

CT012015053
15/05/2015
Direction de la Surveillance
Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance
Dr. Patrick Maison

Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012015053

Séance du mardi 12 mai 2015 de 09h30 à 17h00 en salles 1, 2 & 3

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Kamel MASMOUDI	Membre		X
Valérie GRAS-CHAMPEL	Suppléante	X	
Pascale LAINE-CESSAC	Membre	X	
Siamak DAVANI	Membre	X	
Françoise HARAMBURU	Membre		X
Ghada MIREMONT	Suppléante	X	
Christian RICHE	Membre		X
Dominique CARLHANT-KOWALSKI	Suppléante	X	
Antoine COQUEREL	Membre		X
Sophie FEDRIZZI	Suppléante	X	
Alain ESCHALIER	Membre	X	
Catherine SGRO	Membre/Suppléante du président	X	
Michel MALLARET	Membre	X	
Jacques CARON	Membre	X	
Marie-Laure LAROCHE	Membre	X	
Thierry VIAL	Membre/Président	X	
Joëlle MICALLEF	Membre		X
Anne DEFAULT	Suppléante	X	
Dominique HILLAIRE-BUYS	Membre		X
Véronique PINZANI	Suppléante	X	
Pierre GILLET	Membre		X
Nadine PETITPAIN	Suppléante	X	
Pascale JOLLIET	Membre		X
Gwenaëlle VEYRAC	Suppléante	X	
Milou-Daniel DRICI	Membre	X	
Fanny ROCHER	Suppléante	X	
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre	X	
Thierry TRENQUE	Membre	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	
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	X	
Hervé LE LOUET	Membre		X
Agnès LILLO LE LOUET	Membre		X
Virginie FULDA	Suppléante	X	
Pirayeh DUFOUR-LAMARTINIE	Membre	X	
Maritza MARKARIAN	Suppléante	X	
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Membre	X	
Michel BIOUR	Membre		X
Joëlle MICHOT	Suppléante	X	
Françoise BAVOUX	Membre	X	
Laurence MOACHON	Invité CRPV	X	
Marie SASSIER	Invité CRPV	X	
Aurélie GRANDVUILLEMIN	Invité CRPV	X	
Guilhem TOURNAIRE	Interne CRPV	X	

Nom des participants		Statut	Présent	Absent /excusé
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE				
Patrick MAISON	Directeur		X	
Céline MOUNIER	Directeur adjoint		X	
Corinne FECHANT	Directeur adjoint		X	
Isabelle ROBINE	Chargé de mission au PRAC		X	
Marie-Laure VEYRIES	Référent Information scientifique		X	
Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance				
Florence CARDONA- GIORDANO	Chef de Pôle		X	
Christelle DESITTER	Coordonnateur des réseaux de vigilance		X	
Dorothee DURAND	Evaluateur		X	
Bich-Hang PHAM	Evaluateur		X	
Arnaud BATZ	Evaluateur		X	
Emilie VITTAZ	Coordonnateur des réseaux de vigilance		X	
Pôle Plateforme de réception et d'orientation des signaux				
Mehdi BENKEBIL	Chef de Pôle		X	
Irène BIDAULT	Evaluateur		X	
Sylvie LEREBOURS	Evaluateur		X	
Julia PORTEBOIS	Evaluateur		X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, NEPHROLOGIE				
Produits en Hématologie, Immunologie, Néphrologie				
Marie GADEYNE	Evaluateur		X	
Céline CHARTIER	Evaluateur		X	
Véronique TONNAY	Evaluateur		X	
Produits en Oncologie, Radiopharmaceutique				
Samantha AKAKPO	Evaluateur		X	
Tessy BENSABAT	Evaluateur		X	
Liora BRUNEL	Evaluateur		X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE				
Produits Cardiovasculaire, Thrombose, Métabolisme				
Aude Le MONNIER	Evaluateur		X	
Produits en Endocrinologie, Gynécologie, Urologie				
Isabelle YOLDJIAN	Chef d'équipe Produits		X	
Muriel ECHEMANN	Evaluateur		X	

Nom des participants		Statut	Présent	Absent /excusé
ANSM				
Camille THOMASSIN	Evaluateur		X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS				
Nathalie RICHARD	Directeur adjoint		X	
Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie				
Catherine DEGUINES	Chef d'équipe Produits		X	
Carine CONDY	Evaluateur		X	
Claire FERARD	Evaluateur		X	
Mélanie LEPLAY	Evaluateur		X	
Marie PAREL	Evaluateur		X	
Rym YODARENE	Evaluateur		X	
Produits Antalgie, Rhumatologie, Pneumologie, ORL, Stomatologie et Ophtalmologie				
Souad FAIDI	Evaluateur		X	
Benjamin BURRUS	Evaluateur		X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES				
Produits en Maladies Infectieuses				
Ingrid CHAU	Evaluateur		X	
Aurélie VITORES	Evaluateur		X	
Produits en Dermatologie, hépato-gastroentérologie et Maladies métaboliques rares				
Dina SANCTUSSY	Evaluateur		X	
DIRECTION DES THERAPIES INNOVANTES, DES PRODUITS ISSUS DU CORPS HUMAIN ET DES VACCINS				
Vaccins, Médicaments dérivés du sang				
Sara FRANCO	Evaluateur		X	
Alexis JACQUET	Evaluateur		X	
DIRECTION DES AFFAIRES JURIDIQUES ET REGLEMENTAIRES				
Carole LE SAULNIER	Directeur		X	
Pôle réglementaire				
Stéphane LANGE	Chef de pôle		X	
DIRECTION DE L'EVALUATION				
Dominique MASSET	Chef de pôle		X	
ANSM – Stagiaires -Internes				
Fatma BEN ARAB	Stagiaire Direction produit CARDIO		X	
Sophie BONNET	Stagiaire Direction produit BIOVAC		X	
Laetitia BRY	Stagiaire Directions de l'évaluation		X	

Nom des participants		Statut	Présent	Absent /excusé
ANSM				
Basile CHRETIEN	Interne Direction de la surveillance		X	
Matthieu GAUTHIER	Interne Direction de la surveillance		X	
Julie TARANSAUD	Stagiaire Direction de la surveillance		X	

Gestion des conflits d'intérêt

Monsieur Thierry VIAL n'a pas participé à la présentation ni aux délibérations relatives à l'enquête de pharmacovigilance relative au risque de surdosage, d'erreur médicamenteuse et de mésusage survenant lors de l'administration du vaccin BCG®, en raison de l'existence d'un risque de conflit d'intérêt .

Aucune autre situation de conflit d'intérêt n'a été déclarée ni retenue au cours de la séance du Comité technique de pharmacovigilance du mardi 12 mai 2015.

Sujets abordés		Avis EU nécessaire avant publication	
1. Introduction		Non	
Erreur ! Source du renvoi introuvable.50403			
2. Dossiers Produits – Substances (National)		Non	
2.1	Enquête de pharmacovigilance relative au risque de surdosage, d'erreur médicamenteuse et de mésusage survenant lors de l'administration du vaccin BCG®		Pour avis
2.2	Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité TECFIDERA® (fumarate de diméthyle)		Pour avis
2.3	Enquête de pharmacovigilance sur les risques d'entéropathies au cours de l'utilisation de l'olmésartan		Pour avis
3. Tour de Table			

Déroulement de la séance

Nom du dossier	Enquête nationale de pharmacovigilance concernant le vaccin BCG SSI® relative aux mésusages, surdosages et erreurs médicamenteuses sur la période 1er juillet 2008 – 31 octobre 2014												
Dossiers Produits – Substances (National)													
Direction en charge du dossier	Direction BIOVAC / Direction de la Surveillance												
CRPV en charge du dossier	CRPV de Saint-Etienne												
Références documentaires													
Rapport et présentation du CRPV de Saint-Etienne													
Enquête Nationale de pharmacovigilance concernant le vaccin BCG SSI®, relative aux mésusages, surdosages et erreurs médicamenteuses sur la période 1^{er} juillet 2008 – 31 octobre 2014													
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 35%;">Nom commercial</td> <td>Vaccin BCG SSI®</td> </tr> <tr> <td>DCI</td> <td>BCG, <i>Mycobacterium bovis</i>, souche danoise 1331 vivante atténuée</td> </tr> <tr> <td>Forme pharmaceutique</td> <td>Présentation multi-doses comprenant 1 flacon de poudre + 1 flacon de 1 ml de solvant avec 1 nécessaire d'injection unidose</td> </tr> <tr> <td>Classe pharmacologique</td> <td>Vaccins</td> </tr> <tr> <td>Procédure d'enregistrement</td> <td>Reconnaissance mutuelle (Danemark, Etat Référent)</td> </tr> <tr> <td>Titulaire de l'AMM/Exploitant</td> <td><i>Statens Serum Institut</i> (Danemark)/Laboratoires Sanofi Pasteur MSD</td> </tr> </table>		Nom commercial	Vaccin BCG SSI®	DCI	BCG, <i>Mycobacterium bovis</i> , souche danoise 1331 vivante atténuée	Forme pharmaceutique	Présentation multi-doses comprenant 1 flacon de poudre + 1 flacon de 1 ml de solvant avec 1 nécessaire d'injection unidose	Classe pharmacologique	Vaccins	Procédure d'enregistrement	Reconnaissance mutuelle (Danemark, Etat Référent)	Titulaire de l'AMM/Exploitant	<i>Statens Serum Institut</i> (Danemark)/Laboratoires Sanofi Pasteur MSD
Nom commercial	Vaccin BCG SSI®												
DCI	BCG, <i>Mycobacterium bovis</i> , souche danoise 1331 vivante atténuée												
Forme pharmaceutique	Présentation multi-doses comprenant 1 flacon de poudre + 1 flacon de 1 ml de solvant avec 1 nécessaire d'injection unidose												
Classe pharmacologique	Vaccins												
Procédure d'enregistrement	Reconnaissance mutuelle (Danemark, Etat Référent)												
Titulaire de l'AMM/Exploitant	<i>Statens Serum Institut</i> (Danemark)/Laboratoires Sanofi Pasteur MSD												
1-Introduction													
<p>Depuis le 1er janvier 2006, le BCG SSI® est le seul vaccin préventif contre la tuberculose, disponible en France après arrêt de commercialisation du Vaccin BCG Pasteur en ID le 31 décembre 2004 et celle du vaccin Monovax® multi poncture le 31 décembre 2005.</p> <p>Depuis le 17 juillet 2007 l'obligation vaccinale par le BCG pour les enfants et les adolescents est suspendue en France (décret n°2007-1111). Quatre mois auparavant, dans son avis du 9 mars 2007, le <i>Conseil Supérieur d'hygiène publique de France</i> (CSHPF) avait anticipé cette suspension en recommandant une vaccination précoce par le BCG des enfants à risque élevé de tuberculose</p> <p>Le vaccin BCG SSI® se présente en flacon multi-doses contenant une poudre lyophilisée à reconstituer avec 1ml de solvant. Un flacon de vaccin reconstitué correspond à 10 doses pour adulte ou enfant âgé de 12 mois et plus (0,1 ml/dose) ou 20 doses pour enfant de moins de 12 mois (0,05 ml/dose). Le vaccin doit être administré par voie strictement intradermique.</p> <p>Une enquête de pharmacovigilance a été ouverte le 21-02-2006 (sur la période du 1^{er} janvier 2005 au 30 Juin 2008) placée sous la responsabilité du CRPV de Saint-Etienne, et accompagnée de la mise en œuvre en avril 2006 d'un Plan de Gestion des Risques, en raison de la notification d'un nombre important d'effets indésirables et de mésusages faisant suite à l'introduction de ce vaccin en France. La dernière présentation des données, en Commission Nationale de pharmacovigilance, date du 25 novembre 2008. Les résultats montraient une forte augmentation du nombre de notifications, tous effets confondus, de janvier 2006 à septembre 2006 suivie d'une diminution constante, puis d'une stabilisation à partir d'août 2007 (date de la suppression de l'obligation vaccinale)</p> <p>En raison de la notification, en septembre 2014, de trois cas de surdosages et du nombre de signalements d'erreurs médicamenteuses au guichet « Erreurs médicamenteuses » de l'ANSM, le Comité technique de pharmacovigilance a décidé lors de sa séance du 21 octobre 2014 d'initier une nouvelle enquête nationale de pharmacovigilance ciblée sur l'ensemble des surdosages, des erreurs médicamenteuses, et de mésusages associés à cette vaccination. En date du 01 décembre 2014, le CRPV de Saint-Etienne a été officiellement désigné par l'ANSM pour assurer cette mission.</p> <p>Le Comité technique de pharmacovigilance a pris connaissance du bilan des données de</p>													

pharmacovigilance relatives aux cas de surdosage, d'erreurs médicamenteuses et de mésusages recueillies par le réseau national des CRPV, le laboratoire Sanofi Pasteur MSD et le guichet « Erreurs médicamenteuses » de l'ANSM depuis le 1^{er} juillet 2008 (date de la fin de l'enquête précédente) jusqu'au 31 octobre 2014. Les cas notifiés à la fois à un CRPV et à Sanofi Pasteur MSD et/ou au Guichet « Erreurs médicamenteuses » de l'ANSM ont tous été identifiés et attribués à la structure l'ayant reçu la première.

Sur le plan méthodologique, il est important de souligner que d'autres structures (Centre Anti-Poisons, réseau Infovac,...) sont susceptibles d'avoir reçu des cas de surdosages, d'erreurs médicamenteuses et de mésusages. Ces données n'ont pas été prises en compte dans ce bilan.

Par ailleurs, les résultats de la demande d'information (« Non Urgent Information ») adressée par l'ANSM à l'ensemble des états membres européens concernant les surdosages et erreurs médicamenteuses avec le vaccin BCG SSI ainsi que des données relatives aux spécialités commercialisées, à la stratégie vaccinale et à la prise en charge d'un surdosage a été présentée.

Enfin, un point sur l'ensemble des effets indésirables graves (y compris ceux sans surdosage, erreur ou mésusage), enregistrés sur la période d'enquête, a été proposé par le rapporteur.

En termes de définitions :

- Un « **surdosage** » correspond ici à toute dose injectée ≥ 2 fois la dose préconisée ;
- Une « **erreur** médicamenteuse » se définit comme étant une omission ou la réalisation d'un acte non intentionnel impliquant un médicament durant le processus de soins. L'erreur peut être à l'origine d'un risque ou d'un évènement indésirable pour le patient ;
- Un « **mésusage** » désigne une utilisation intentionnelle et non conforme aux conditions d'utilisation recommandées du produit de santé.

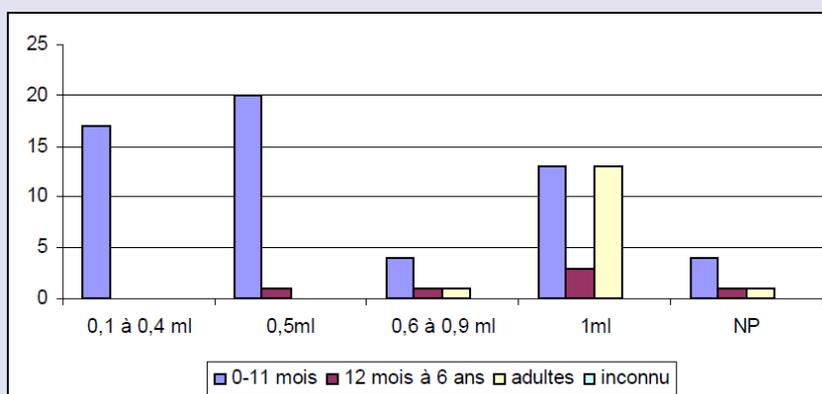
2-Bilan national des cas de surdosage, d'erreurs médicamenteuses et de mésusage concernant le vaccin BCG SSI® rapportés depuis le 1^{er} juillet 2008 jusqu'au 31 octobre 2014.

Un total de 431 cas de surdosages, d'erreurs médicamenteuses et de mésusages, dont 37 graves (8,6%) a été rapporté sur le territoire national entre le 1^{er} juillet 2008 et le 30 octobre 2014. Parmi les 431 cas rapportés, 79 d'entre eux concernent un surdosage, dont 16 graves (20,2%) et, les 352 cas restants concernent, une erreur médicamenteuse ou un mésusage (hors surdosages), dont 21 sont graves (6,0%).

Les 37 cas de surdosages, d'erreurs médicamenteuses et de mésusages considérés comme graves représentent 32,4% du nombre total d'effets indésirables graves enregistrés sur la période (n = 114 dont 96 cas issus des CRPV, 17 cas des laboratoires et 1 cas du Guichet « erreurs médicamenteuses »).

• **Surdosages (n=79)**

Les surdosages concernent 64 enfants et 15 adultes. La répartition des cas en fonction de l'âge et la dose injectée est présentée ci-dessous :



Dans 29 cas (36,7%), un flacon entier a été injecté (soit 20 fois la dose chez 13 enfants de moins de 1 an, et 10 fois la dose pour 3 enfants entre 1 et 5 ans, et 13 adultes). Une prise en charge par antibiothérapie antituberculeuse à titre préventif, a été rapportée dans 10 cas.

Pour l'ensemble des cas de surdosages, l'évolution n'est connue, avec un recul suffisant, que dans 40 % des cas seulement. Dans 32 cas, un effet indésirable est mentionné avec 10 cas d'abcès dont 3 ayant nécessité un drainage chirurgical.

- **Erreurs médicamenteuses et mésusages (n=352)**

Les 352 cas d'erreurs médicamenteuses et de mésusages (hors surdosages) concernent principalement : un site d'administration du vaccin non recommandé (86 cas), une voie d'administration incorrecte (59 cas), l'administration d'un vaccin périmé (59 cas) ou mal conservé (37 cas), des projections ou piqûres accidentelles sur la peau ou l'œil (59 cas), une seconde injection rapprochée (23 cas), une erreur de vaccin injecté (7 cas) ou un BCG à la place d'un Tubertest® (23 cas), un sous-dosage (27 cas). Plusieurs erreurs médicamenteuses ou mésusages peuvent être associés. Les différents types de mésusages ou erreurs médicamenteuses sont détaillés dans le tableau ci-dessous :

TYPE DE MESUSAGE/ERREUR MEDICAMENTEUSE	Total
Voie d'administration incorrecte	59
SC	40
IM	13
SC ou IM	
Non précisé (pas ID ou trop profond ou pas de papule)	5
Scarification	1
Lieu d'administration incorrect	86
Avant-bras	41
Fesse	6
Cuisse	12
Face interne bras	24
Face antérieure du bras	1
Face postérieur du bras / épaule	2
Mauvais schéma d'administration	34
Injection de 2 doses à quelques jours à semaines d'intervalle par erreur / Revaccination	30
Mauvais schéma sans précision	1
Intervalle avec un autre vaccin non respecté	3
Absence de test tuberculinique	2
Sous-dosage	27
Surdosage < 2N (entre 0.05 et 0.1mL)	4
Vaccin périmé	59
Vaccin BCG SSI® administré à la place du Tubertest®	23
Vaccin BCG SSI® administré en intra vésical à la place du BCG intra vésical	4
Conditions de conservation incorrecte	37
Erreur de vaccin injecté	3
Projection oculaire	52
Piqûre accidentelle d'un doigt, de la joue	7

Dans les suites de ces 352 cas d'erreurs médicamenteuses et de mésusages (hors surdosage), on note les effets indésirables suivants: réactions locorégionales (82 cas), abcès (51 cas), adénopathies suppurées (4 cas), ostéomyélite (1 cas), ténosynovite à BCG (1 cas), BCGites généralisées (4 cas).

3. Bilan international des cas de surdosages, d'erreurs médicamenteuses et de mésusages concernant le vaccin BCG SSI[®], rapportés depuis le 1^{er} février 2010 jusqu'au 30 septembre 2014.

Un total de 1206 effets indésirables à type de « lésions, intoxications et complications liées à la procédure » dont 296 graves (24,5%), avec le même profil de mésusages ou d'erreurs médicamenteuses que ceux enregistrés en France, a été rapporté dans le monde du 1^{er} février 2010 jusqu'au 30 septembre 2014, Au niveau européen, on peut noter que c'est la France qui a été le plus gros consommateur de BCG SSI[®] sur la même période (55% de l'ensemble des flacons).

Résultats de la demande d'information « NUI » (Non Urgent Information) :

16 réponses à la NUI ont été reçues :

- 11 Etats membres commercialisent un vaccin BCG : 9 Etats membres commercialisent le vaccin BCG SSI et 2 Etats membres commercialisent un autre vaccin BCG (ces 2 états seront interrogés sur l'existence d'une présentation unitaire ou non)
- 3 Etats membres importent le vaccin (car recommandé pour des patients à risques ou obligatoire),
- 2 Etats membres ne commercialisent et n'importent aucun vaccin contre le BCG.

La vaccination anti-tuberculeuse a lieu aussi bien dans les hôpitaux ou maternités après la naissance de l'enfant qu'en secteur libéral ou dans des centres de vaccination. Cette vaccination est réalisée par des infirmières (pouvant appartenir à des centres dédiés), médecins, pédiatres, sages-femmes.

Concernant la politique vaccinale, la vaccination est obligatoire dans 5 Etats membres, recommandée pour des populations à risque dans 6 Etats membres. L'absence de politique vaccinale concerne 5 Etats membres.

Parmi les 14 pays utilisant un vaccin BCG, 8 états membres n'ont pas connaissance de signalement de surdosages ou d'erreurs médicamenteuses, 6 ont connaissance de signalements et 4 ont mis en place des mesures de minimisation du risque (communication ou formation).

Par ailleurs, un seul état membre mentionne l'existence d'un protocole de prise en charge d'un surdosage par l'association isoniazide-rifampicine.

4. Discussion

Le BCG SSI[®] a plusieurs caractéristiques notables, chacune pouvant induire un risque de mésusage, surdosage ou autre erreur médicamenteuse :

- une reconstitution et plusieurs manipulations avant injection ainsi que des modalités de conservation spécifique, une présentation en flacon multi-doses (soit 20 doses chez l'enfant < 12 mois et 10 doses chez l'enfant ≥ 12 mois ou l'adulte);
- Un conditionnement incluant une seringue de 1 ml, soit un contenant de 10 à 20 fois la dose à injecter ;
- Une technique d'injection intradermique difficile à réaliser surtout chez le tout petit enfant (injection intradermique stricte avec nécessité d'une bonne immobilisation).

Le nombre de flacons vendus chaque année est stable depuis 2008, avec 81.6% de ventes en secteur privé. La couverture vaccinale est variable et touche 83.2% des enfants en Ile de France où la vaccination est fortement recommandée (source : InVS 2012). Sur l'ensemble des naissances en France en 2013, on peut estimer qu'au minimum 30.8% des enfants ont été vaccinés.

Les résultats de différentes enquêtes^{1,2,3} autour de cette vaccination ont révélé un manque de formation des professionnels de santé vaccinateurs à cette vaccination et une difficulté du geste vaccinal d'administration ID.

Ainsi, ce constat pourrait expliquer le nombre de cas persistant de surdosages, mésusages et erreurs médicamenteuses malgré la mise en œuvre de mesures de minimisation de ce type de risques dans le contexte d'un plan national de gestion de risques initié dès avril 2006. La mise en œuvre d'une formation spécifique des professionnels vaccinateurs concernés à la technique de

¹ - Estimation de la couverture vaccinale en France : données de l'INVS, 01/02/2010 par Guthmann JP, Fonteneau L, Levy Bruhl . [http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/\(id\)/PMB_805](http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/(id)/PMB_805)

²- P. Wattrelot, J.-P. Brion, J. Labarère, A. Billette de Villemeur, M.-F. Girard-Blanc, J.-P. Stahl, C. Brambilla. Pratiques vaccinales déclarées suite à la levée de l'obligation de vaccination généralisée par le BCG. Enquête auprès des médecins généralistes et des pédiatres. Arch de Pediatr, 2010,17 (2) : 118-124

³- Dommergues MA, de La Rocque F, Guy C, Lécuyer A, Jacquet A, Guérin N, Fagot JP, Boucherat M, d'Athis P, Cohen R. Local and regional adverse reactions to BCG-SSI vaccination: a 12-month cohort follow-up study. Vaccine. 2009 Nov 23;27(50):6967-73.

Copyright et clause de confidentialité

Séance du mardi 12 mai 2015 de 09h30 à 17h00 en salles 1, 2 & 3

l'injection ID, pourrait être facilitée par la restriction à certains lieux de vaccination et/ou professionnels de santé pouvant réaliser cette dernière.

Par ailleurs, il a été proposé qu'une réunion de travail sur la prise en charge des surdosages, soit réalisée afin d'améliorer les recommandations émises par l'AFSSAPS (Décembre 2007- Mise au point Prise en charge des abcès locaux et des adénopathies consécutifs à la vaccination BCG).

Cette enquête permet d'autre part de rappeler l'existence de BCGites généralisées associées à des déficits immunitaires de l'enfant (cas potentiellement mortels en cas de DICS) et de cas d'ostéomyélites.

5-Conclusion

Les données issues de l'enquête nationale de pharmacovigilance confirment la persistance des cas de surdosages, d'erreurs médicamenteuses et de mésusages malgré les mesures de minimisation des risques initiées entre avril 2006 et juin 2008 par l'AFSSAPS

6-Perspectives

Le Comité technique de pharmacovigilance propose de :

- 1) améliorer la présentation et les modalités d'utilisation du Kit de vaccination afin de permettre aux professionnels de prélever une dose exacte de produit et de garantir une utilisation du lyophilisat dans les meilleures conditions de sécurité et d'hygiène
 - mettre à disposition une seringue avec un trait ou une zone de couleur sur la graduation de la seringue marquant la dose maximale à prélever (0,05mL et 0,1mL) ;
 - n'utiliser une boîte (kit de vaccination) que pour une seule vaccination en cabinet libéral (une fois les tensions d'approvisionnement résolues) ;
 - développer un conditionnement hospitalier ou à destination des collectivités comprenant plusieurs seringues d'injection telle que proposées ci-dessus.

- 2) Informer les professionnels de santé :
 - informer le vaccinateur et le patient des dispositions d'utilisation sur les documents de référence existant (brochure vaccination et recommandations de l'ANSM)
 - informer l'ensemble des professionnels de santé des nouvelles dispositions qui seront prises sur les précautions à respecter afin de minimiser les risques de surdosages, d'erreurs médicamenteuses ;
 - rappeler l'exigence de la traçabilité de la vaccination dans les carnets de santé et de vaccination des patients

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

Nom du dossier		Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité TECFIDERA® (fumarate de diméthyle)
Dossiers Produits – Substances (National)		
Direction en charge du dossier	Direction NEURHO	
CRPV en charge du dossier	CRPV de Nice	
Références documentaires		
Rapport et présentation du CRPV de Nice		
Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité TECFIDERA® (fumarate de diméthyle)- 1^{er} rapport		
Nom commercial	Tecfidera®	
DCI	Dimethyl fumarate (DMF)	
Forme pharmaceutique	gélules gastro-résistantes	
Classe pharmacologique	autres médicaments pour le système nerveux, code ATC : N07XX09	
Procédure d'enregistrement	EU/1/13/837/	
Date d'AMM	30 Janvier 2014	
Date de commercialisation	mars 2014 (en France)	
Titulaire de l'AMM	Biogen	
Indication	Traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques de forme rémittente récurrente (SEP-RR)	

1-Introduction

Tecfidera® (diméthyle fumarate = DMF) a obtenu une AMM européenne en janvier 2014 en procédure centralisée dans le traitement des patients ayant une SEP-RR. Ce nouveau traitement par voie orale sous forme de gélule gastrorésistante possède des propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives. Sa commercialisation s'accompagne d'un plan de gestion de risque (PGR) et d'un suivi national de pharmacovigilance. Ce premier rapport présente le profil de tolérance connu pour ce médicament, ainsi que les données disponibles depuis le début du suivi national de pharmacovigilance.

2-Méthode

Les données de pharmacovigilance évaluées sont issues d'une analyse de la littérature, des données de l'évaluation du premier PSUR européen, des notifications enregistrées dans la BNPV, des notifications transmises par le laboratoire Biogen (graves et non graves) jusqu'au 09 avril 2015. Les « doublons » entre les cas des CRPV et ceux du laboratoire ont été recherchés et retirés de l'évaluation.

3-Résultats

En date du 09 avril 2015, 35 cas graves et 67 cas non graves ont été enregistrés dans la BNPV et 68 cas graves et 311 cas non graves ont été rapportés au Laboratoire.

Le profil de tolérance du DMF (Tecfidera®) qui ressort des données de ce suivi national est globalement superposable aux informations déjà connues avec, pour l'essentiel :

- Des troubles gastro-intestinaux : douleurs abdominales, vomissements, diarrhées. Ces effets sont fréquents, dose-dépendants et peuvent entraîner un arrêt du traitement. Des complications sont rapportées telles que déshydratation, insuffisance rénale. Quelques cas de perforation et hémorragie gastro-intestinales sont identifiés dans ce suivi et leur incidence est à surveiller
- Des bouffées congestives / vasomotrices / flushs, également rapportés et dose-dépendants. Ces réactions peuvent être sévères et parfois être accompagnées d'autres symptômes tels qu'urticaire, brûlures, troubles digestifs, dyspnée. Les tableaux cliniques peuvent faire évoquer un mécanisme immunoallergique.
- Des réactions immunoallergiques : urticaire, angiooedème, œdème de Quincke. Quelques réactions d'hypersensibilité (HSR) sont rapportées et cet effet devrait être ajouté prochainement dans le RCP.
- Des lymphopénies, en lien avec le mécanisme d'action du DMF.
- Un risque infectieux a été identifié au niveau international, possiblement en lien avec la

lymphopénie. On ne retrouve pas de signal infectieux dans le suivi national à ce jour. Plusieurs cas de LEMP sous DMF et dérivés sont rapportés (un seul sous Tecfidera® chez un patient traité pour une SEP, dont l'évolution est fatale) : une lettre aux professionnels de santé a été diffusée en décembre 2014, le RCP et le PGR sont en cours d'implémentation. Un groupe d'experts européens se réunira en juin 2015 à ce sujet.

Les principaux points à surveiller, à l'issue de la revue de l'ensemble des données disponibles à ce jour, sont dyspnée, toxicité hépatique, pancréatite, risque de poussée de SEP en début de traitement, tolérance au long cours et risque cancérigène.

4-Conclusion du rapporteur

Tecfidera® est commercialisé depuis peu de temps. De nombreuses incertitudes persistent quant à son profil de tolérance et son utilisation dans la vie réelle étant donné le peu de recul à ce jour. Plusieurs interrogations sont soulevées, concernant notamment le risque de survenue d'infections sévères (dont la LEMP) associé ou non à la lymphopénie, les complications sévères des troubles digestifs, des réactions immuno-allergiques, le risque d'exposition pendant la grossesse, la survenue de dyspnées, de cas de pancréatites.

Enfin, il n'y a pas de données sur des populations de patients spécifiques (insuffisant rénal, insuffisant hépatique, enfant, sujet âgé...)

Le rapporteur propose la poursuite de ce suivi national.

5-Discussion et conclusion du Comité technique de pharmacovigilance

- La question de la mention au niveau de la rubrique 4.5 de l'association à l'acide acétylsalicylique pour diminuer les bouffées congestives a été soulevée. Sachant que des troubles gastrointestinaux sont décrits avec le DMF, les membres du CTPV se demandent s'il est licite de proposer d'ajouter de l'aspirine potentiellement gastrotoxique et dont le bénéfice dans le traitement des bouffées vasomotrices n'est pas démontré ;

- Des cas d'hyper éosinophilie ont été rapportés et le CTPV souhaite que ces cas soient analysés ;

- La question de l'intérêt de réaliser des tests cutanés pour faire le diagnostic différentiel entre hyper éosinophilie et bouffées congestives a été soulevée.

Il a été décidé que tous ces points seront revus par le CRPV lors de l'analyse des données du prochain PSUR (soumission en juin 2015).

La proposition de la poursuite de la surveillance a été approuvée, avec une nouvelle présentation dans un an, en l'absence de signal. L'évaluation des données de sécurité ne requiert pas de modification majeure du RCP à ce jour dans l'attente des modifications en cours, au niveau européen, liées à la LEMP.

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

Nom du dossier	Enquête de pharmacovigilance sur les risques d'entéropathies au cours de l'utilisation de l'olmésartan
Dossiers Produits – Substances (National)	
Direction en charge du dossier	Direction CARDIO
CRPV en charge du dossier	CRPV de Bordeaux
Références documentaires	
Rapport et présentation du CRPV de Bordeaux	
Enquête de pharmacovigilance sur les risques d'entéropathies au cours de l'utilisation de l'olmésartan	
<p>Cette présentation a été reportée au CTPV du 16 juin après accord entre le CRPV rapporteur, le président du CTPV et sa suppléante, la Direction de la surveillance et la DP CARDIO afin de permettre une consolidation des données de sécurité et la mise à jour du rapport d'expertise en conséquence.</p>	

Tour de table	Communication DP Neurho – hydrate de chloral
Direction en charge du dossier	NEURHO
Communication DP Neurho – Enquête sur l'utilisation de l'hydrate de chloral pour la sédation des enfants dans le cadre d'examens diagnostics et les alternatives possibles	
Un rappel sur l'historique de ce dossier et une explication de la stratégie de l'ANSM ont été faits auprès des membres du CTPV.	

Tour de table	Présentation « toxicité du propylène glycol contenu dans les médicaments intraveineux »
Direction en charge du dossier	Direction EVAL
Présentation « toxicité du propylène glycol contenu dans les médicaments intraveineux » par le CRPV de Paris Cochin	
<p>Le CRPV de Paris Cochin a présenté ce travail qui a fait l'objet d'une communication au congrès de la Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique qui s'est tenu à Caen du 21 au 23 avril 2015.</p> <p>Une mise à jour des guidelines européens sur les excipients à effet notoire est en cours, dont celui du propylène glycol.</p> <p>Dans le cadre de cette révision, la Direction de l'évaluation a pris note qu'une mention de la teneur en propylène glycol par mg de principe actif serait plus pertinente que la teneur en mg/ml.</p>	

Tour de table	Présentation « paracétamol à dose thérapeutique et acidose métabolique à trou anionique élevé »
Direction en charge du dossier	Direction NEURHO
Présentation « paracétamol à dose thérapeutique et acidose métabolique à trou anionique élevé » par le CRPV de Paris Cochin	
<p>Le CRPV de Paris Cochin a présenté ce travail qui a fait l'objet d'une communication au congrès de la Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique qui s'est tenu à Caen du 21 au 23 avril 2015. La présentation a été transmise à la DP NEURHO.</p> <p>Le projet d'un travail global sur le paracétamol, avec analyse des données de la base nationale de pharmacovigilance (dont le périmètre reste encore à préciser), des cas d'erreurs, et également d'une saisine des centres anti-poisons a été évoqué par l'ANSM.</p>	

Tour de Table	
Direction en charge du dossier	Direction de la Surveillance
Synthèse des avis émis par le comité technique de pharmacovigilance	
<p>Lors du tour de table de la séance du 12 mardi 2015, le principal avis rendu par le CTPV à l'issue de la présentation des cas marquants est :</p> <p>MERONEM® (méro pénem): à l'issue de la présentation d'un cas de DRESS survenu sous MERONEM® et au regard de l'existence d'autres cas (2 cas dans la BNPV et un cas dans la littérature), il a été convenu que ce cas devait faire l'objet d'un signal européen sans attendre le prochain PSUR dont l'évaluation est prévue pour début 2016.</p>	