



Pharmacovigilance et hors AMM

Complexité d'une prescription hors AMM : le baclofène

Le point de vue du pharmacovigilant

**8ème journée régionale de pharmacovigilance et
d'addictovigilance – 9 octobre 2018**

Valérie GRAS - CRPV AMIENS

Champs d'application de la PV (1)

→ La **pharmacovigilance** a pour objet la **surveillance**, l'**évaluation**, la **prévention** et la **gestion du risque d'effet indésirable** résultant de l'utilisation des médicaments et produits mentionnés aux articles L.5121- 1 et R.5121-150 du CSP.

BPPV février 2018- ANSM

Champs d'application de la PV (2)

→ Effet indésirable : *Réaction nocive et non voulue suspectée d'être due à un médicament* survenant dans les conditions d'utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'autorisation ou de l'enregistrement du médicament ***y compris en cas d'usage hors-AMM***, de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'interaction, lors d'une prise pendant la grossesse, l'allaitement et lors d'une exposition professionnelle.

BPPV février 2018 - ANSM

Champs d'application de la PV (3)

→ Usage hors AMM : Usage non conforme à une autorisation (AMM, ATU, AIP) ou *une recommandation* temporaire d'utilisation (RTU) ou un enregistrement, intentionnel et approprié au regard des *données acquises de la science*.

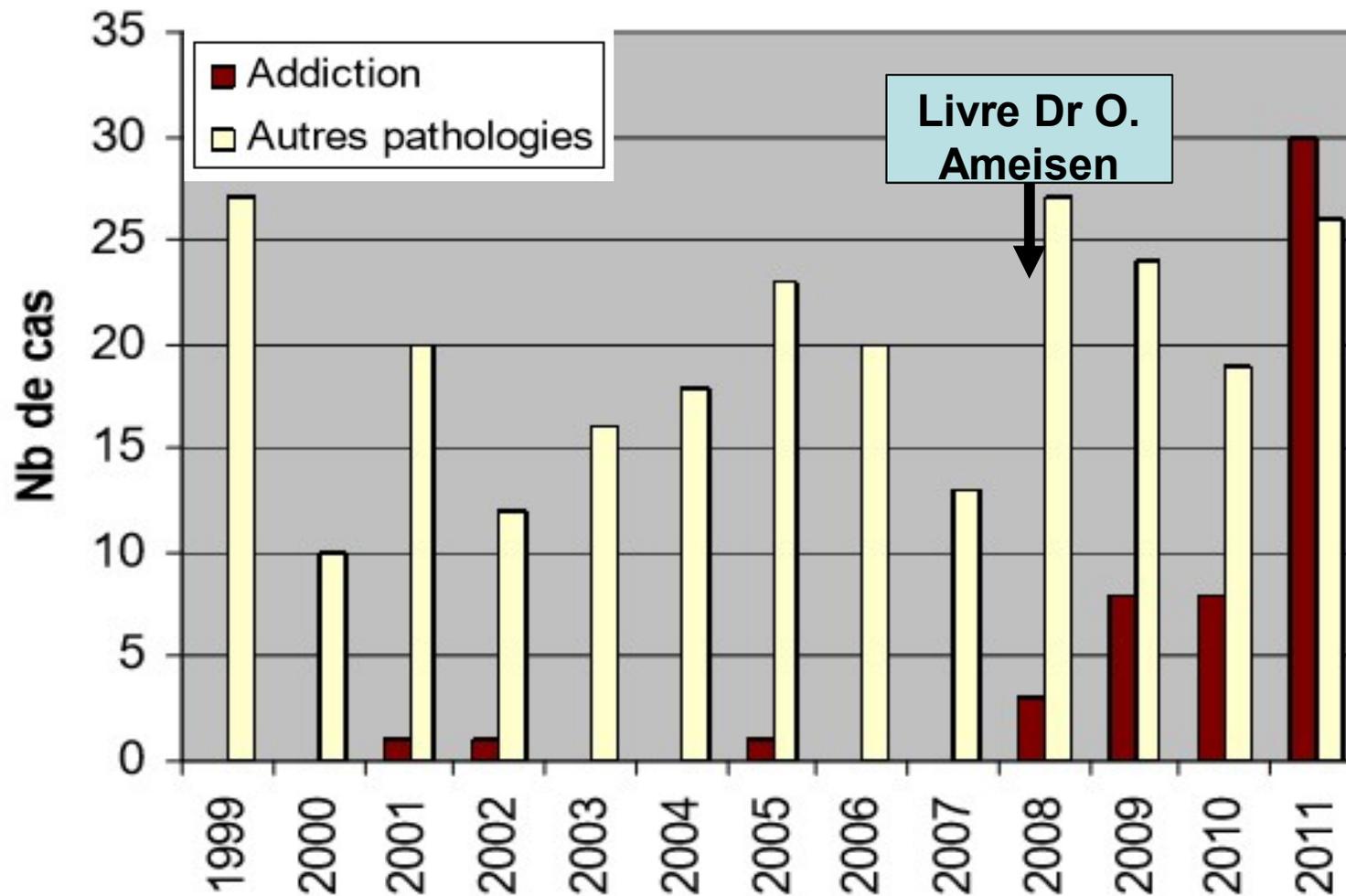
BPPV février 2018 - ANSM

Le Baclofène – *Lioresal, baclofène Zentiva*

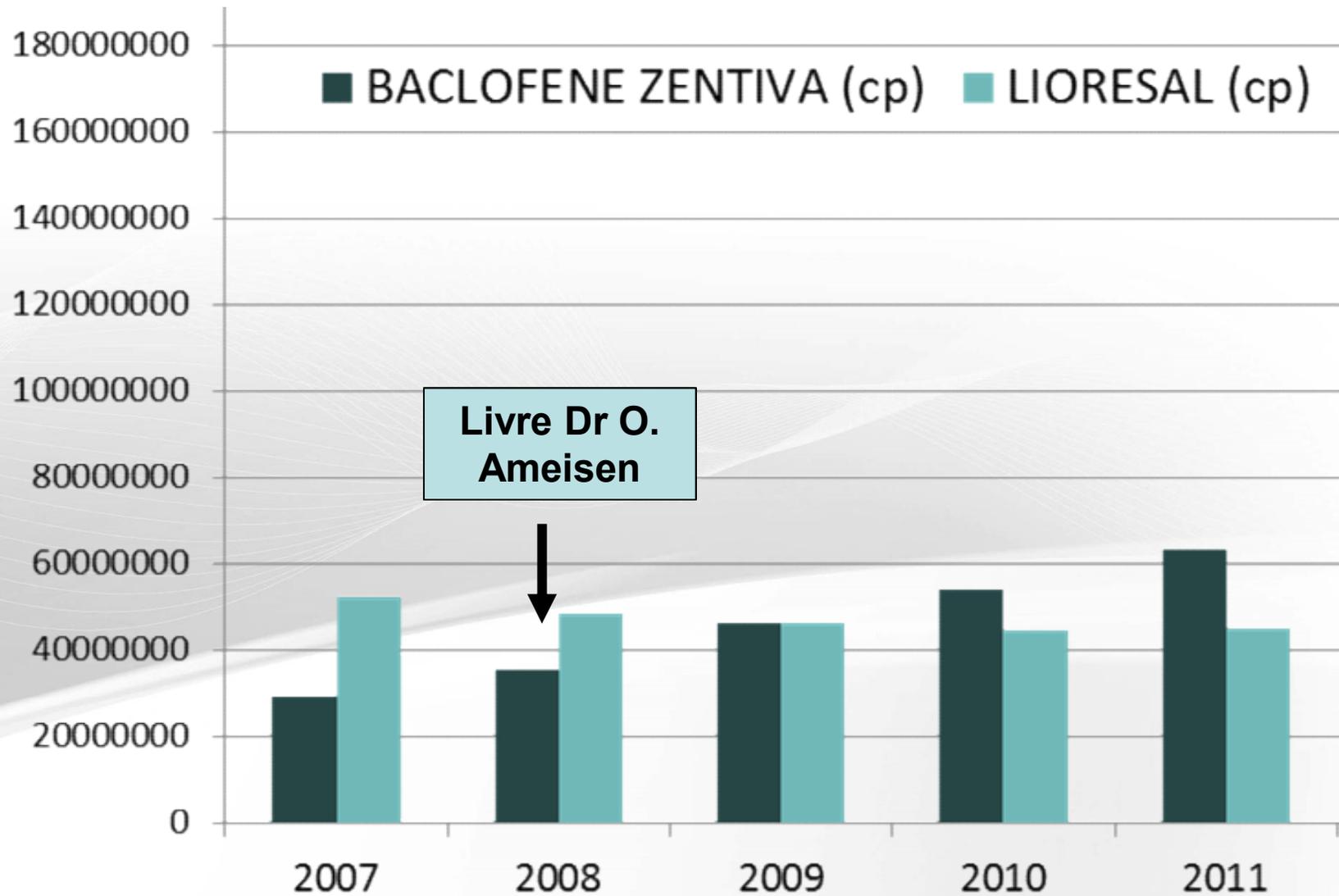
- Agoniste des récepteurs GABA-B centraux et périphériques.
- Effets pharmacodynamiques :
 - myorelaxant antispastique (AMM= contractures spastiques)
 - ↘ la libération de dopamine dans le système de récompense (NA, ATV)
 - atténue ou supprime la réponse conditionnée produite par différentes drogues (alcool, cocaïne, méthamphétamine, morphine, héroïne, nicotine...)
 - Anxiolytique, sédatif, antalgique
- **Action dans l'alcoolodépendance :**
 - effet anticraving (*meilleur contrôle des pulsions, effet anti-obsessionnel*)
 - indifférence aux effets de l'alcool et aux signes contextuels associés à sa consommation, effet anxiolytique (*l'anxiété favorisant la rechute*).

Repérer le hors-AMM (1)

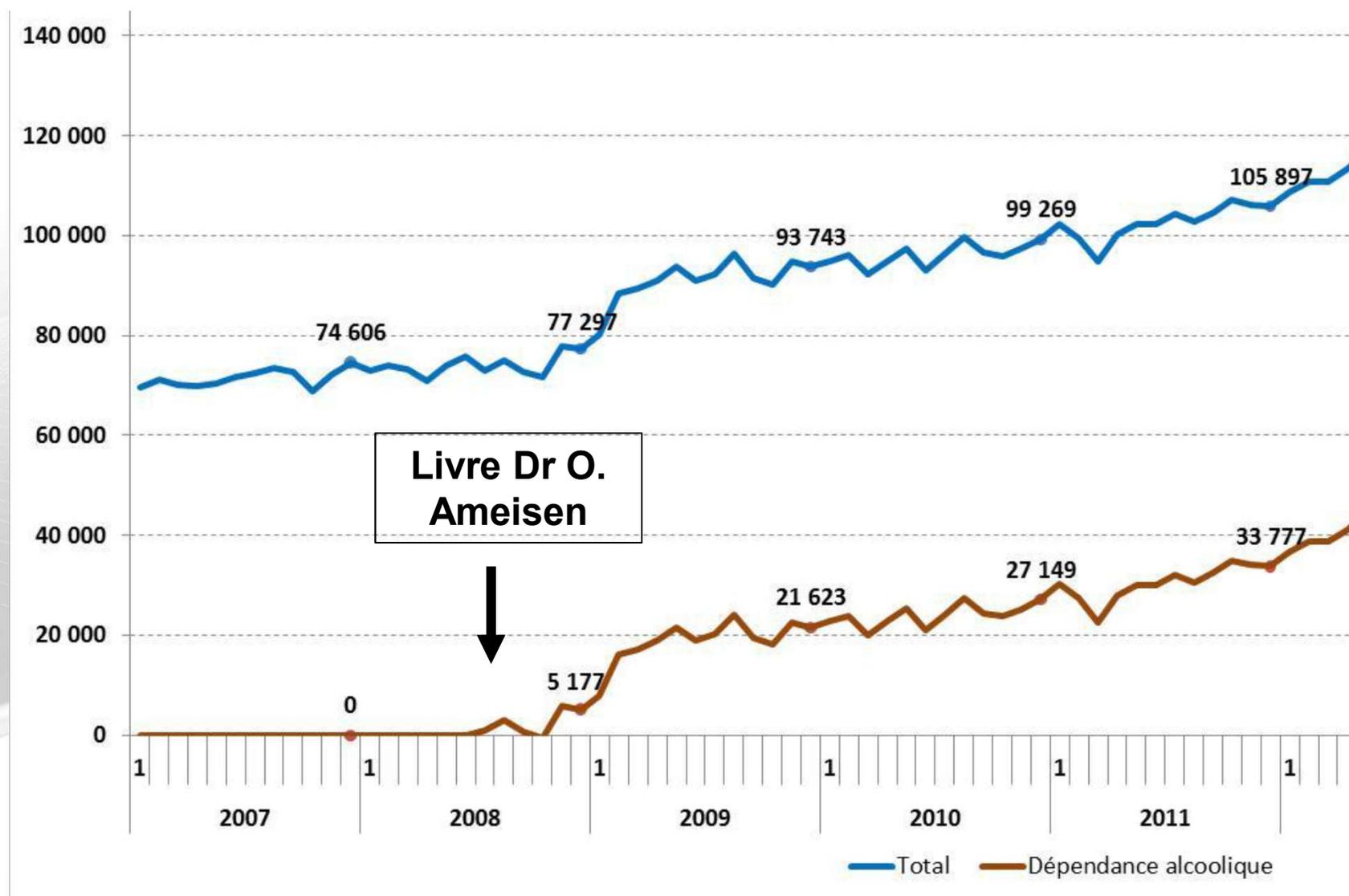
→ A partir des CAS MARQUANTS de PV

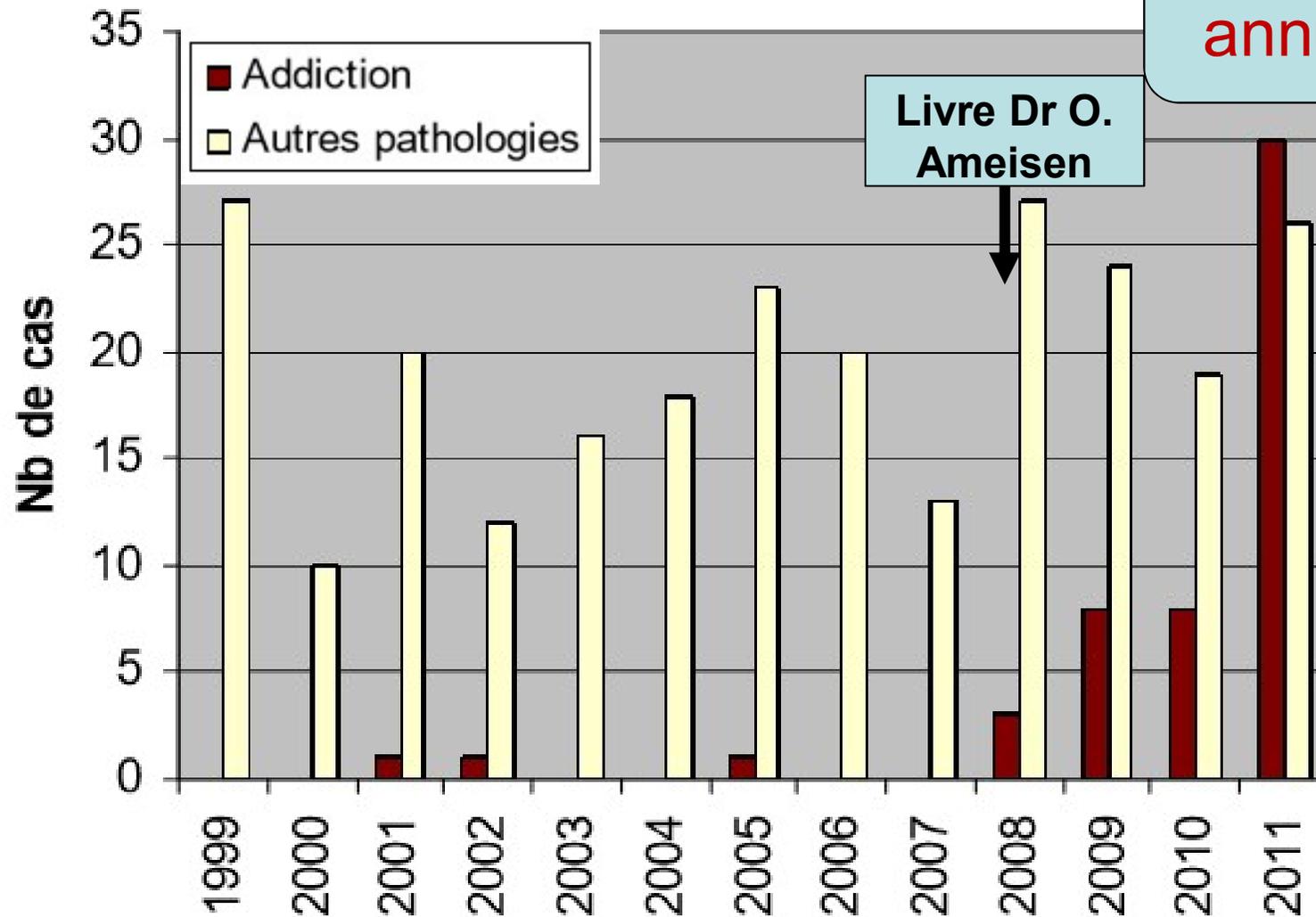


Evolution des ventes de baclofène



Effectifs des patients traités (données SNIIRAM)





Suivi et analyse des notifications d'EI

- **RCP du Lioresal** (commercialisé depuis 1974) + générique depuis 1999 (Baclofène Zentiva)
- **But** : voir si le profil de tolérance bien établi du baclofène dans la spasticité est modifié par son utilisation à haute dose chez des patients souffrant de troubles addictifs à l'alcool et bien souvent de comorbidités (psychiatriques, hépatiques...).

 - Nouvelle indication
 - Nouvelle posologie
 - Nouvelle population traitée

Recherche hors-AMM via items « antécédents », « indication », « mésusage », « commentaires »

→ Cas issus de la
base nationale de PV

SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT	

I. REACTION INFORMATION												
1. PATIENT INITIALS (first last)	1a. COUNTRY	2. DATE OF BIRTH		2a. AGE	3. SEX	3a. WEIGHT	4a. REACTION ONSET		8-12. CHECK ALL APPROPRIATE TO ADVERSE REACTION			
PRIVACY	France	Day	Month	Year	32	Years	Male	Unk	Day	Month	Year	<input type="checkbox"/> PATIENT DIED
7-13 DESCRIBE REACTION(S) (including relevant test(s) data, onset, duration, PRECISED, TENDS) (Indicate symptoms if any separated by commas)												
Gambling disorder [Gambling disorder]												
Off-label prescription [Off label use]												
Case Description: Case number# PHHY2017FR010070, is an initial literature case report received on 21 Jan 2017. The authors discussed gambling disorder, a side effect of an off-label prescription of baclofen-literature review. This report refers to a 32-year-old male patient. Concomitant medications included olanzapine, zopiclone and oxazepam. The patient presented for treatment of gambling disorders (GDs).												
(Continued on Additional Information Page)												

II. SUSPECT DRUG(S) INFORMATION			
14. SUSPECT DRUG(S) (include generic name)			
#1) BACLOFEN (BACLOFEN) Unknown			
(Continued on Additional Information Page)			
15. DAILY DOSE(S)		16. ROUTE(S) OF ADMINISTRATION	
#1) UNK		#1) Unknown	
17. INDICATION(S) FOR USE			
#1) Alcohol-use disorder (Alcoholism)			
18. THERAPY DATE(S) (month)		19. THERAPY DURATION	
#1) Unknown		#1) Unknown	
20. DID REACTION ABATE AFTER STOPPING DRUG?			
<input checked="" type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NA			
21. DID REACTION REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?			
<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input checked="" type="checkbox"/> NA			

III. CONCOMITANT DRUG(S) AND HISTORY		
22. CONCOMITANT DRUG(S) AND DATES OF ADMINISTRATION (include those used to treat reaction)		
#1) OLANZAPINE (OLANZAPINE) : Unknown		
#2) ZOPICLONE (ZOPICLONE) : Unknown		
#3) OXAZEPAM (OXAZEPAM) : Unknown		
23. OTHER RELEVANT HISTORY (e.g. diagnosis, allergies, pregnancy with last month of period, etc.)		
Family History	Current Condition	Alcoholism
Unknown to Ongoing		Anxiety (Anxiety)

IV. MANUFACTURER INFORMATION	
24a. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER (Internal Use Only)	26. REMARKS
Novartis Novartis Pharma Headquarter	World Wide #: FR-002147023-PHHY2017FR010070
24b. MFR CONTROL NO	25b. NAME AND ADDRESS OF REPORTER
PHHY2017FR010070	NAME AND ADDRESS WITHHELD.
24c. DATE RECEIVED BY MANUFACTURER	24e. REPORT SOURCE
21-JAN-2017	<input type="checkbox"/> STUDY <input checked="" type="checkbox"/> LITERATURE
	<input checked="" type="checkbox"/> HEALTH PROFESSIONAL <input type="checkbox"/> OTHER
24d. DATE OF THIS REPORT	25a. REPORT TYPE
08-MAR-2017	<input checked="" type="checkbox"/> INITIAL <input type="checkbox"/> FOLLOWUP

1/1 > Sélectionner les cas qui satisfont tous les critères (ET) Exclure les cas pour ces critères (SAUF) Spécial Cas approuvés

Supprimer cette série de critères

Avancé

Patient Antécédents Effets Médicaments Ex. compl. Workflow Fermer

Détails

Identification du cas

N° Cas De À N° version Dernière Toutes Spécifique N° local

Origine Cas saisi par

Catégorie Spontané Etudes cliniques Littérature Autres Inconnu

Caractéristiques du cas

Département de survenue Pays de survenue

Mode de recueil initial Type de déclaration

Date notification initiale De À Date de saisie initiale De À

Type de cas Date dernière info. De À

Évitabilité Réponse écrite

Confirmé médicalement Autres documents

Critères de gravité

Gravité Décès Mise en jeu du pronostic vital

(Prolongation d') Hospitalisation Incapacité ou invalidité Anomalie congénitale

Autre situation médicale grave

Etat du cas

Etat Annulé Annulé pour

Rechercher SQL Compter Enregistrer Récupérer Effacer Décrire Aide

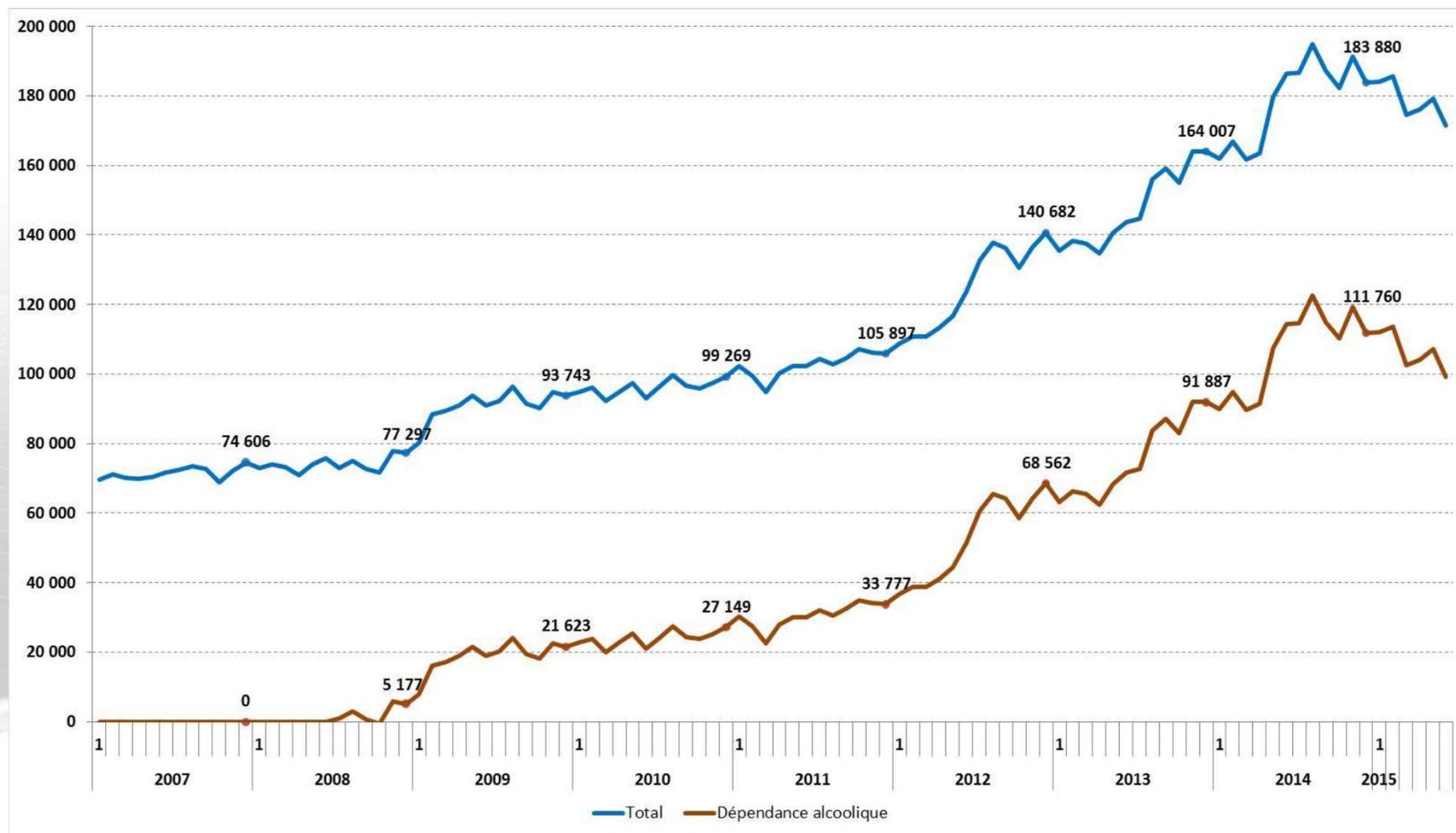
→ Cas issus de la base des
laboratoires (extraction des cas)

→ Cas issus de la littérature

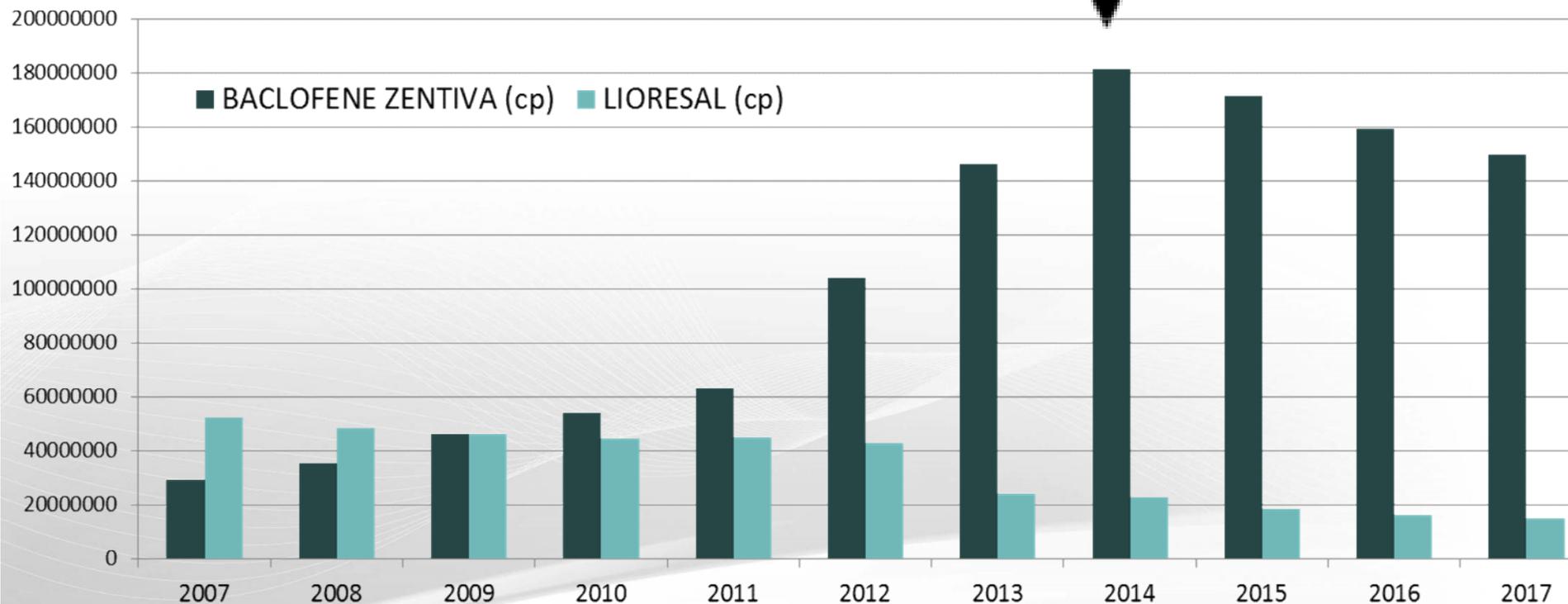
Suivi PV 2011 – 2014

- **Faible taux de notifications (0,5%)**
- **Profil d'effets indésirables différent :**
 - les effets neuro-psychiatriques prédominant et + fréquents
 - nouveaux signaux : *troubles extrapyramidaux, décompensation maniaque, comportement suicidaire, syndrome des jambes sans repos, troubles mnésiques, apnée du sommeil, accident de la voie publique...*
- **Hétérogénéité des prescriptions et du suivi**
 - Modèle CAMTEA
 - Besoin d'un document de type RCP spécifique

Le nombre de patients traités augmente toujours



RTU 17/03/2014



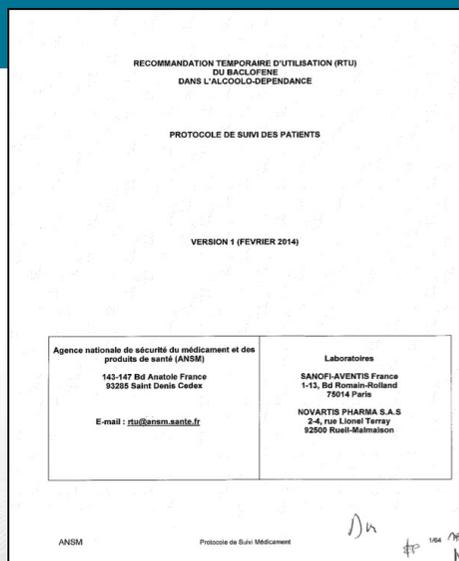
Nbre notifications hors AMM alcoolodépendance	100	263	378	619	310	147	260
--	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

Nbre notifications hors AMM et hors alcoolodépendance					47	10	6
---	--	--	--	--	----	----	---

1^{ère} RTU française 17/03/2014

- **Aide au maintien de l'abstinence après sevrage** des patients dépendants à l'alcool et en échec des autres traitements disponibles,
- **Réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'au niveau faible** de consommation tel que défini par l'OMS chez les patients alcoolo-dépendants à haut risque et en échec des traitements disponibles.

□ Un protocole :



□ Un portail électronique :

rtubaclofene.com

□ Analyse CRPV

✓ Intérêts:

Référentiel pour harmoniser les pratiques (*titrage, posologie max, CI...*)

✓ Limites :

Nouveaux EI listés mais pour les autres EI, renvoi au RCP du Lioresal

✓ Intérêts :

Inclusion de tous les patients sous baclofène
Recueil de données démographiques, cliniques, EI..

✓ Limites :

Finalement peu d'inclusion (protocole trop contraignant)
EI d'intérêt ciblés sans détail
Notification à faire au CRPV en parallèle

✓ Majorité déclarations EI aux CRPV sont hors RTU

✓ Doublons possibles avec RTU

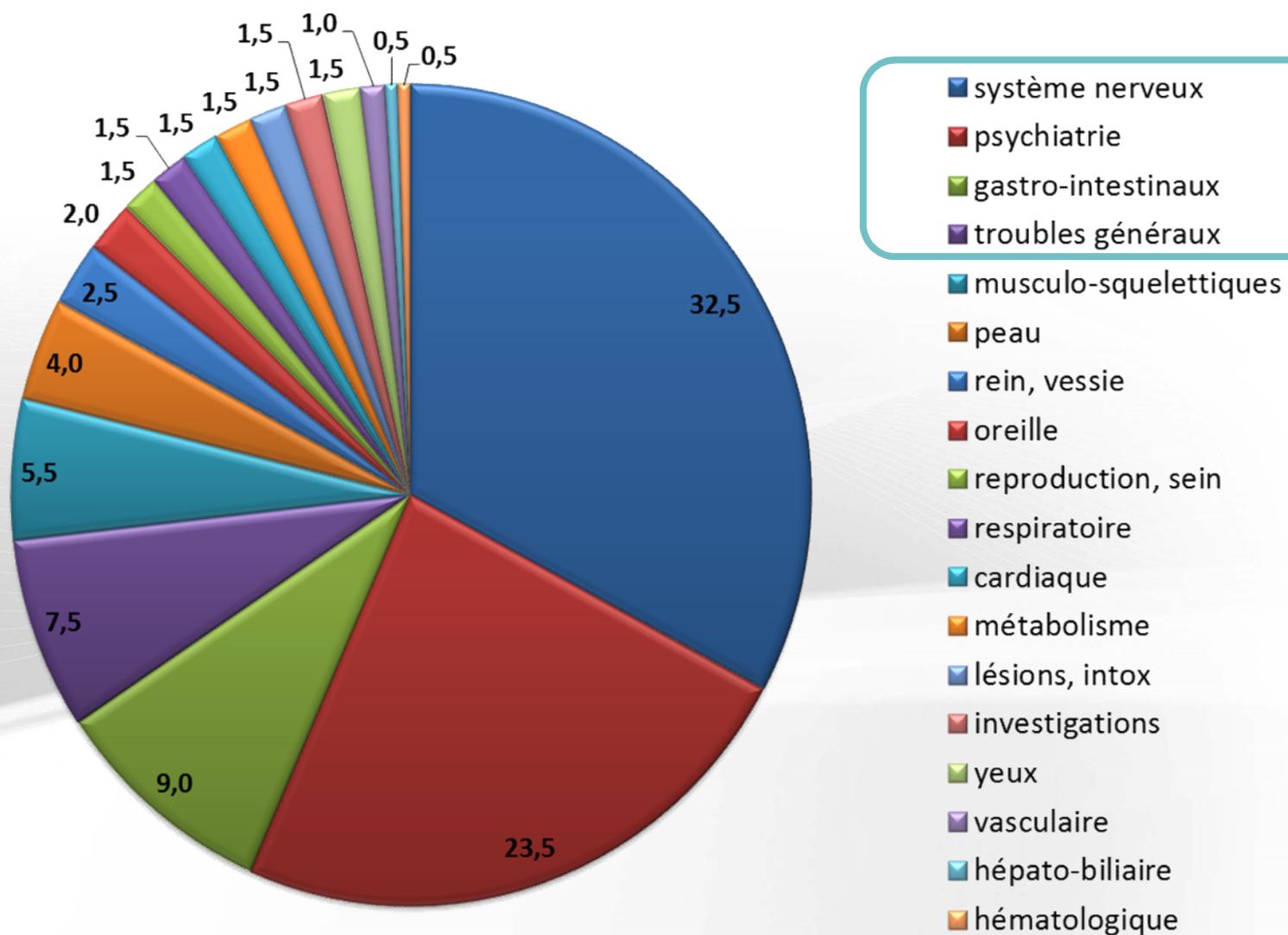
✓ Cas CRPV plus détaillés

Suivi PV 2015 – 2017 (1)

→ Faible taux de notifications est persistant

	2015	2016	2017
CAMTEA	28,6%	7,5%	0,3%
BACLOPHONE		25,5%	64,6%
RTU	26,7%	17%	2%

Suivi PV 2015 – 2017 (2)



Suivi PV 2015 – 2017 (3)

→ Nouveaux signaux :

- Cauchemars, somnambulisme, agressivité, irritabilité, impériosité mictionnelle, endormissements soudains, ...
- Importance de certains ATCD : exemple des TS

Type d'effet indésirable (EI)	ATCD de Tentative de Suicide (%)
▪ Suicides/tentatives de suicide	55%
▪ Autres EI	3,5%

Suivi PV 2015 – 2017 (4)

→ Mésusages : 30%

Pas de respect RTU par les médecins

Posologie inadaptée (*titration trop rapide, regroupement des prises (<3/j), posologie > 300mg/j*)

Arrêt brutal

Contre-indications (*comorbidités psychiatriques, épilepsie, conducteurs de véhicule au cours de la titration, prise concomitante d'un médicament d'aide au sevrage alcoolique, femmes enceinte....*)

Non respect de la prescription par les patients

Prise anarchique, arrêt brutal

Prise sans avis médical (*achat sur internet*)

- **Comité scientifique spécialisé temporaire (CSST)**
 - Aménagement du protocole de la RTU

Année 2017 : un tournant... (1)

→ 17 Mars 2017 :

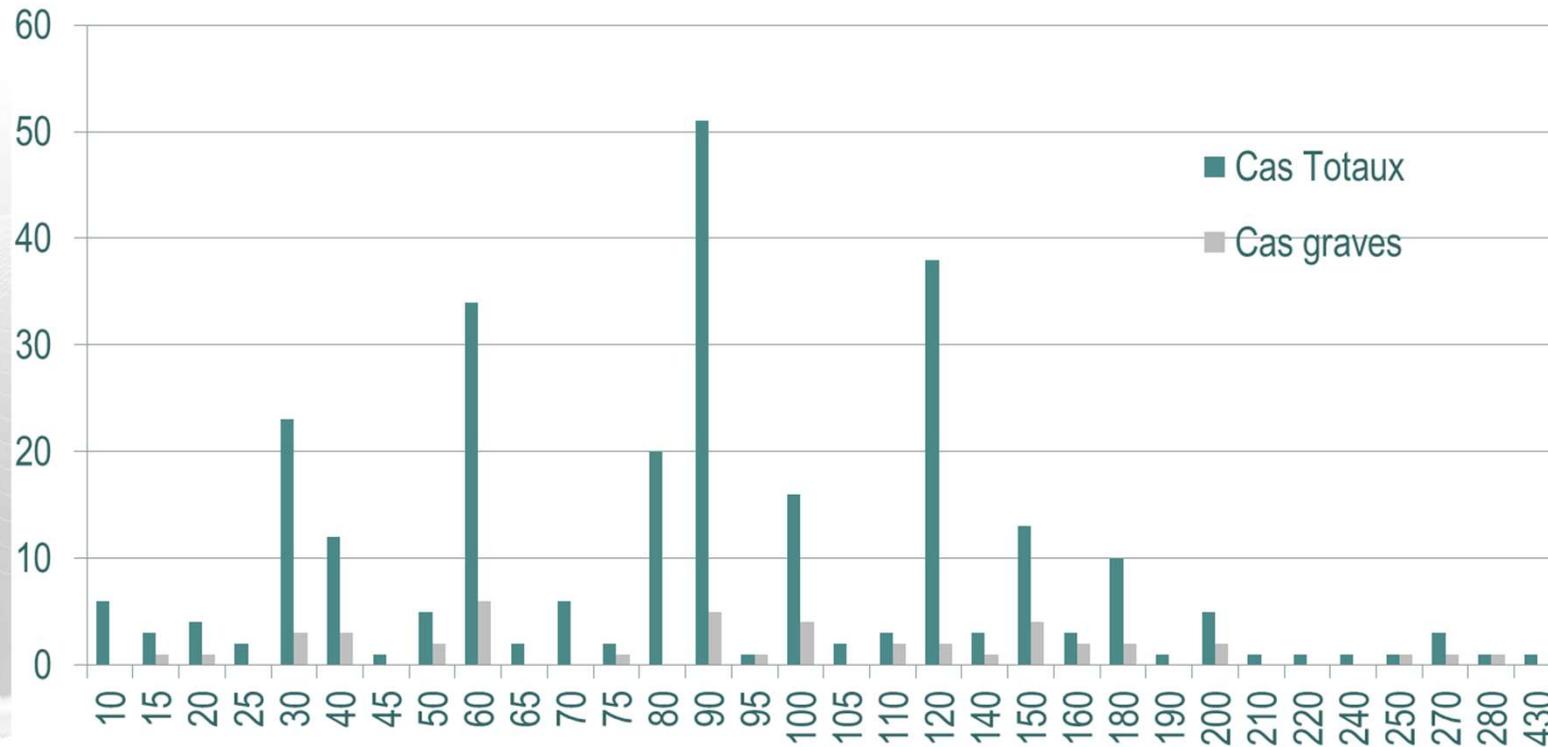
- Renouvellement RTU pour 1 an
- nouvelle version du protocole de la RTU
 - *Allègement des CI*
 - *Renforcement de la vigilance sur certains points (titration progressive, atcd psychiatrique, TS...)*
 - *Partie EI entièrement revue*
- suppression du portail RTU

→ 28 Mars 2017 : dépôt de demande d'AMM par Ethypharm

- Alpadir
- Bacloville

Année 2017 : un tournant... (2)

→ **Juillet 2017 : posologie maximale recommandée abaissée à 80mg/j (rapport CNAMTS, INSERM, ANSM)**



→ **Caractère dose-dépendant des EI à l'échelon individuel**

Les données de PV, indispensables à l'évaluation B/R (1)

→ janvier 2018 : mise en place d'un nouveau CSST pour l'évaluation du Bénéfice/Risque

– Concluant en juin 2018 à :

- Efficacité baclofène jugée cliniquement insuffisante
- Risque accru de présenter des EIG en particulier à doses élevées
- Rapport B/R négatif

Les données de PV, indispensables à l'évaluation B/R (2)

→ **03 Juillet 2018 : Commission mixte ad hoc sur l'évaluation de l'utilisation du baclofène dans le traitement des patients alcoolo-dépendants**

- *Défavorable à la demande d'AMM* telle que proposée par le laboratoire Ethypharm.
- *Favorable à l'utilisation du baclofène chez les patients alcoolo-dépendants* mais dans *des conditions limitées*.

« Le point de vue du pharmacovigilant » - Conclusion -

→ La Pharmacovigilance (PV) permet :

- de repérer de manière prospective le hors-AMM
- de le suivre (notamment via RTU)
 - décrire un profil de tolérance, les conditions de prescription...
 - décrire des situations à risque
 - adapter le suivi par rapport aux nouvelles données

→ Ses Limites :

- sous-notification : profil complet des EI ?
- notifications incomplètes (atcd, medts associés...)
- Quid du hors AMM sans EI?

→ La PV est un dispositif qui permet la détection rapide d'un usage hors-AMM ainsi que son suivi.



Merci de votre attention



8ème Journée Régionale de
Pharmacovigilance et d'Addictovigilance

Pharmacovigilance et Prescriptions hors AMM

Mardi 9 octobre 2018
de 8h45 à 17h
Amphithéâtre C
Institut Gernez Rieux
CHU Lille



MATIN

8h45 - Accueil des participants

9h15 - Introduction

9h30 - 10h45 - Prescription hors AMM

- Aspect juridique, politique... (Dr Gaboriau)
- Actualités / cas cliniques (Dr Gautier)

11h45 - 11h00 : Pause

11h00 - 12h15 - Addictovigilance

- Actualités (Dr Coous)
- Mésusage de médicaments (Dr Deheul)

PAUSE DEJEUNER

APRES-MIDI

13h45 - 15h15 - Complexité d'une prescription hors AMM : le badofène

- le point de vue du prescripteur (Dr Vosgien)
- le point de vue du pharmacovigilant (Dr Gras)
- le point de vue de l'épidémiologiste (Dr Guinhouya)
- le point de vue du pharmacien
- synthèse et questions

15h15 - 15h30 : Pause

15h30 - 16h45 : Prescriptions hors AMM

- en pédiatrie (Dr Coopman)
- consultations CAMTEA (Dr Carton)

16h45 - 17h00 : Bilans des CRPV / CEIP

Inscription : http://www.webquest.fr/?m=52409_inscription-8-jrpv

Renseignements :
Centre Régional de Pharmacovigilance
Téléphone : 03 20 96 18 18
pharmacovigilance@chru-lille.fr

