

Numéro unique de document : GT332014033
Date document : 20/06/2014
Direction de la Surveillance
Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance
Personne responsable de l'instance : Dr P Maison

Groupe de Travail Toxicovigilance des médicaments

GT33201403

Séance du 19 juin 2014 de 09h00 à 10h30

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Patricia BOLTZ	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Marie BRETAUDEAU-DEGUIGNE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Luc DE HARO	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Nicolas FRANCHITTO	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Valérie GIBAJA	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sixtine GINISTY	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Laurence LAGARCE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Françoise PENOUIL	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Corine PULCE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Christine TOURNOUD GOICHOT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Antoine VILLA	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE (ANSM)				
Patrick MAISON	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance (ANSM)				
Florence CARDONA	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Irène BIDAULT	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cyndie PICOT	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIRECTIONS PRODUITS (ANSM)				
Marie Anne COURNE	Chef de pôle DP NEURHO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Emilie MONZON	Evaluateur DP NEURHO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : <i>mentionner</i> pour audition, information, adoption ou discussion	Avis EU nécessaire avant publication <i>Mentionner</i> Oui non	Liens DPI <i>Mentionner</i> Oui non
1.	Introduction				
1.1	Adoption de l'ordre du jour		Adoption	NON	
1.2	Adoption du CR du Groupe de Travail Toxicovigilance <N° 33201402>		Adoption	NON	
1.3	Liens d'intérêt		Adoption	NON	
2.	Dossiers thématiques				
3.	Dossiers Produits – Substances (National)				
3.1	METHADONE		Discussion	NON	
3.2	DEXTROMETHORPHANE		Discussion	NON	
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)				
5.	Tour de table				

Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
 Ansm : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
 BNCI : Base nationale des cas d'intoxication
 BNPC : Base nationale des produits et compositions
 CAPTV : Centre antipoison et de toxicovigilance
 CCTV : Comité de coordination de toxicovigilance
 CEIP-A : Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et l'addictovigilance
 CRPV : Centre régional de pharmacovigilance
 GT : Groupe de travail
 RCP : Résumé des caractéristiques du produit

Déroulement de la séance

1. Introduction

Dossier thématique

Dossiers Produits – Substances (National)

Dossiers Produits – Substances (Europe)

Nom de l'évaluateur

Non applicable

Horaire de passage

09:00 à 09:10

1.2 Adoption du compte rendu du Groupe de Travail (GT) Toxicovigilance <N° 33201402>

Le compte rendu est adopté à l'unanimité, sous réserve de modifier :

- Dossier Colchicine : « les troubles digestifs » par « les troubles cardio-circulatoires » ;
- Dossier Baclofène : « dans moindre une proportion » par « dans une moindre mesure ».

1.3 Liens d'intérêt

Après analyse des liens d'intérêt, aucune situation ne nécessite une restriction de participation.

3. Dossiers Produits – Substances (National)	
3.1 METHADONE	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	Laboratoires Bouchara Recordati
Liens d'intérêt	Néant
Horaire de passage	09:10 à 10:00

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

Présentation de la problématique

Saisine : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) du 28 novembre 2006

Document : Intoxications pédiatriques par la méthadone AP-HP® gélule et sirop. Rapport de l'étude prospective après 6 années de commercialisation de la forme gélule.

Contexte : Depuis la commercialisation de la forme gélule de méthadone le 15 avril 2008 (dosages disponibles 1mg, 5mg, 10mg, 20mg et 40 mg), un plan de gestion des risques impliquant un suivi national de pharmacovigilance, un suivi national d'addictovigilance et la saisie du comité de coordination de toxicovigilance a été mis en place. Deux rapports successifs, sur les cas d'intoxication collectés par les Centre anti poison et de toxicovigilance (CAPTV), les Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et les Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et l'addictovigilance (CEIP-A) au cours de la première année, puis des deux premières années suivant la date de commercialisation ont été produits. Ces rapports sont disponibles sur le site des CAPTV.

Les données présentées dans ces rapports permettaient de souligner que 2 types d'intoxication ont été retrouvés avec les deux formes galéniques, liquide et solide, de méthadone désormais disponibles en France : des intoxications volontaires dans un contexte de comportement suicidaire d'une part et des intoxications accidentelles pédiatriques d'autre part. En ce qui concerne les intoxications dans un contexte suicidaire, cette étude a montré que la symptomatologie, la gravité, la prise en charge et l'évolution des expositions à la formulation solide de méthadone n'étaient pas différentes de celles rapportées avec la forme liquide. Concernant les intoxications pédiatriques, le nombre de dossiers colligés étant faible, il était difficile d'effectuer une analyse statistique.

Lors de la présentation de ces données à différents instances au sein de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm), il a été décidé de poursuivre l'étude portant sur les intoxications accidentelles pédiatriques par les 2 formes de méthadone sur une période totale de 6 ans, soit jusqu'au 15 avril 2014. Le rapport intermédiaire présentant les cas d'intoxications pédiatriques collectés dans les CAPTV, les CRPV et CEIP-A de France au cours des 4 premières années qui ont suivi cette mise à disposition de la forme gélule, souligne la gravité des intoxications pédiatriques à la méthadone et met en évidence :

- un profil de toxicité similaire entre les 2 formes galéniques (sirop et gélule) ;
- des mises en défaut par les enfants du bouchon « child proof » pour la forme sirop ;
- le rôle primordial de la réactivité des parents en cas d'intoxication chez l'enfant et donc de leur information préalable sur le risque afin qu'ils soient extrêmement vigilants et réagissent de façon adaptée en cas d'accident.

Sur la base des résultats intermédiaires, des mesures d'information sur le risque mortel en cas d'ingestion pédiatrique de méthadone ont été mises en place, dès octobre 2011, notamment *via* la distribution de feuillets d'information aux patients.

Est présenté en séance le rapport après 6 années de commercialisation de la forme gélule.

Remarques du groupe :

A la lecture de la version 1 du rapport produit par le rapporteur, les points suivants ont été discutés par les membres du GT :

1) Données extraites :

L'étude prospective réalisée à partir des données du réseau des CAPTV, des CEIP et des CRPV au cours des 6 années qui ont suivi la mise à disposition de la forme gélule, a permis de colliger 87 cas d'intoxications pédiatriques (31 avec la forme gélule et 56 avec la forme sirop).

Sur les 6 années d'étude, est à noter :

- une augmentation des ventes de Méthadone ;
- une augmentation des ventes de la forme « gélule » (le nombre de patients traités par la forme gélule dépassant dorénavant le nombre de patients traités par la forme sirop) ;
- une proportion plus importante de cas avec la forme sirop (en prenant en compte le nombre de patients traités) ;

- l'importance de l'information sur le risque d'intoxication pédiatrique auprès des patients traités par méthadone qui sont également des parents et/ou qui sont amenés à avoir des enfants à leur domicile.
- 2) Points utiles à préciser dans le rapport :**
- Impact de la communication sur le risque d'intoxications pédiatriques :
 - o discuter de l'apparente moindre efficacité de la communication faite auprès des patients traités par la forme sirop (par rapport à la forme gélule) ;
 - o ajouter que l'absence de cas, depuis le rapport à 4 ans, d'enfants ayant eux-mêmes ouvert le flacon de Sirop, pourrait être un impact positif de la communication sur le risque d'intoxications pédiatriques ;
 - o obtenir les données de ventes mensuelles afin de pouvoir calculer les risques relatifs avant et après la campagne de communication.
 - Ajouter dans la discussion / conclusion la nécessité de faire perdurer dans le temps l'information sur le risque d'intoxications pédiatriques auprès des patients, par exemple :
 - o en prévoyant des campagnes de communication, à un rythme régulier, pour les nouveaux patients et pour rappel chez les patients déjà traités ;
 - o en réalisant un point d'information sur le site internet de l'ANSM après la présentation du sujet en Commission des Stupéfiants et Psychotropes. Ce point d'information aurait l'avantage d'élargir la cible des destinataires (notamment en incluant les pharmaciens) ;
 - o en mettant à disposition des feuillets sur le risque d'intoxications, sur le site internet de l'ANSM.
 - Apporter quelques éléments de contexte concernant la méthadone belge dans le résumé.
- 3) Calendrier prévisionnel :**
- Modifications du rapport à apporter d'ici le 27 juin 2014 ;
 - Passage en cellule opérationnelle le 30 juin 2014 ;
 - Passage en Comité technique des CEIP et Commission des Stupéfiants et Psychotropes en septembre 2014 ;
 - Poursuite de l'étude sur les cas d'intoxications volontaires => A rediscuter après finalisation du présent rapport.

3. Dossiers Produits – Substances (National)

3.2 DEXTROMETHORPHANE	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	MERCK MEDICATION FAMILIALE, COOPERATION PHARMACEUTIQUE FRANCAISE, THERABEL LUCIEN PHARMA PHARMACIE CENTRALE DES ARMEES, LABORATOIRES PIERRE FABRE MEDICAMENT, LABORATOIRES MAYOLY SPINDLER, LABORATOIRES URGO, LES LABORATOIRES BROTHIER, LABORATOIRE BAILLY-CREAT, LABORATOIRE DES REALISATIONS THERAPEUTIQUES ELERTE, LABORATOIRES SMB SA, PROCTER & GAMBLE PHARMACEUTICALS France
Liens d'intérêt	Néant

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input checked="" type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>
Horaire de passage	10h00 – 10h20	

Présentation de la problématique

Saisine : Afssaps du 16 janvier 2012

Le dextrométhorphan est un dérivé morphinique antitussif d'action centrale, indiqué dans le traitement de courte durée des toux sèches et des toux d'irritation. Le dextrométhorphan est inscrit sur la liste I des substances vénéneuses, mais est exonéré de la réglementation des substances vénéneuses si sa concentration maximale en poids ou la dose par unité de prise ou la quantité totale remise au public n'excèdent pas certains seuils. Le dextrométhorphan est donc en vente libre dans les officines pour les spécialités respectant cette réglementation. Il a été constaté que ce médicament devenait de plus en plus populaire chez les jeunes adolescents pour ses effets psychotropes.

Dans ce cadre, l'Afssaps a saisi le Comité de coordination de toxicovigilance (CCTV) afin d'analyser les cas colligés

par les CAPTV. La Base nationale des cas d'intoxication (BNCI) a été interrogée sur la période 1999-2012 pour les agents présents dans la base nationale des produits et compositions (BNPC) contenant le mot dextrométhorphan. Il avait été prévu que le rapport soit centré sur les cas symptomatiques.

1) Propositions de modification de la rubrique 4.9 « Surdosage » :

Les modifications de la rubrique 4.9 « Surdosage » du Résumé des caractéristiques du produit (RCP), proposées par les rapporteurs du dossier sont discutées en séance.

Remarques du groupe :

Les membres du GT sont favorables au libellé proposé, sous réserve d'apporter quelques modifications. Le nouveau libellé est envoyé aux membres du GT (19/06/14) pour validation sous 10 jours.

2) Rapport Dextrométhorphan :

Les données concernant les conduites suicidaires ont été extraites.

Remarques du groupe :

Afin de voir l'évolution temporelle des cas par circonstances entre 1999 et 2012, se pose la question d'ajuster les données sur le nombre de cas global recueilli par les CAPTV ou d'ajuster chaque circonstance par le nombre de cas recueillis par les CAPTV pour chaque circonstance.

L'évolution temporelle du nombre de cas tous agents confondus, répartis suivant la circonstance « volontaire » ou « accidentelle » étant disponible entre 1999 et 2012, celle-ci sera transmise à l'ensemble du GT afin de déterminer si la répartition entre ces 2 grandes classes de circonstances est stable sur cette période ou non.

3) Calendrier prévisionnel :

- Finalisation du rapport pour la fin du mois de juillet 2014 ;
- Passage en cellule opérationnelle en Septembre 2014.