

Direction de la surveillance
Pôle pilotage
Personne en charge : B. Jacquot

Comité scientifique permanent de surveillance et pharmacovigilance – Formation restreinte expertise Séance du 07 mars 2023 – 14h00 à 17h00

Ordre du jour

Programme de séance

	Sujets abordés	Action
1.	Introduction	
1.1	Ordre du jour	Pour adoption
1.2	Gestion des liens d'intérêts	Pour information
2.	Dossiers Produits – Substances	
2.1	Enquête nationale de pharmacovigilance relative à la spécialité LIPIODOL (huile d'œillette)	Pour discussion
2.2	Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab)	Pour discussion
2.3	Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux spécialités à base de méthadone	Pour discussion
2.4	Enquête nationale de pharmacovigilance des spécialités contenant de la vitamine D indiquées dans la population pédiatrique jusqu'à 24 mois	Pour discussion
3.	Points divers	

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Excusé
Membres			
BAUDRU Patrick	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DRICI Milou-Daniel	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GENIAUX Hélène	Membre suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GERSON Michel	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JONVILLE-BERA Annie-Pierre	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LAGARCE Laurence	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEBRUN-VIGNES Bénédicte	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MASMOUDI Kamel	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MIREMONT-SALAME Ghada	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
PERAULT-POCHAT Marie-Christine	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PELÉ DEDIEU Gérard	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIERSON Marie-Michèle	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TRENQUE Thierry	Membre suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Experts			
DEHEUL Sylvie	Experte ponctuelle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FROGER Elisabeth	Experte ponctuelle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MICALLEF Joëlle	Experte ponctuelle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
POLARD Elisabeth	Experte ponctuelle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SASSIER Marion	Experte ponctuelle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM			
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
BENKEBIL Mehdi	Directeur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VIAL Thierry	Conseiller scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle sécurisation			
ALLUE Delphine	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FERARD Claire	Cheffe de pôle / Modérateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PAGE Annabelle	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIERRON Sylvain	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TONNAY Véronique	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle pilotage			
EVEN Keva-Isaïah	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JACQUOT Baptiste	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENT 1			
Pôle 3 : Greffe, thérapie cellulaire, transfusion, médicaments dérivés du plasma, radio-pharmaceutiques, agents de contraste			
TERENDIJ Carline	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENT 2			
Pôle 2 : Antalgie, anesthésie, médicaments des addictions, rhumatologie			
ABOU-TAAM Malak	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GIROD Laurence	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Introduction

1.1. Adoption de l'ordre du jour

L'ordre du jour a été adopté.

1.2. Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

Le modérateur, après avoir vérifié que les membres n'ont pas de nouveaux liens à déclarer et que les DPI sont à jour, a précisé qu'aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalé au regard des dossiers à l'ordre du jour.

Lien(s) identifié(s)					
Dossier	Nom Prénom	Type de lien	Niveau de lien	Période	Si lien niveau 2
2.2	Gérard Pele Dedieu	Administrateur d'activités qui ont bénéficié d'un financement par MERCK SHARP & DOHME	1	2018	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

Nom du dossier : Enquête nationale de pharmacovigilance relative à la spécialité LIPIODOL (huile d'œillette)

Laboratoire	Guerbet
Direction médicale médicament concernée	DMM 1
Expert	CRPV de Rennes

Présentation du dossier

Introduction

Une enquête nationale de pharmacovigilance avait été ouverte en 2001 sur le LIPIOCIS, radiopharmaceutique indiqué dans le traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC), et avait montré un risque accru de pneumopathie interstitielle diffuse (PID) grave après injection de LIPIOCIS. Ce risque n'avait pas été retenu pour le LIPIODOL ULTRA-FLUIDE (UF), associé au LIPIOCIS dans la procédure de chimio-embolisation transartérielle des carcinomes hépatocellulaires non résécables. Le 22 mai 2022, un cas marquant révélant une PID après injection de LIPIODOL a conduit à relancer l'enquête initiale en se focalisant uniquement sur le LIPIODOL UF.

L'objectif principal était de confirmer le risque de PID avec le LIPIODOL UF et de le caractériser grâce à l'analyse qualitative des données, afin de consolider le niveau de preuve pour demander la mise à jour de l'information produit le cas échéant. L'objectif secondaire était de déterminer les facteurs de risques et/ou population à risque de développer une PID après utilisation du LIPIODOL UF lors des procédures de chimio-embolisation transartérielle du CHC.

Méthode

L'analyse rétrospective concerne les données recueillies sur la période du 01/07/2009 au 31/07/2022. La requête dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) et celle du laboratoire Guerbet porte sur les termes suivants : recherche standardisée MedDRA large (SMQ) « Maladie pulmonaire interstitielle » et LIPIODOL UF (esters éthyliques d'acides gras iodés de l'huile d'œillette) en

médicament suspect, concomitant, ou interaction ; cas graves et non graves. Les données d'exposition et les variations de sécurité soumises à l'ANSM et pertinentes pour l'enquête ont été fournies par le laboratoire, ainsi qu'une revue de la littérature complétée par celle du rapporteur.

Résultats et Discussion du rapporteur

L'estimation du nombre de patients traités en France était cohérente avec l'incidence du CHC en France et les recommandations de prise en charge thérapeutique. Le nombre de cas rapportés de PID pendant la période d'enquête était extrêmement faible, puisque sur les 3 cas rapportés sur une période de 13 ans, seul le cas index pouvait être retenu comme une PID. La littérature ne décrivait pas pour le LIPIODOL de PID telles qu'observées avec le LIPIOCIS (PID environ 30 jours après la 2ème injection à la fréquence de 5%). Les complications pulmonaires graves attribuées au LIPIODOL dans la chimio-embolisation transartérielle (TACE) étaient principalement les syndromes de détresse respiratoire aiguë (SDRA), rares, mais d'installation rapide après l'injection (de quelques heures à 6 jours). Le SDRA peut survenir à la 1ère injection ou aux suivantes. Les facteurs de risque, comme un volume de LIPIODOL > 20 ml et la présence d'un shunt artério-veineux au niveau tumoral, étaient parfois absents. Le SDRA serait expliqué par la toxicité propre des embols de LIPIODOL, aggravée par la réponse inflammatoire induite dans le parenchyme pulmonaire. La doxorubicine, vectorisée par le LIPIODOL, présenterait également une toxicité propre au niveau pulmonaire, hypothèse étayée par les complications pulmonaires observées après une TACE réalisée avec des microsphères chargées en doxorubicine.

Conclusions du rapporteur

Cette enquête n'a pas permis de caractériser les cas de PID qui surviendraient après une TACE au LIPIODOL UF ; en effet, aucun cas n'a été identifié dans les bases de pharmacovigilance à part le cas index à l'origine de la réactivation de l'enquête. En dehors de l'embolie pulmonaire au LIPIODOL pouvant s'aggraver en SDRA, les données de littérature vont plutôt dans le sens d'une toxicité pulmonaire attribuable à l'anticancéreux ou à la procédure. Aucun nouveau facteur de risque, ni population à risque, ne ressort de l'analyse.

Les mentions du RCP décrivent dans la rubrique 4.8 le risque pulmonaire attendu avec le LIPIODOL utilisé dans les TACE, en soulignant dans la rubrique 4.4 les situations à risque.

Le terme « pneumonite », probable traduction de « pneumonitis », ne recouvre pas d'entité clinique en France. Il conviendrait d'utiliser un terme médical plus adapté. Ainsi, la base PNEUMOTOX classe le terme « Pneumonitis » dans le groupe des maladies pulmonaires interstitielles. Cette modification dans le RCP permettrait d'être en cohérence avec l'avis des experts du CSP « Médicaments de diagnostic et de médecine nucléaire ».

Au total, i) le signal est confirmé de facto puisque l'effet indésirable figure déjà dans le RCP, même si la force du signal est faible et que la traduction du terme médical en français est à revoir ; ii) le risque sanitaire est modéré, car des facteurs de risque sont identifiés, même si la survenue de cet effet peut être imprévisible. La population exposée est définie par des recommandations des sociétés savantes et l'utilisation du médicament se fait dans un contexte de prise charge spécialisée ; iii) le CRPV rapporteur demande la clôture de l'enquête nationale.

Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

- Le terme « pneumonite » présent dans le RCP. L'agence va proposer au laboratoire de modifier le résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour remplacer ce mot par un terme français adapté. L'autorisation de mise sur le marché de ce produit est une procédure nationale mais le produit est présent dans différents pays de l'Union Européenne, il faudra donc passer par une demande européenne centralisée ;
- La présentation du cas marquant (à l'origine de la réouverture de l'enquête) en Comité Médicaments de diagnostic et de médecine nucléaire le 7 juillet 2022. Les membres de ce CSP ont proposé d'ajouter le risque de pneumopathie interstitielle diffuse dans la rubrique effets indésirables du RCP sur la base de la revue cumulative des cas et de la littérature réalisées par le laboratoire Guerbet, à la demande de l'ANSM.

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP sont favorables à la clôture de l'enquête nationale de pharmacovigilance.

Références documentaires

Rapport du CRPV de Rennes

Nom du dossier : Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab)

Laboratoire	Merck Sharp & Dohme (MSD)
Direction médicale médicament concernée	DMM 1
Expert	CRPV de Caen

Présentation du dossier

Introduction

Suite à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché en septembre 2015, l'ANSM a ouvert un suivi national de pharmacovigilance sur le profil global de sécurité du pembrolizumab dans la continuité de la surveillance établie dans le cadre de l'autorisation temporaire d'utilisation (dont le CRPV de Caen était rapporteur).

Du fait du nombre important de notifications et de l'extension des indications, il a été décidé de réaliser un suivi annuel des notifications d'effets indésirables issues de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) et du laboratoire.

Ce 7^e rapport d'expertise rapporte des données collectées par les CRPV, le titulaire d'AMM, et issues de la bibliographie du pembrolizumab. L'objectif est de décrire les caractéristiques des effets indésirables identifiés en se focalisant sur les cas graves et d'intérêt rapportés dans le précédent rapport (notamment le risque de fasciite à éosinophile, sclérodermie, tuberculose et réactivation, insuffisance cardiaque et événements thromboembolique veineux/artériels, lupus, maladie de Grover) et d'identifier de nouveaux signaux de pharmacovigilance.

Méthode

Tous les cas déclarés aux CRPV et saisis dans la BNPV sur la période du 1 octobre 2021 au 30 septembre 2022 pour lesquels le pembrolizumab était imputé comme suspect ont été analysés. En complément, une détection automatisée de signaux de disproportionnalité (DAS) a été effectuée à partir des données de la BNPV. Le laboratoire a fourni une liste des cas survenus en France sous forme de line-listing sur la même période ainsi qu'une copie des fiches CIOMS, le PSUR, le Plan de Gestion des Risques et les données de vente en France. Une revue de la littérature a également été réalisée sur la période de l'enquête pour les effets indésirables d'intérêt.

Résultats et Discussion du rapporteur

L'exposition au pembrolizumab est estimée à environ 14700 patients-année en France. Elle est en constante augmentation en lien avec l'extension des indications. Au total 719 cas correspondant à 1145 effets indésirables (dont 826 graves) impliquant le pembrolizumab ont été rapportés sur la période.

Parmi les effets indésirables notifiés, on retrouve principalement les effets indésirables attendus d'origine immunologique qui touchent tous les organes avec notamment des cas d'affections pulmonaires (pneumopathies interstitielles et organisées), gastro-intestinales (colites), endocrinologiques (diabète, dysthyroïdie, insuffisance surrénalienne, hypophysite), hépatiques (hépatite), rénales (insuffisance rénale, néphrite interstitielle), cutanées (pemphigoïdes bulleuses, syndrome de Lyell) et oculaires (uvéïte).

Les signaux confirmés sur la période sont les risques d'hypoparathyroïdie et de névrite optique qui ont été ajoutés dans la nouvelle version du RCP.

Certains signaux précédemment identifiés restent à investiguer en particulier le risque de lupus, fasciite à éosinophiles, sclérodermie au vu des nouvelles données apportées. Parmi les nouveaux signaux potentiels, on retrouve le risque de microangiopathie thrombotique (essentiellement des purpura thrombotique thrombocytopénique – PTT) et de vascularite leucocytoclasique (vascularite des petits vaisseaux cutanés).

Conclusions du rapporteur

Au vu de l'ensemble des données présentées dans ce rapport d'expertise, une poursuite du suivi national paraît justifiée afin de documenter et caractériser au mieux ces effets indésirables d'origine immunologique en se focalisant sur les effets indésirables d'intérêt issus en particulier des cas marquants.

Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

- Le périmètre et la méthodologie de l'enquête. Le CRPV rapporteur et l'ANSM proposent de restreindre l'analyse aux effets indésirables graves afin d'investiguer davantage les signaux potentiels qui concernent majoritairement des cas graves pour documenter au mieux ces effets. De plus, il s'agit du septième rapport d'expertise, il semble donc pertinent de se concentrer sur les effets indésirables graves et d'intérêt ;
- L'évolution des cas d'hypoparathyroïdie. Ces cas peuvent régresser sous corticoïdes.
- Le signal potentiel de microangiopathie thrombotique (MAT) qui pourrait être difficile à confirmer car il est parfois compliqué de poser le diagnostic clinique de MAT.
- L'augmentation de l'exposition et la diminution du taux de notification.
- Le signal potentiel de lupus érythémateux qui continue d'être surveillé : signal difficile à confirmer au vu de l'hétérogénéité des symptômes peu spécifiques, l'incidence faible, la pathologie sous-jacente (cancer) et le manque d'informativité des cas.
- La part importante d'effets indésirables rapportés en lien avec une maladie auto-immune qui doivent continuer à être surveillés attentivement.

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP sont favorables à la poursuite de l'enquête nationale de pharmacovigilance ciblée sur l'analyse des cas graves, les effets indésirables d'intérêts et les cas marquants.

Références documentaires

Rapport du CRPV de Caen

Nom du dossier : Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux spécialités à base de méthadone

Laboratoires	Assistance publique – Hôpitaux de Paris Laboratoires Bouchara-Recordati		
Direction concernée	médicale	médicament	DMM 2
Expert	CRPV de Marseille		

Présentation du dossier

Introduction

La présentation du dernier rapport de pharmacovigilance de la méthadone date de 2012 et a amené à la clôture de ce suivi spécifique, tandis que les enquêtes d'addictovigilance et de toxicovigilance se sont poursuivies. Depuis, des interactions médicamenteuses ont été listées dans le RCP et la méthadone (nom commercial ZORYON) a eu une indication dans le traitement de fond de la douleur d'origine cancéreuse. Les rapports nationaux d'addictovigilance de 2019, puis de 2020 dans le cadre du dispositif renforcé d'addictovigilance lors du COVID-19, ont alerté notamment sur la poursuite de l'augmentation du détournement de la méthadone et de ses complications cliniques graves incluant les décès. En termes de cas remontés selon la procédure des cas marquants, sont à noter : des syndromes de sevrage sévères suite à la prise de nalméfène ; un allongement du QT compliqué de troubles rythmiques d'évolution fatale avec de la méthadone utilisée pour douleurs cancéreuses ; et une mort subite (probable torsades de pointes) avec hypokaliémie sous vandétanib et méthadone. L'ensemble de ces éléments ont conduit à ouvrir cette enquête nationale de pharmacovigilance sur la méthadone incluant sa nouvelle indication dans la douleur cancéreuse.

Ce travail caractérise les cas de pharmacovigilance avec la méthadone (METHADONE AP-HP et ZORYON) depuis 2012, avec une attention particulière sur les erreurs médicamenteuses, le hors AMM/mésusage, les surdoses, les risques d'exposition accidentelle en particulier chez l'enfant ou le sujet naïf aux opioïdes et l'exposition durant la grossesse.

Méthode

L'exposition à la méthadone a été estimée à partir des données Open Medic (données de l'Assurance maladie). L'analyse a porté sur les cas (graves et non graves) de pharmacovigilance de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) et des cas graves de la firme du 01/05/2012 au 01/05/2022 (date de gel des données du prochain rapport périodique de PV européen sur la méthadone).

Résultats et Discussion du rapporteur

Le nombre de patients exposés à la METHADONE AP-HP a fortement augmenté, passant de 54 864 patients en 2014 à 71 648 patients en 2021 (+31 %). Le nombre de patients exposés au ZORYON était de 26 patients en 2020 et 237 patients en 2021.

Pour le ZORYON : à partir des données de la BNPV, 2 cas ont été expertisés (vomissements, prurit) ; à partir des données de la firme, 12 cas ont été analysés (3 cas de nausées/vomissements, 2 cas de surdose, 1 allongement du QT, 1 cas d'hallucinations).

Pour la METHADONE AP-HP : à partir des données de la BNPV, 509 cas ont été expertisés, 82,7 % sont graves, 5,3 % sont des décès. Parmi ces cas, sont notamment à noter : 20 cas d'intoxication pédiatrique (18 accidentelles, 2 d'origine indéterminée, 3 décès) ; 73 cas de surdose (dont 3 décès) ; 112 syndromes de sevrage ; 22 allongements du QT (dont 1 décès) ; 7 décès d'origine indéterminés constatés lors de la phase d'initiation de la méthadone. Pour les 82 cas graves de la firme, sont

notamment à noter : 6 cas d'intoxications pédiatriques accidentelles (dont 3 décès) ; 18 cas de surdose (dont 2 décès) ; 1 cas de sevrage (dont 1 décès) ; 6 cas d'allongement du QT (dont 1 décès). Nombre de ces cas sont liés à des interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques (naltrexone, nalméfène, quétiapine, fluconazole, sertraline, naloxéol, osimertinib, vandétanib...). Dans la BNPV, l'association de la méthadone à des gabapentinoïdes est retrouvée dans 5,7 % des cas et passe à 16,4 % pour les cas de surdose. Nombre de ces cas sont également la conséquence d'erreurs médicamenteuses et mésusage : erreur de délivrance à un autre patient, erreur de prescription, logiciel de prescription inadapté, erreur dans l'initiation de la méthadone (initiation chez des naïfs d'opiacés, initiation pour la dépendance à la cocaïne ou alcoolique, initiation avec la gélule, augmentation trop rapide des posologies de la part du prescripteur ou du patient...), erreur dans le maniement du médicament par le patient par rapport à ses doses prescrites, prise en compte/sensibilisation insuffisante de facteurs favorisant la survenue d'effets indésirables (vomissements/diarrhée, hypokaliémie et risque allongement du QT).

Conclusions du rapporteur

Ce rapport de pharmacovigilance sur la méthadone souligne, tout comme celui de 2012, et comme les rapports d'addictovigilance successifs, l'importance de la connaissance clinique et pharmacologique de ce médicament par les professionnels de santé et les utilisateurs/usagers. La non prise en compte d'interactions médicamenteuses de type pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques expose les patients à des complications cliniques dont une partie est de surcroît sévère. Dans tous les cas, elles sont évitables par une meilleure anticipation basée soit sur une alternative médicamenteuse moins à risque ou alors sur une adaptation des posologies.

À partir de l'expertise des cas et de la littérature scientifique, des interactions médicamenteuses « nouvelles » et à risque de complications cliniques sont également à souligner (avec les gabapentinoïdes, prégabaline et gabapentine ; le cannabidiol ; le naloxéol, dérivé PEGylé de la naloxone ; le fluconazole...).

A ce stade les effets indésirables rapportés avec le ZORYON pris par moins de 300 patients sont relativement peu nombreux et attendus.

L'association de la méthadone avec les anticancéreux (dont certains d'entre eux allongent le QT) risque de devenir plus fréquente compte tenu de la commercialisation de la méthadone dans la douleur cancéreuse (ZORYON) et peut donc exposer les patients à un risque plus important d'allongement du QT.

D'autres effets indésirables notamment sévères compte tenu des caractéristiques pharmacologiques de la méthadone sont la conséquence de situations de mésusage et d'erreurs médicamenteuses. Ceci constitue un marqueur indirect de banalisation de ce médicament, alors même que son profil pharmacologique et toxicologique en fait un médicament particulièrement à risque en cas d'erreurs et qu'il nécessite une vigilance importante. Ce constat risque, en l'absence de mobilisation, de s'amplifier avec la diversification des profils de patients, d'une part avec les patients mis sous méthadone pour trouble de l'usage aux médicaments antalgiques, et d'autre part avec à l'utilisation de la méthadone pour les douleurs d'origine cancéreuse. Cela est d'autant plus prévisible/attendu que les profils et terrains de ces patients sont différents, notamment en termes de médicaments associés, et notamment d'anticancéreux, comme souligné déjà par les cas sévères d'allongements du QT.

Il doit être rappelé que les périodes d'initiation du traitement sont les périodes qui nécessitent une surveillance médicale accrue du patient. Une reprise de la méthadone après un arrêt de traitement impose une véritable nouvelle période d'initiation avec une surveillance étroite.

La poursuite de cette enquête nationale de pharmacovigilance sur la méthadone est une suite logique à cette conclusion.

Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

- Les actions de l'ANSM. L'agence a demandé au laboratoire de mettre à jour à nouveau les documents éducationnels suite à la modification du résumé des caractéristiques du produit au niveau européen. Il a été constaté une méconnaissance des documents éducationnels par les professionnels de santé. De ce fait, l'ANSM a demandé au laboratoire une enquête mesurant

l'impact de ces documents. En fonction des résultats de cette enquête, l'ANSM communiquera à nouveau si un besoin est identifié.

- La ré-ouverture de l'enquête nationale de pharmacovigilance qui fait suite également à deux cas de décès suite à des intoxications pédiatriques pour lesquels l'ANSM avait communiqué en décembre 2021 (<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/deces-denfants-suite-a-lingestion-accidentelle-de-methadone-rappels-des-regles-de-bon-usage>), avec publication et diffusion des documents éducationnels. L'ANSM a demandé au laboratoire de modifier l'étiquetage sur le risque d'intoxications pédiatriques pour qu'il soit plus visible sur le sirop ainsi que sur le conditionnement extérieur. Cette demande de mise à jour de l'étiquetage a également été faite concernant le blister des gélules pour limiter les accidents ;
- Les interactions médicamenteuses avec la méthadone : les données du rapport de pharmacovigilance ont permis de commenter le PSUSA de la méthadone sur la mise à jour des interactions avec le fluconazole, les gabapentinoïdes, du canabidiol et le naloxéol. Les RCP de la méthadone vont donc être prochainement mis à jour conformément aux recommandations du PRAC. Il a été recommandé également par plusieurs membres que la section 5 du RCP soit mise à jour concernant les propriétés pharmacodynamiques et les propriétés pharmacocinétiques, avec des éléments permettant une meilleure compréhension des risques d'interactions. A ce sujet, un membre s'est étonné que les mises à jour réciproques entre les RCP de méthadone, fluconazole et naloxéol ne se fassent pas automatiquement. La mise à jour est une obligation de la part des laboratoires de mettre à jour les RCP au regard des connaissances de la science. Les RCP des produits à base de méthadone est en cours d'implémentation concernant les interactions.
- Un membre du CSP s'étonne que les mises à jour réciproques entre les RCP de méthadone, fluconazole et naloxéol soient si longues pour être actualisées.
- L'interaction médicamenteuse de la méthadone avec le nalméfène (SELINCRO). Il existe des documents éducationnels disponibles sur le site de l'ANSM alertant sur cette contre-indication pouvant être à l'origine de cas de syndromes de sevrages graves. L'ANSM a rappelé cette contre-indication entre la méthadone et le nalméfène aux sociétés savantes en octobre 2021. En collaboration avec l'ANSM, le titulaire du nalméfène a communiqué en décembre 2021 auprès des professionnels de santé concernant ce risque. Une étude d'impact a montré la nécessité de renouveler cette information de façon annuelle, ce qui est prévu.
- L'interaction médicamenteuse avec les gabapentinoïdes et l'élévation du niveau de risque en cas d'usage concomitant.
- Le mésusage de la méthadone. Les allègements des conditions de prescription et de dispensation lors de la crise sanitaire ont entraîné une augmentation des quantités dispensées facilitant ainsi une augmentation du risque de surdosage. De plus, il existe un risque de chevauchement de prescriptions.
- Les erreurs médicamenteuses : pour réduire les erreurs médicamenteuses, l'ANSM propose l'inscription de la méthadone sur la liste des évènements qui ne devraient jamais arriver – « Never Events ». Circulaire DGOS/PF2 n° 2012-72 du 14 février 2012 relative au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse dans les établissements de santé. Une proposition de communication en ville, à destination des professionnels de santé, a également été évoqué puisque la majorité des erreurs médicamenteuses sont liées à une dispensation officinale et surviennent donc en ville.
- L'utilisation de la méthadone et de la buprénorphine. En France, la buprénorphine est davantage utilisée depuis des années. Toutefois, le nombre de délivrances de cette spécialité est en baisse contrairement à la méthadone.
- L'emploi de la forme sirop chez la femme enceinte. Un membre du CSP a précisé que des professionnels de santé ne prescrivaient pas la forme sirop aux femmes enceintes au profit de la forme gélule puisque le sirop contient de l'alcool dans ses excipients. Une estimation de cette pratique serait nécessaire.

- L'association avec les anticancéreux. Avec la commercialisation de Zoryon, la méthadone est maintenant prescrite dans le traitement de fond de douleurs d'origine cancéreuse. Il s'agit de nouveaux patients avec des nouvelles thérapeutiques associées. Il a été souligné la nécessité d'une vigilance accrue en ce qui concerne les nouvelles associations médicamenteuses avec le risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointe. L'ANSM a communiqué en 2022 auprès des oncologues, des généralistes et des sociétés savantes pour les sensibiliser sur ces risques de la méthadone à visée antalgique et pour leur transmettre les documents éducationnels correspondants.
- Au sujet du risque de mortalité à l'instauration du traitement (jusqu'à Jour 6) et de la nécessité d'une surveillance médicale accrue du patient, un membre a recommandé l'ajout d'une précaution d'emploi dans l'information produit.
- Un membre propose de travailler sur les alternatives thérapeutiques à la méthadone concernant les médicaments utilisés pour lutter contre l'alcoolisme compte tenu des risques d'interactions.
- La défaillance d'un logiciel de prescription concernant la méthadone. Si des erreurs surviennent, un membre a proposé la modification du logiciel voire son interdiction et s'est demandé quelles étaient les actions des autorités compétentes sur ce sujet, qu'ils s'agissent de celles de l'ANSM et de la HAS.

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP sont favorables à la poursuite de l'enquête nationale de pharmacovigilance.

Références documentaires

Rapport du CRPV de Marseille

Nom du dossier : Enquête nationale de pharmacovigilance des spécialités contenant de la vitamine D indiquées dans la population pédiatrique jusqu'à 24 mois

Laboratoire	Crinex, DB Pharma, Viatris, Effik/Italfarmaco Génériques : Arrow, Biogaran, EG, Gerda, X.O, Neitum, Sandoz, Teva, Viatris (ex-Mylan)
Direction médicale médicament concernée	DMM 2
Expert	CRPV de Bordeaux

Présentation du dossier

Ce dossier a été reporté à la prochaine séance par manque de temps.