivante, une optimisation des moyens d'information au sujet des ces effets graves fut possible au moyen d'une notice-patient remise à chaque sujet vacciné en Centre de Vaccination Internationale (CVI).

Néanmoins, en raison de la gravité et de la difficulté du diagnostic des YEL-AVD et des YEL-AND, le Comité technique a jugé indispensable de profiter du plan européen de gestion des risques (PGR), à ce jour en cours de validation au niveau national, pour mieux orienter les cliniciens dans l'étude du lien de causalité entre ce type de réactions et le vaccin. Ce PGR prévoit que dans le cadre d'une hospitalisation liée une suspicion de YEL-AVD/YEL-AND, le clinicien, s'il le souhaite, puisse recourir à la réalisation de tests complémentaires nécessaires à la qualification de ce type de réaction indésirable grave avec une prise en charge de l'acheminement et de l'analyse des prélèvements biologiques par le *Robert Koch Institute* (RKI, Allemagne). Le Comité technique a souhaité une validation des modalités de cette procédure par le réseau des CRPV. Une fois validé, le CRPV de Rouen désigné en tant que CRPV –réfèrent et/ou l'ANSM auront pour mission de renseigner tout médecin notificateur de YEL-AVD/YEL-AND au sujet de ces modalités.

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

<b>Nom du dossier</b>	<b>Evaluation des données de sécurité dans le cadre de la révision du B/R du TIAPRIDAL® (tiapride)</b>	
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 Montpellier	
<b>Critères de passage</b>		
	Analyse des données de sécurité	
	<i>Retour du réseau de pharmacovigilance</i>	

#### Références documentaires

Présentation et rapport d'expertise du CRPV de Montpellier

#### Evaluation des données de sécurité dans le cadre de la révision du B/R du TIAPRIDAL® (tiapride)

<b>Nom commercial</b>	TIAPRIDAL®
<b>DCI</b>	Tiapride
<b>Formes pharmaceutiques et dosages</b>	TIAPRIDAL® 100 mg, comprimé sécable TIAPRIDAL® 5 mg/goutte, solution buvable en gouttes TIAPRIDAL® 100 mg/2 ml, solution injectable
<b>Classe pharmacologique</b>	Antipsychotique (N05AL03)
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Nationale
<b>Date d'AMM</b>	Comprimé sécable et solution injectable le 24/06/1974 Solution buvable le 9/03/1998
<b>Date de commercialisation</b>	Comprimé sécable et solution injectable le 19/10/1977 Solution buvable le 14/06/1999
<b>Titulaire de l'AMM</b>	Sanofi Aventis
<b>SMR</b>	Modéré

#### 1-Introduction / Contexte

Tiapridal® (tiapride) est un neuroleptique appartenant à la classe des benzamides indiqué :

- chez l'adulte dans le traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité notamment au cours de l'éthylisme chronique ou chez le sujet âgé (formes orales et forme injectable) ;
- chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 ans (6 ans pour la forme comprimé) dans les chorées et la maladie de tics de Gilles de la Tourette (formes orales) ;
- chez l'enfant de plus de 3 ans (6 ans pour la forme comprimé) dans les troubles graves du comportement avec agitation et agressivité (formes orales).

Il possède une forte affinité pour les récepteurs dopaminergiques D2, mais pas d'affinité pour les récepteurs adrénergiques, cholinergiques et histaminiques. La dose quotidienne s'échelonne en fonction des indications de 100 à 800 mg par jour pour la forme comprimé et la solution buvable et de 200 mg à 1800 mg par jour pour la forme injectable. Le Tiapridal® est commercialisé dans environ 40 pays et des génériques sont également disponibles.

Ce point sur la sécurité d'emploi du tiapride participe au processus de réévaluation du rapport bénéfice / risque de ce médicament. Les différentes indications ont été discutées lors de la réunion du Groupe de Travail « Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie » du 27 juin 2013, sans conclusion formelle sur le libellé des indications en dehors de la suppression des mentions concernant le sujet âgé et l'éthylique. Une recherche sur les recommandations internationales a été demandée par le groupe afin de situer le produit dans ses différentes indications car les données de la littérature pour ce produit ancien sont pauvres.

## 2-Méthode

Le CRPV de Montpellier a analysé les chiffres de vente en France sur la période allant de 2007 à 2011, les données de pharmacovigilance du laboratoire jusqu'au 30 juin 2012 et celles issues de la BNPV jusqu'au 15 octobre 2013 (en raison du nombre d'effets indésirables les doublons n'ont pas pu être identifiés) et la littérature (données fournies par le laboratoire, et les banques Micromedex, Hepatox, Hematox, Pancreatox et Nephrotox).

## 3-Résultats

### a) Chiffres de vente

En France, entre 2007 et 2011, il existe une relative stabilité des chiffres de vente de la forme orale en goutte, une légère diminution des ventes des formes injectables et une diminution plus franche des chiffres de vente de la forme comprimé.

### b) Données de Pharmacovigilance du laboratoire au 30 juin 2012

Au niveau mondial, 1559 cas (correspondant à 3030 effets indésirables) dont 902 cas graves ont été notifiés aux laboratoires. Ils concernent 740 hommes et 732 femmes (sexe non précisé 87 patients). Dans la majorité de ces cas, il s'agit de sujets âgés (53%), suivis des patients adultes (27 %) et des enfants (7,5 % des cas). L'âge était non précisé dans 12,4 % des cas.

Les effets indésirables sont majoritairement issus du SOC "Affections du système nerveux" (28 % des notifications) avec essentiellement des troubles extrapyramidaux (21,8 %), des dyskinésies (18,2 %) et des syndromes malins des neuroleptiques (13 %). Les autres SOC regroupant chacun environ 10 % des effets indésirables sont les affections psychiatriques (dominées par les états confusionnels) et les troubles généraux et anomalies au site d'administration (dominés par les hyperthermies).

Parmi les 170 décès recensés, l'étiologie retenue est neurologique dans 35 % des cas puis cardio-respiratoires dans 26 % des cas. La majorité des décès (67,13 %) surviennent dans les 3 premiers mois suivant l'instauration du traitement antipsychotique. La posologie utilisée (rarement renseignée) est inférieure ou égale à 100 mg pour 43 patients, comprise entre 100 et 300 mg pour 45 patients et supérieure à 300 mg pour 26 patients.

Parmi les effets rapportés non mentionnés dans le RCP, on note : 76 cas de modifications des enzymes hépatiques, 50 cas de chutes, 22 cas d'hyponatrémie, 30 cas de rhabdomyolyse, 66 cas de convulsions / épilepsie, 83 cas d'état confusionnel / désorientation, 29 cas d'hallucinations et 26 cas d'éruptions cutanées.

### c) Données de Pharmacovigilance de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) au 15 octobre 2013

Au niveau national, 908 effets indésirables dont 480 effets indésirables graves ont été notifiés. Il existe une relative stabilité du nombre de déclarations notifiées au fil du temps.

Le profil d'effets indésirables est superposable à celui décrit pour les cas du laboratoire. Le SOC "Affections du système nerveux" est prépondérant (360 effets indésirables soit 36,6 % des effets indésirables enregistrés) suivi du SOC "Affections psychiatriques" (90 effets indésirables soit 9,9 % des effets indésirables enregistrés) avec notamment 35 cas graves d'états confusionnels et 5 cas graves d'hallucinations. Le SOC "Affections cutanées" (85 effets indésirables soit 9,3% des effets indésirables enregistrés) est essentiellement représenté par des éruptions maculo-papuleuses et des rashes.

Parmi les effets graves non mentionnés dans le RCP, on note : 35 cas de confusions, 5 cas d'hallucinations, 15 cas de convulsions, 12 cas de malaises / pertes de connaissance, 9 cas graves d'hyponatrémie, 15 cas d'hépatites avec présence de facteurs confondants, 4 cas d'augmentations des transaminases, 12 cas de chutes, 11 cas de ralentissements ou d'arrêts du transit et 5 cas d'augmentations des CPK.

### d) Essais cliniques et littérature

Très peu d'effets indésirables ont été rapportés lors des essais cliniques anciens. Les deux études incluant le plus grand nombre de patients sont :

- l'étude TIAGE<sup>1</sup> incluant 306 patients pour lesquels 62 cas ont présenté 212 effets indésirables. Un syndrome extrapyramidal a été rapporté chez 16% de ces patients.

- l'étude Topinkova<sup>2</sup> incluant 1029 patients. Des effets indésirables ont été rapportés chez 8,5% des patients avec principalement des somnolences, apathies, infections et symptômes cardiovasculaires.

<sup>1</sup> Allain H. et al., Double blind trial of tiapride versus haloperidol versus placebo in a agitation and aggressive behavior in the elderly with mild or moderate mental deterioration (TIAGE). Report N° 97-01109-EN-00. July 1998.

La littérature est pauvre et rapporte une dizaine de cas de syndromes malins des neuroleptiques, un cas de torsade de pointe<sup>3</sup> et un cas de mort subite<sup>4</sup>.

#### **4-Conclusion et discussions du rapporteur**

En conclusion, cette évaluation confirme que les effets indésirables correspondent à ceux d'un neuroleptique typique. Certains effets indésirables seront néanmoins à ajouter au RCP lors d'une prochaine actualisation : augmentation des transaminases, augmentation des CPK, rhabdomyolyse, syncope, perte de connaissance, convulsion, confusion, hallucination, hyponatrémie, pneumonie par fausse route, chute, rash, éruption maculopapuleuse. Par ailleurs, afin de poursuivre le travail réalisé par le CRPV de Montpellier sur les antipsychotiques et le risque d'iléus, l'ajout d'une mise en garde sur ce risque est demandée dans la rubrique « Mises en garde et précautions d'emploi » du RCP.

Le CRPV demande également à ce que la place du tiapride soit discutée notamment chez la personne âgée en raison de sa toxicité neurologique et chez le patient alcoolique à risque de déshydratation pouvant induire la survenue d'un syndrome malin des neuroleptiques.

#### **5-Discussions du Comité technique de pharmacovigilance**

Le Comité Technique a soutenu l'avis du rapporteur concernant l'absence de fait nouveau de sécurité et la nécessité de mettre à jour le RCP pour les risques cités. L'utilisation très large de cet antipsychotique hors psychiatrie a été soulevée. Il a également été demandé de remplacer le terme « rash » proposé par un terme plus spécifique des affections cutanées observées.

#### **6-Conclusions du comité technique de pharmacovigilance**

En conclusion, le profil des effets indésirables de ce médicament est celui d'un neuroleptique de première génération, en particulier concernant le risque de syndrome malin des neuroleptiques et de dyskinésie. Le Comité Technique s'inquiète de la banalisation de ce neuroleptique, de son utilisation hors psychiatrie notamment chez le patient alcoolique et le sujet âgé et de sa toxicité cardiaque à des doses supérieures à 1200 mg et par voie intra-veineuse. Le Comité technique demande que le dossier soit soumis à la Commission de suivi du rapport bénéfice /risque.

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

<sup>2</sup> Topinková E. et al., Efficacy and Safety of Tiapride (Tiapridal® drops) in the Treatment of Agitation in the Elderly Postmarketing study. *Czech and Slovak Psychiatry*, 2002, No. 6, pp. 317-322.

<sup>3</sup> Iglesias E. et al., Tiapride-induced torsade de pointes. *Am J Med*. 2000 Oct 15;109(6):509.

<sup>4</sup> Miyasaka H. et al., [A 78-year-old man with young onset parkinsonism and sudden death]. *No To Shinkei*. 1996 May;48(5):487-95.

<b>Nom du dossier</b>	<b>Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité SIMPONI® (bilan à un an de commercialisation)</b>
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 Nancy

#### Critères de passage

Analyse des données de sécurité

Retour du réseau de pharmacovigilance

#### Références documentaires

Présentation et rapport d'expertise du CRPV de Nancy

#### Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité SIMPONI® (bilan à un an de commercialisation)

<b>Nom commercial</b>	Simponi®
<b>DCI</b>	golimumab
<b>Forme pharmaceutique</b>	Solution injectable en seringue pré-remplie, 50 mg Stylo prérempli de 0.5/1 ml contenant 50/100 mg de golimumab
<b>Classe pharmacologique</b>	Immunosuppresseurs, inhibiteurs du Facteur Nécrosant des Tumeurs alpha (TNF- $\alpha$ )
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Centralisée (Suède rapporteur)
<b>Date d'AMM</b>	01/10/2009
<b>Date de commercialisation</b>	05/10/2012 (seringue 50 mg) 05/09/2012 (stylo 50 mg)
<b>Titulaire de l'AMM</b>	Janssen Biologics BV (Europe)
<b>SMR</b>	Important dans l'indication polyarthrite rhumatoïde en association au méthotrexate (MTX) chez les patients en échec du MTX. Important dans l'indication rhumatisme psoriasique (RA). Important dans l'indication Spondylarthrite ankylosante (SA). Insuffisant dans l'indication polyarthrite rhumatoïde (PR), chez les patients naïfs de MTX, en raison de l'absence de démonstration de sa supériorité en termes de répondeurs ACR 50 par rapport au MTX seul et du faible recul en termes de tolérance, au regard des thérapies disponibles, pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans cette population.

### 1. Introduction

SIMPONI® (golimumab) est un anticorps monoclonal humain de type IgG1, qui forme des complexes stables à forte affinité avec les deux formes bioactives (transmembranaire et soluble) du TNF- $\alpha$  humain, ce qui empêche la liaison du TNF- $\alpha$  à ses récepteurs.

SIMPONI® est indiqué dans la Polyarthrite Rhumatoïde (PR) en association au méthotrexate (MTX), dans la spondylarthrite ankylosante (SA), dans le rhumatisme psoriasique (RP) et dans la rectocolite hémorragique (RCH).

Il s'agit du 4<sup>ème</sup> anticorps monoclonal et de la 5<sup>ème</sup> biothérapie anti-TNF alpha commercialisé, après infliximab, adalimumab, certolizumab pegol et étanercept. L'affinité du golimumab pour le TNF soluble est voisine de celle de l'étanercept, et supérieure à celle de l'infliximab et de l'adalimumab.

SIMPONI® a comme avantages, par rapport aux autres anti-TNFs, un schéma d'administration mensuel (1 injection sous cutanée par mois), et par rapport à l'infliximab, d'être totalement humanisé.

Les objectifs de cette présentation sont de faire le point sur les données de suivi national après 13 mois de commercialisation en France et de confronter ces données à celles du suivi européen et de la littérature.

### 2. Méthodologie :

Cas enregistrés par le réseau des CRPV dans la base nationale de pharmacovigilance (dernière requête le

31/12/2014) ;

Données du laboratoire : cas graves survenus en France enregistrés par le laboratoire MSD transmis régulièrement sous forme de fiches CIOMS. Cas non graves survenus en France transmis sous forme de fiches CIOMS en janvier 2014 ;

Données transmises par l'ANSM : rapport d'évaluation des PSURs 7 et 8 (couvrant la période du 07 avril 2012 au 06 avril 2013), validé par le PRAC en novembre 2013,

Signaux émis par l'OMS via *Signal, Analyses of Reports in the WHO Global ISCR Database – VigiBase*, septembre 2013;

Suivi bibliographique régulier des anti-TNF dans Pubmed.

### **3. Résultats et discussion:**

En France, l'indication majeure est la PR, suivie par la SA puis le RP. La majorité des patients traités (84%) ont entre 18 et 64 ans, 11% ont entre 65 et 74 ans et 5% ont 75 ans ou plus ; 76 % sont des femmes.

Au cours de cette période, 115 cas (55 graves, 60 non graves) ont été notifiés, correspondant à 227 effets indésirables (EI). Parmi les EI graves (EIG) 22 ont engendré une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation. Aucun cas avec mise en jeu du pronostic vital n'a été rapporté. Un cas de décès rapporté lors d'une étude (GO-MORE) n'a pas été inclus dans l'analyse en raison de l'absence totale d'information (âge, sexe, dates de traitement et de décès, cause du décès non précisés).

Les EI/EIG concernent 74 femmes (64%), 36 hommes et 5 sujets de sexe non précisé. L'âge moyen des patients est de 46 ans. L'indication est connue dans 62% des cas. La plus fréquente est la SA (44 cas), suivie par la PR (18 cas), le RP (6 cas) et la RCH (2 cas).

Les EI/EIG les plus fréquents sont des troubles généraux et anomalies au site d'administration (52 EI). On y trouve notamment des cas liés à un dysfonctionnement du dispositif d'auto-injection (stylo en particulier) et d'autres en rapport avec une inefficacité ou une diminution de l'efficacité du traitement. Un seul cas fait état à la fois d'une diminution de l'efficacité et d'un dysfonctionnement du stylo.

Les affections cutanées sont pour la plupart des éruptions non sévères mais on note un cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée, 3 cas de vasculite et 5 cas de psoriasis.

Parmi les 30 cas d'infection, on retrouve un cas de tuberculose confirmé et une suspicion.

On note également 19 cas d'affections du système nerveux central dont 1 cas de démyélinisation et 15 cas d'affections psychiatriques (troubles du sommeil, états dépressifs, attaques de panique et idées suicidaires).

Parmi les effets plus rares mais non répertoriés dans le RCP de SIMPONI<sup>®</sup>, on relève 2 cas de fractures dentaires, et quelques cas d'atteinte oculaire dont 1 vision tubulaire et 1 anomalie de la vision des couleurs.

L'analyse de ce profil ne met pas en évidence de discordance par rapport à l'évaluation des derniers PSUR par le pays rapporteur (Suède).

On notera cependant la relative fréquence des dysfonctionnements du dispositif d'injection (stylo auto-injecteur) et la proportion non négligeable de troubles psychiatriques alors que cet effet n'est que très rarement décrit avec les anti-TNF en général.

### **4. Conclusion**

- Possible signal de dysfonctionnement du dispositif susceptible de conduire à des schémas thérapeutiques perturbés et une inefficacité du traitement. Un complément d'information auprès des associations de patients paraît souhaitable.
- Proportion de troubles psychiatriques qui paraît supérieure à ce qui est habituellement rapporté avec les anti-TNF, sans pouvoir avancer de mécanisme d'action précis.

### **5. Propositions du CRPV rapporteur**

- Demande d'information aux associations de patients concernant d'éventuelles données sur les dysfonctionnements du dispositif d'auto-injection (stylo).
- Demande d'une revue des cas de troubles psychiatriques au laboratoire dans le prochain PSUR.
- Poursuite du suivi national.

## **6. Présentation ANSM par la cellule erreur médicamenteuse « Erreur / difficulté de manipulation avec le stylo Simponi® »**

En Septembre 2013, une analyse sur les signalements dans la base mondiale WHO Global ICSR, VigiBase® fait état de signalements relatifs à la spécialité SIMPONI.

Les 5 « preferred term » les plus codés sont les suivants (période d'avril 2008 à juillet 2013):

Medicine ineffective	439 (majoritairement en provenance du Canada)
Pneumonia	157
Therapeutic response decreased	126 (majoritairement en provenance du Canada)
Medication error	122 (majoritairement en provenance des Etats-Unis)
Medical device complication	112 (majoritairement en provenance des États-Unis)

Afin d'investiguer s'il existe ou non des erreurs/ difficultés de manipulation, il a été demandé au laboratoire de fournir des données françaises complémentaires :

- Les demandes d'information médicale reçues par le laboratoire (depuis la commercialisation au 31/12/2013) sont au nombre de 53.

- Les signalements de défaut de qualité (DQ) ayant conduit après analyse à une erreur de manipulation et non à un problème de qualité (depuis la commercialisation au 31/12/ 2013). Le laboratoire a analysé 246 signalements (clôturés) dont 184 n'étant pas jugés comme des DQ : 38 % de ces derniers font état d'erreur de manipulation confirmée et pour 37 % l'erreur n'est pas confirmée mais jugée comme étant très probable par le laboratoire.

Donc, parmi les signalements transmis au laboratoire comme étant des défauts qualité, ont été identifiées, 70 erreurs de manipulation confirmées et 68 erreurs de manipulation probables.

- Les signalements d'inefficacité pouvant faire suite à des difficultés/erreurs de manipulation (depuis la commercialisation au 15/12/2013) : 17 cas ont été identifiés par le laboratoire (2 considérés comme grave et 15 non grave, 11 médicalement confirmé), 3 de ces derniers font état d'une utilisation du stylo confirmée, et 2 des 17 cas font suite à 1 erreur médicamenteuse.

- Les signalements d'erreurs médicamenteuses ou risques d'erreurs (depuis la commercialisation au 15/12/2013) : 31 cas ont été identifiés par le laboratoire (tous non grave, 28 médicalement confirmés), 25 font état d'une utilisation confirmée du stylo. Sur les 31 cas d'erreur médicamenteuse, 12 correspondent à une omission de dose et 13 à un sous-dosage, les causes pourraient être un dysfonctionnement du stylo ou une erreur de manipulation.

En complément, une requête dans la base Erreurs Médicamenteuses réalisée le 15/01/2014 n'a pas identifié de signalement.

## **7. Discussion et conclusion du Comité technique**

Un membre du Comité technique a souligné l'existence d'une activité anti-VEGF de Simponi®, ce qui soulève la question d'un risque cardiovasculaire accru de Simponi® par rapport aux autres anti-TNF. Dans le RCP il est précisé : « [...] *le traitement par Simponi a permis d'obtenir des réductions significatives des taux sériques d'IL-6, d'ICAM-1, de métalloprotéinase matricielle-3 (MMP-3) et du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) par rapport au traitement de référence.* »

Cette mention sur la diminution du VEGF n'est pas présente dans les RCP des autres anti-TNF actuellement autorisés en France.

Les brochures d'information patients/professionnels de santé sont de bonne qualité et un DVD sur les modalités d'administration de Simponi® stylo auto injecteur est fourni au patient.

Le patient est formé à la technique d'injection lors de la primo-prescription et peut s'auto-injecter

uniquement après accord du prescripteur. A contrario, les injections sont réalisées par une infirmière à domicile.

Ces mesures d'information sur les modalités d'administration semblent adaptées.

Les membres du CTPV sont en accord avec les propositions du CRPV rapporteur :

- le suivi doit être poursuivi au vu de la faible exposition de Simponi® en France.
- Au vu du nombre de signalements/ demandes d'informations reçus par le laboratoire et au regard de l'estimation du nombre de patients traités, il a été retenu que les associations de patients soient sollicitées afin d'avoir un retour du terrain d'éventuels problèmes de manipulation ou de qualité avec le stylo auto-injecteur.

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

Note post-CT : Concernant le risque cardiovasculaire, dans le prochain PSUR, le pays rapporteur a demandé une revue cumulative des cas d'infarctus du myocarde afin d'évaluer la pertinence du suivi de ces EI dans les PSUR.

Le risque d'Insuffisance Cardiaque Congestive est présent dans le PGR en risque important identifié, comme pour les autres anti-TNF.