

5 **Direction de l'Évaluation  
des Médicaments et des Produits Biologiques**  
**Département de Pharmacovigilance**

Saint-Denis, le 26 Juin 2012

10

**COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE**

**Compte rendu de la réunion du mardi 22 mai 2012**

15

**Etaient présents :**

20

**Membres de la Commission nationale de pharmacovigilance :**

M. CARON (président)

M. VIAL (vice-président)

M. MALLARET (Président de la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes)

M. ANDREJAK (suppléant de M. ESCHALIER)

M. BERNARD

M. CARLIER

Mme CHENIQUE

Mme DUGAST

M. GALEZOWSKI

M. GIROUD

Mme GUY

M. HAZEBROUCQ

M. HELOU (suppléant de M. SAILLER)

M. JAVAUDIN

Mme JEAN-PASTOR

Mme JONVILLE-BERA

Mme LAINE-CESSAC

Mme LAROCHE

Mme LEMER

M. MEILLIER (suppléant de Mme PAULMIER-BIGOT)

M. MERLE

Mme MIREMONT-SALAME (suppléante de M. MONTASTRUC)

Mme PERAULT-POCHAT

M. SAVIUC

Mme SGRO

**Suppléant présent :**  
M. WESTPHAL

5

**CRPV :**  
Mme ABADIE  
Mme VILLIER

10

## DOSSIERS TRAITES PAR LABORATOIRES

- 5 BIOCODEx : Suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de tramadol  
BIOGARAN: Suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de tramadol
- 10 EG LABO: Suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de tramadol  
EREMPHARMA: Suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de tramadol  
ETHYPHARM: Suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de tramadol
- 15 EXPANSCIENCE: Suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de tramadol  
GRUNENTHAL: Suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de tramadol
- 20 MEDA PHARMA: Suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de tramadol  
MYLAN SAS: Suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de tramadol  
SANDOZ SAS: Suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de tramadol
- 25 SANOFI AVENTIS: Suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de tramadol  
TEVA SANTE / RATIOPHARM: Suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de tramadol
- 30 THERABEL LUCIEN PHARMA: Suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de tramadol  
ZYDUS France: Suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de tramadol
- 35
- NOVARTIS PHARMA : Suivi national de Baclofène dans le sevrage alcoolique, Lioresal®, Baclofène Zentiva®
- 40 SANOFI AVENTIS : Suivi national de Baclofène dans le sevrage alcoolique, Lioresal®, Baclofène Zentiva®
- 45
- SERVIER : Evaluation des données de sécurité d'emploi de Vectarion® (Almitrine) 50 mg comprimé, dans le cadre de la réévaluation du rapport bénéfice/ risque dans son indication de l'insuffisance respiratoire
- 50

## **GESTION DES CONFLITS D'INTERETS**

- 5 Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée au cours de la séance de la commission nationale de pharmacovigilance du 22 mai 2012.

## TABLE DES MATIERES

5	I - INTRODUCTION ET ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA CNPV DU 27/03/2012.....	6
	II - PRÉSENTATION PAR LE DIRECTEUR GÉNÉRAL DE L'ANSM DE LA RÉORGANISATION DE L'EXPERTISE EXTERNE.....	7
10	III - SUIVI NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE DES SPECIALITES CONTENANT DU TRAMADOL .....	8
	IV - POINT SUR LE SUIVI NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE DU BACLOFENE DANS LE TRAITEMENT DU SEVRAGE ALCOOLIQUE.....	11
15	V - BILAN DES DONNEES DE SECURITE D'EMPLOI DE VECTARION 50MG COMPRIME (ALMITRINE) DANS LE CADRE DE LA REEVALUATION DU RAPPORT BENEFICE/RISQUE DANS L'INSUFFISANCE RESPIRATOIRE AVEC HYPOXEMIE EN RAPPORT AVEC UNE BRONCHITE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE ..	16

## **I - INTRODUCTION ET ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA CNPV DU 27/03/2012**

Le compte-rendu de la CNPV du 27 mars 2012 a été adopté sans modification

## **II - PRÉSENTATION PAR LE DIRECTEUR GÉNÉRAL DE L'AFSSAPS, M. D. MARANINCHI, DES FUTURES COMMISSIONS DE L'AGENCE ET DE LA RÉORGANISATION DE L'EXPERTISE EXTERNE**

- 5 Avec la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire, ses décrets et la mise en place de l'ANSM, la volonté est de placer la sécurité du patient au cœur de l'évaluation du médicament, à travers des valeurs renforcées telles que la transparence de l'expertise et de la décision, une surveillance continue du rapport bénéfice/risque des produits de santé et une information indépendante diffusée aux professionnels de santé et aux patients.
- 10 Afin de mener à bien ses engagements, l'ANSM développe son expertise interne par une nouvelle organisation basée sur une structure matricielle avec des directions " produits ", des directions " métiers ", une direction de la Stratégie, et une direction des Processus et Ressources. Cette nouvelle organisation s'inscrit dans une ambition de conjuguer un accès rapide à l'innovation et une adaptation continue de la balance bénéfice/risque des produits de santé au fil du progrès thérapeutique.
- 15 En complément de l'expertise interne, l'expertise externe pourrait être mobilisée si nécessaire, d'une manière transparente et pertinente, lors des instructions de dossiers. Elle sera alors articulée autour :
- de groupes de travail d'expertise pérennes,
  - de comités scientifiques spécialisés temporaires,
  - 20 - de consultations ponctuelles d'experts
  - de réseaux de vigilance à travers quatre comités techniques : Pharmacovigilance, Addictovigilance, Hémo-vigilance et Biovigilance, Matériovigilance et Réactovigilance
  - de comités d'interface comprenant notamment des associations de patients et d'usagers, des représentants des professions de santé, des sociétés savantes ou des représentants de l'industrie.
- 25 De plus, la création de la nouvelle Agence s'accompagne d'une gouvernance modernisée, notamment du Conseil d'Administration et du Conseil Scientifique, et d'une refonte des commissions consultatives qui seront à présent au nombre de quatre :
- La commission d'évaluation initiale du rapport bénéfices/risques des produits de santé
  - 30 - La commission de suivi du rapport bénéfices/risques des produits de santé
  - La commission des Stupéfiants et Psychotropes
  - La commission de prévention des risques liés à l'utilisation de catégories de produits de santé
- 35 Ces commissions mobiliseront des spécialistes du risque et du bénéfice des produits de santé, et auront pour objectif de rendre un avis sur des dossiers préalablement instruits par l'ANSM. Ces avis, consultatifs, apporteront une aide à la décision du Directeur Général de l'ANSM et seront rendus publics.

### III - SUIVI NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE DES SPECIALITES CONTENANT DU TRAMADOL

Rapporteur : CRPV de Toulouse

5

#### 1 - Introduction

Plus de 60 spécialités contenant du tramadol, commercialisées par 18 laboratoires, sont concernées par ce suivi.

<b>Noms commerciaux</b>	<u>CONTRAMAL® MONOALGIC® MONOCRIXO®</u> <u>MONOTRAMAL® TAKADOL® TOPALGIC®</u> <u>ZAMUDOL® ZUMALGIC®</u>
<b>DCI</b>	Tramadol
<b>Formes pharmaceutiques</b>	Comprimé, comprimé effervescent, comprimé orodispersible, comprimé LP, gélule, gélule LP, solution buvable, solution injectable
<b>Dosages</b>	50, 100, 150 ou 200 mg
<b>Classe pharmacologique</b>	Analgésique d'action centrale, opioïde faible (palier II de la classification OMS)
<b>Procédures d'enregistrement</b>	Procédures nationales ou PRM
<b>Titulaires des AMM</b>	Laboratoires CCL Pharma, Ranbaxy Pharmacie Génériques, Sandoz, Ethypharm, Delbert, Actavis, Zydus France, Therabel Lucien Pharma, Teva Santé, Sanofi Aventis, Ratiopharm, Mylan, Meda Pharma, Grünenthal, Expanscience, Erempharma, EG Labo, Chaix et du Maris, Biogaran, Biocodex, Arrow Generiques, Labopharm Europe, Rubiepharm Vertriebs, Qualimed

10

<b>Noms commerciaux</b>	<u>IXPRIM® ZALDIAR®</u>
<b>DCI</b>	Tramadol 37,5 mg + paracétamol 325 mg
<b>Formes pharmaceutiques</b>	Comprimé effervescent, comprimé
<b>Dosages</b>	Tramadol 37,5 mg + paracétamol 325 mg
<b>Classe pharmacologique</b>	Analgésique d'action centrale, opioïde faible (palier II de la classification OMS)
<b>Procédures d'enregistrement</b>	PRM
<b>Titulaires des AMM</b>	Laboratoires Grünenthal

Ce suivi national de pharmacovigilance est justifié par la nécessité d'une surveillance des effets indésirables du tramadol à la suite du retrait du dextropropoxyphène en mars 2011 du fait d'un possible effet de report.

15

Le chlorhydrate de tramadol est un analgésique d'action centrale de palier II (classification OMS), commercialisé en France depuis 1997 sous forme orale et injectable, et indiqué dans le traitement des douleurs modérées à intenses. Il a un mode d'action double par effet opioïde (récepteur mu) et monoaminergique central (inhibition de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine).

20

Le tramadol est inscrit sur la liste I. Le SMR est important dans le traitement des douleurs modérées à intenses et nul par rapport aux autres antalgiques dans la même indication.

L'estimation des ventes pour la période du 01/07/2010 au 30/06/2011 est de 404 910 606 jours de traitement, soit une augmentation de 30% par rapport à l'année précédente.



## 2 – Méthode

5 Seuls les effets indésirables graves (EIG), notifiés entre le 01/08/2010 et le 31/07/2011 aux CRPV et aux laboratoires ont été analysés. Une analyse complémentaire des données de la littérature, de la BNPV et de Vigibase (banque OMS) a été réalisée quand elle se justifiait.

## 3 – Résultats

10 Durant cette période, 296 cas ont été notifiés aux CRPV, soit une augmentation de 15% par rapport à l'année précédente : 295 cas (soit 587 EIG) ont été retenus. Sur les 59 cas notifiés aux laboratoires, 56 (soit 144 EIG) ont été retenus.

15 Les EI notifiés confirment le profil de sécurité du tramadol avec une prédominance des effets indésirables psychiatriques (16,2%) (Confusion mentale et/ou hallucinations), neurologiques (15,2%) (vertiges, somnolence, syncope, convulsions) et gastro-intestinaux (11,6%) (Nausées et vomissements).

### Effets indésirables inattendus à ajouter dans le RCP :

20 **Hyponatrémie** : 5 cas ont été rapportés en 1 an dont 3 avec un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH). Plusieurs cas sont décrits dans la littérature. Devant la plausibilité pharmacologique (augmentation de la sécrétion d'hormone antidiurétique par effet opioïde et sérotoninergique), il est proposé d'ajouter cet effet indésirable dans la rubrique 4.8 « Effets indésirables ».

25 **Hypoglycémie** : 7 cas ont été rapportés en 1 an. Plusieurs cas sont décrits dans la littérature et les hypoglycémies associées au tramadol ont fait l'objet de plusieurs communications lors de congrès. En raison de la plausibilité pharmacologique de cet effet indésirable (activation des récepteurs  $\mu$  opioïdes), le CRPV a proposé l'ajout des hypoglycémies dans la rubrique 4.8 « Effets indésirables ». Dans la rubrique 4.4 « Mises en garde et précautions d'emploi », une mention appelant la prudence en particulier chez le patient diabétique en raison du risque d'hypoglycémie est également proposée par le rapporteur.

### Effets indésirables et interactions médicamenteuses n'apparaissant pas dans tous les RCP :

30 - 20 cas de malaises, pertes de connaissance et chutes d'origine neurologique ont été décrits. Les patients étaient âgés de 65 ans en moyenne et 50% avaient plus de 75 ans. Il est donc proposé l'ajout d'une mention dans la rubrique 4.4 « Mises en garde et précautions d'emploi » appelant à la prudence en particulier chez les patients âgés en raison du risque de perte de connaissance et de chute. Il est également demandé une harmonisation entre les RCP de la mention concernant les pertes de connaissance dans la rubrique 4.8 « Effets indésirables ».

35 - un cas de contractures musculaires a été identifié sur la période de suivi d'un an et plusieurs cas ont été rapportés depuis le début de la commercialisation. Cet EI apparaissant dans le RCP de certaines spécialités, il est nécessaire d'harmoniser les RCP afin que cet EI soit mentionné dans tous les RCP des spécialités contenant du tramadol.

40 - 15 cas d'augmentation de l'INR ont été notifiés en 1 an d'où la proposition d'ajouter en rubrique 4.4 « Mises en garde et précautions d'emploi » une mention déconseillant l'utilisation du tramadol chez les patients traités par antivitamines K. Le CRPV propose également d'harmoniser et de reformuler le risque d'interaction avec les antivitamines K dans la rubrique 4.5 « Interactions médicamenteuses ».

45 - Le risque d'interactions médicamenteuses avec les médicaments sérotoninergiques apparaît dans les RCP mais n'est pas mentionné de la même façon selon les spécialités. La mention de la contre-indication avec les IMAO et la liste des médicaments sérotoninergiques mentionnés dans les différents RCP doivent donc être harmonisés.

### Effets indésirables à surveiller:

50 Une surveillance particulière est proposée pour certains EI notifiés sans qu'un ajout dans les RCP ne semble actuellement nécessaire au vu des données de ce suivi. Les EI concernés sont : convulsions aux posologies usuelles, pancréatites, paralysie des cordes vocales, dysfonctions sexuelles, œdèmes des membres inférieurs, syndrome des jambes sans repos.

Concernant les surdosages, il est proposé d'attendre les résultats de l'étude des Centres Antipoison (CAP) en cours réalisée par le Comité de Coordination de Toxicovigilance.

## 4 – Conclusions du rapporteur

55 Le rapporteur conclut qu'il est nécessaire d'harmoniser les RCP, de surveiller particulièrement certains EI et d'ajouter certaines informations dans les RCP :

60 *Rubrique 4.4 « Mises en garde et précautions d'emploi »* : patients sous AVK, patients diabétiques, risque de perte de connaissance et de chute notamment chez le sujet âgé.

*Rubrique 4.5 « Interactions médicamenteuses »* : harmoniser les RCP et reformuler les mentions concernant l'interaction avec les AVK et avec les médicaments sérotoninergiques en accord avec les mentions proposées dans le thésaurus des interactions médicamenteuses.

*Rubrique 4.8 « Effets indésirables »* : ajout d'hyponatrémie, d'hypoglycémie et harmonisation des mentions concernant les pertes de connaissance et contractures musculaires,

Rubrique 4.9 « Surdosage » : des manifestations « inattendues » ont été identifiées (hypoglycémie, syndrome sérotoninergique, insuffisance hépatique), mais il semble nécessaire au rapporteur d'attendre les résultats de l'étude en cours du réseau des CAP.

5

### 5 – Discussions et Conclusions de la Commission Nationale de pharmacovigilance

- 10 - Des pancréatites ont été décrites avec le tramadol. Les dérivés opioïdes tels que le dextropropoxyphène et la codéine ont une action spasmogène sur les voies biliaires mais cette action paraît moins évidente pour le tramadol. Le tramadol est d'ailleurs prescrit parfois chez les patients à risque de pancréatite. Les membres de la CN proposent dans ces conditions de ne pas ajouter cet EI dans le RCP du tramadol mais de le surveiller de près.
- 15 - Un membre de la CN a informé d'une pratique médicamenteuse inadaptée : le tramadol pouvant engendrer des nausées et des vomissements, certains soignants sont tentés d'administrer des « sétrons » de façon concomitante. Cependant il existe un antagonisme d'action entre ces deux molécules, avec risque de diminution de l'efficacité du tramadol. Il est proposé que cette interaction soit présente dans tous les RCP des spécialités contenant du tramadol (cette interaction est présente dans le RCP de certaines spécialités, en interaction à *prendre en compte*). Par ailleurs, cette information est présente dans le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM et les laboratoires sont censés mettre à jour la section 4.5 « Interactions médicamenteuses » en fonction de ce thésaurus.
- 20 - Certains membres ont souligné que la substance reconnue par l'OMS comme antalgique de palier II de première intention est la codéine.

Lors du vote :

- 25 - Les membres de la CNPV ont jugé que ce bilan sur le tramadol ne permettait pas d'identifier un signal nouveau et/ou préoccupant (24 votes en faveur de cette proposition, 2 votes contre en raison d'effets insuffisamment pris en compte [interaction avec les AVK importante et pas assez connue, dysfonction érectile et importance des effets chez la personne âgée], 1 abstention).
- 30 - A l'unanimité, les membres de la CNPV ont estimé nécessaire d'attendre les données de l'étude des CAP permettant de compléter les données sur le profil de risque des médicaments à base de tramadol en cas de surdosage.
- 35 - A l'unanimité, les membres de la CNPV ont accepté les propositions du CRPV rapporteur de surveiller les effets indésirables graves et inattendus d'une façon rapprochée, d'harmoniser les RCP, et de compléter certaines rubriques des RCP.

La CNPV a également voté à l'unanimité pour la poursuite du suivi national de pharmacovigilance du tramadol.

## **IV - POINT SUR LE SUIVI NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE DU BACLOFENE DANS LE TRAITEMENT DU SEVRAGE ALCOOLIQUE**

CRPV rapporteur : CRPV de Grenoble

5

<b>Nom commercial</b>	LIORESAL®
<b>DCI</b>	Baclofène
<b>Forme pharmaceutique</b>	Comprimés à 10 mg
<b>Classe pharmacologique</b>	Antispastique Myorelaxant à action centrale : Code ATC M03BX01
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Nationale Date AMM = 1974 (1999 pour le générique)
<b>Avis de la Transparence / date de l'avis</b>	SMR non évalué dans le traitement du sevrage alcoolique (hors-AMM)
<b>Titulaire de l'AMM</b>	Laboratoire Novartis
<b>Génériques</b>	Baclofène Winthrop® (Sanofi) qui s'appelle Baclofène Zentiva depuis juin 2011

### **1. Introduction**

10 Le baclofène est un agoniste des récepteurs centraux et périphériques GABA-B. Le LIORESAL® et ses génériques sont commercialisés pour le traitement des contractures spastiques de la sclérose en plaques et des affections médullaires.

Dans le traitement des addictions, chez l'animal et au vu des premiers résultats encore limités chez l'homme, le baclofène pourrait avoir une réaction :

- 15 - d'induction et maintien de l'abstinence à +/- long terme (désir irréprouvable de consommer) ;
- de réduction des doses d'alcool consommées chez les non-abstinents ;
- d'amélioration des signes immédiats de sevrage physique.

20 Le rôle clé du récepteur métabotropique GABA-B dans la physiopathologie de la pharmacodépendance a été mis en évidence. Notamment, sa dysfonction a été objectivée dans la dépendance alcoolique et est responsable des co-morbidités anxieuses et d'un allongement de la durée du syndrome de sevrage. Il est aussi impliqué dans le processus de rechute.

L'action du baclofène, très discutée dans la littérature, repose vraisemblablement sur une conjonction d'un effet anti-craving, d'une indifférence aux effets de l'alcool et aux signes contextuels associés à sa consommation, et d'un effet anxiolytique.

25 Les premiers signaux d'utilisation du baclofène à hautes doses dans le traitement de l'addiction à l'alcool en France coïncident avec la publication du livre « Le dernier verre » du Dr Olivier Ameisen en 2008. Plusieurs facteurs expliquent l'utilisation hors AMM en augmentation du baclofène, notamment :

- des premiers résultats sur le plan de l'efficacité (Addolorato, Alcohol Alcohol 2011 ; 46(3) : 312-7)
- la forte demande de la part des patients et des associations ;
- 30 - l'absence d'évaluation de ce produit dans cette indication de la part des détenteurs de l'AMM.

Deux études vont être mises en place en 2012, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité du baclofène dans l'obtention et le maintien du sevrage alcoolique, mais dont les résultats ne seront pas connus, au mieux, avant 35 2014.

En juin 2011, l'Afssaps a diffusé un point d'information pour mettre en garde sur l'utilisation hors AMM du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance, le bénéfice du baclofène dans cet usage n'étant pas démontré à ce jour et les données de sécurité d'emploi dans cette indication à des doses supérieures à celles autorisées dans l'AMM étant très limitées. Cette mise au point a été actualisée en avril 2012.

40 En parallèle, un suivi national de pharmacovigilance a été mis en place pour analyser le profil de tolérance du baclofène lors de son utilisation à haute dose dans le sevrage alcoolique (données présentées au comité technique du 06 mars 2012).

Le réseau de toxicovigilance a été également sollicité afin d'évaluer les risques liés à l'utilisation du baclofène à fortes doses.

45

### **2. Méthodologie**

Les sources des données utilisées sont :

- la littérature scientifique ;
- les cas français adressés par le laboratoire Novartis depuis le 1/10/2008 ;
- les cas français adressés par le laboratoire Sanofi depuis le 1/1/2011 ;
- 5 - les cas saisis dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) depuis le début de l'utilisation du produit ;
- les chiffres de vente 2011 ;

Seuls les cas concernant l'utilisation du baclofène dans le traitement des addictions ont été retenus. Lorsque l'indication n'était pas documentée, les cas n'ont pas été retenus pour l'analyse.

10 Les objectifs étaient :

- d'identifier de nouveaux signaux liés à l'utilisation de fortes doses ;
- d'identifier un éventuel signal d'abus ou de dépendance ;
- d'identifier d'éventuels mécanismes physiopathologiques ;
- 15 - d'identifier des facteurs de risque de survenue des effets indésirables.

### 3. Résultats

A la date du 22 février 2012, 100 cas ont été notifiés avec le baclofène utilisé dans le traitement des addictions, correspondant à 69 cas associés à un effet indésirable et 31 cas d'usage hors AMM sans effet indésirable associé codés en surdosage. Ces derniers cas émanent presque exclusivement des laboratoires qui ont été interrogés sur la validité de la pratique par des pharmaciens, surpris par les posologies sur les ordonnances. Pour ces cas la dose moyenne de baclofène est de 216 mg/j (médiane de 205 mg/j ; 120 à 400 mg/j). Cependant la sous-

20 notification paraît très importante et est probablement le fait du caractère hors AMM des prescriptions. Parmi les 69 cas associés à un effet indésirable, une intoxication volontaire est rapportée dans 7 cas. Les signes d'intoxication décrits sont conformes à ceux connus. En revanche, la survenue de raptus suicidaire (2 cas) qui interviendrait dans une sorte de syndrome d'amnésie avec automatisme, comme observé avec les benzodiazépines, apparaît nouvelle. Au vu du très faible nombre de cas de dépression (1 cas), l'hypothèse d'une aggravation d'un syndrome dépressif sous-jacent par le baclofène ne peut pas être retenue pour l'instant. Une surveillance du rôle du baclofène dans ce risque est cependant recommandée.

30 Les effets majoritairement rapportés sont les effets sédatifs (n=16), prévisibles avec la baclofène, observés pour des doses allant de 20 à 170 mg/j (médiane à 90-100 mg/j). Ces effets apparaissent dès les premiers jours du traitement à de faibles doses. La prise associée de psychotropes majore vraisemblablement les symptômes, ainsi que la poursuite de la consommation alcoolique. Un cas est associé à une défenestration fatale.

35 Les autres effets rapportés incluent des troubles :

- psychiatriques : syndrome confusionnel (n=6) apparaissant majoritairement chez les patients traités au long cours; mnésiques (n=2); désinhibition/euphorie (n=1); psychotiques (n=4) au cours du premier mois de traitement; dépressifs (n=2) de chronologie et d'apparition rapide.

40 - neurologiques : syndrome des jambes sans repos (n=4); syndrome extrapyramidal (n=1); insomnie (n=1); abaissement du seuil épileptogène en cours de traitement avec crise comitiale (n=5); vertiges/étourdissements (n=6); céphalées (n=2); encéphalopathie hépatique (n=1) chez un patient cirrhotique.

- évoquant un syndrome de sevrage (n=1); un abus/dépendance (n=1).

- cardiovasculaires (n=4) : majoration d'une hypotension artérielle (2), infarctus du myocarde (1) chez un patient fumeur et hypertendu, arrêt cardiorespiratoire (1) suite à une tentative de suicide par baclofène et méprobamate.

45 - musculaires (n=4) : crampes (1), myalgie (1), contractions musculaires (1).

- sexuels (n=2) : anéjaculation (1), troubles de l'érection (1).

- urinaires (n=4) : pollakiurie (1), majoration d'une dysurie (1), énurésie (1), difficultés pour uriner (1).

- digestifs (n=6) : diarrhée (2), constipation (1), nausées (2), vomissements (1).

50 - hépatiques (n=5) : 3 atteintes cytolytiques, dont une atteinte fulminante cytolytique, avec insuffisance hépatocellulaire attribuée au paracétamol, et une cytolyse aiguë réversible à l'arrêt du baclofène (cas publié par *Macaigne G. Baclofen-induced acute hepatitis in alcohol-dependent patient. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology 2011 35, 420-421*); atteinte mixte (1), élévation PAL (1).

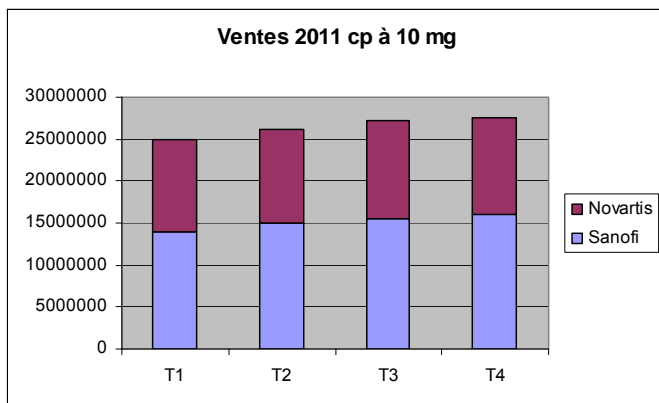
- cutanés (n=4) : eczéma (1), alopecie (1), urticaire (1), éruption érythémato-squameuse (1), purpura vasculaire (1).

55 - hématologiques (n=1) : leucopénie/thrombopénie (1).

- progression inhabituellement rapide d'un adénocarcinome rectal (n=1).

### 4. Données d'utilisation

60 Chiffres de vente

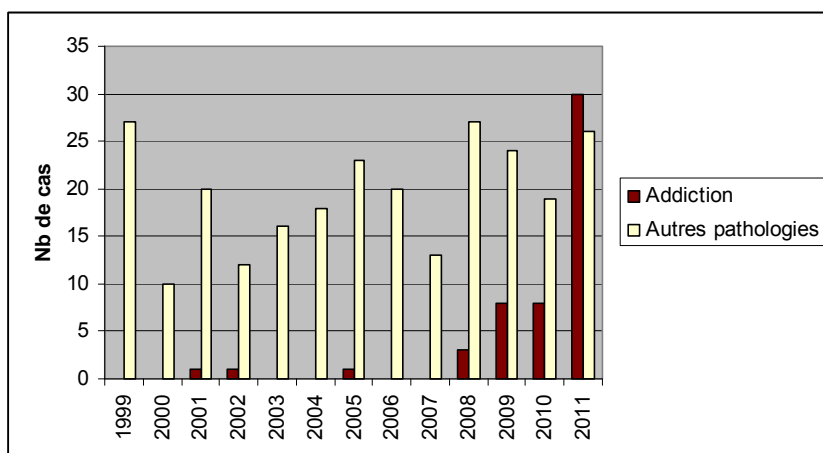


Le générique (SANOFI) représente environ 57% des ventes de baclofène en niveau du marché français.

- 5 Estimation de la durée moyenne de traitement : absence de données fournies par Novartis. Données produites par Sanofi : 90 j en 2008, 30 j en 2009, 35 j en 2010.

Proportion de l'usage hors AMM dans les notifications de la BNPV

- 10 Dans la base nationale de pharmacovigilance, on observe une très nette augmentation des notifications dans le cadre de l'utilisation du baclofène pour le traitement des addictions. Pour ce qui concerne les données de pharmacovigilance 2011, les EI répertoriés sont majoritairement en lien avec une utilisation du baclofène dans les addictions

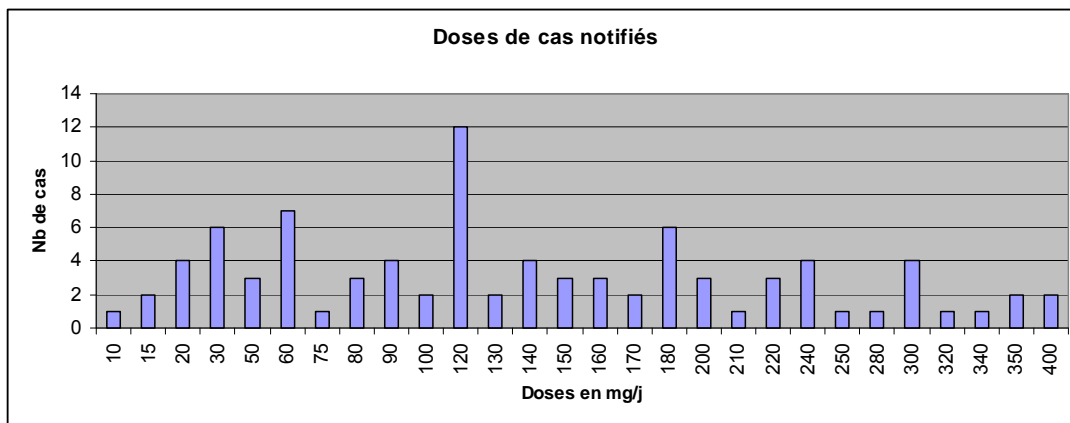


- 15 Le traitement de l'addiction à l'alcool et au tabac représente respectivement 96% et 1% des notifications relatives au traitement des addictions. L'indication est inconnue dans 3% des notifications relatives au traitement des addictions.

20 Doses utilisées dans le traitement du sevrage alcoolique

L'analyse des notifications de pharmacovigilance montre des doses utilisées très hétérogènes :

- Minimum : 10 mg/j
  - Maximum jusqu'à 400 mg/j
  - Médiane : 120 mg/j
  - Moyenne : 144 mg/j
- 25

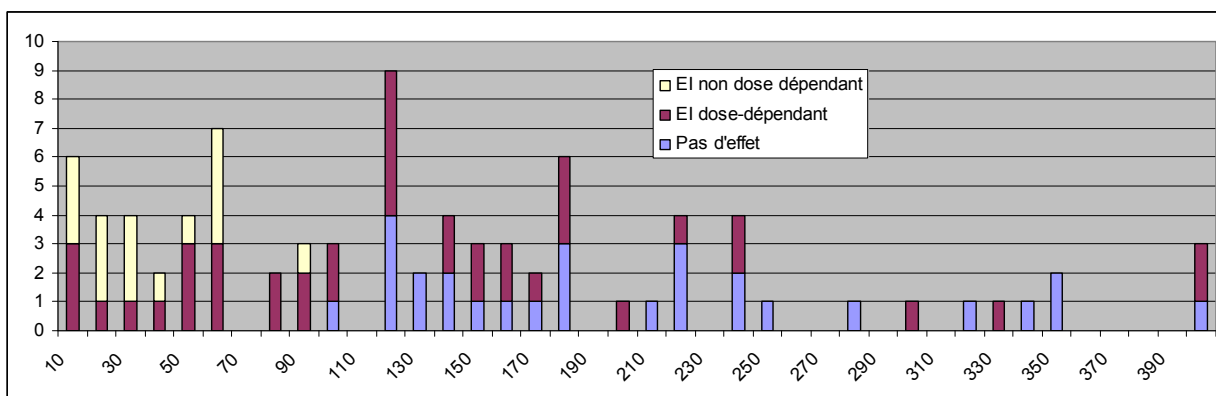


La dose utilisée est inconnue dans 10 cas.

5 D'après les cas notifiés, les patients éprouvent souvent la nécessité de diminuer de quelques dizaines de mg la dose après avoir atteint la dose maximale, afin de réduire les EI sédatifs.

#### Estimation d'une dose seuil pour laquelle le rapport bénéfique / risque deviendrait inacceptable

10 L'analyse des cas ne laisse pas présager d'une dose seuil : des patients présentent des EI à des doses inférieures à 80 mg/j et d'autres en sont indemnes à 400 mg/j.



#### Conséquences des effets indésirables sur la poursuite du traitement

15 L'analyse des 69 cas associés à un effet indésirable montre que le traitement est arrêté définitivement dans 54% des cas, la posologie est diminuée dans 16%, le traitement est maintenu à posologie identique dans 10%, l'effet a entraîné un décès dans 6%, et la poursuite ou l'arrêt du traitement sont inconnus dans 14% des cas.

### 5. Conclusions et propositions du CRPV rapporteur

20 Les données issues de la notification spontanée montrent que le baclofène a un profil d'effet indésirable typique des GABAergiques (sédation, confusion) y compris pour les effets indésirables plus rares comme désinhibition, troubles mnésiques, syndrome de sevrage, effet paradoxaux ou abus. Néanmoins il s'en distingue par :

- le risque convulsif en cours de traitement, non lié au sevrage, survenant majoritairement chez les patients aux antécédents d'épilepsie
- 25 - le syndrome des jambes sans repos qui constitue un signal (4 cas)
- les troubles musculaires paradoxaux
- l'hypotension, pouvant être considérée comme un signe d'imprégnation
- les troubles urinaires, pouvant s'expliquer par la présence de récepteurs GABA-B au niveau du sphincter vésical.

30 De plus, les problèmes suivants commencent à apparaître et demandent une confirmation ultérieure:

- aggravation de syndromes extrapyramidaux, qui peuvent s'expliquer par une diminution de la libération de dopamine au niveau nigro-strié, et concernant surtout des patients traités parallèlement par des neuroleptiques, et dans une moindre mesure des parkinsoniens connus ou non encore diagnostiqués.
- 35 - précipitation d'épisode d'encéphalopathie hépatique, le baclofène pouvant agir comme un agoniste endogène GABA-A par perte de sa sélectivité GABA-B.
- abus, au vu des cas de la littérature (cas clinique, études cliniques)
- désinhibition/euphorie
- risque hépatique
- syndrome dépressif avec parfois raptus suicidaire

La pharmacologie du baclofène fait prévoir des effets indésirables potentiels, non encore rapportés en notification spontanée, dont il convient de surveiller l'éventuelle apparition :

- syndrome amotivationnel (par down régulation dopaminergique)
- 5 - hémorragies digestives gastriques et/ou duodénales (par stimulation de la sécrétion acide)
- syndrome sérotoninergique dans le cadre du sevrage
- abus à des fins dopantes (via la sécrétion de GH)

10 Au vu de ces données, le CRPV rapporteur considère que les effets indésirables notifiés en pharmacovigilance ne remettent pas en question la poursuite de son utilisation hors AMM, mais justifient une poursuite de la surveillance. Dans ce cadre, la création d'un registre national et/ou d'une fiche de recueil ad hoc des effets indésirables d'intérêt afin de stimuler leur notification sont proposées par le CRPV rapporteur, qui considère également que des mesures de minimisation du risque sont à promouvoir comme la centralisation des prescriptions et du suivi des patients dans des centres où exercent des praticiens formés à l'addictologie, avec une concertation pluridisciplinaire sur chaque cas, une délivrance au patient d'une information détaillée sur les risques potentiels, et une implication active de la pharmacovigilance.

### **6. Données des CAPTVs**

20 Les données issues du réseau des CAPTVs montrent un profil de risque préoccupant du baclofène en raison de l'émergence de conduites suicidaires. Ces données permettent d'approcher le risque du baclofène pour des doses supérieures à celles préconisées dans l'indication actuellement autorisée. Le baclofène entraîne des EI au niveau du système nerveux central : coma et convulsions apparaissent pour des doses de 200 mg et plus, mais également dès 100 mg chez une personne présentant une insuffisance rénale. Les doses de 30 à 50 mg peuvent être associées à des signes neurologiques non graves allant de la somnolence à la confusion, au délire ou hallucinations. Sur la période 2009-2010, une augmentation du nombre de cas d'exposition et du nombre de cas sévères associés à un contexte suicidaire a été observée. Le nombre plus élevé de cas sévères observé depuis la parution du livre du Dr Ameisen pourrait être expliqué par une plus grande disponibilité du baclofène envers une population de patients en sevrage alcoolique, plus volontiers exposée à un risque de dépression et de passage à l'acte suicidaire, même si un biais de notification lié à la médiatisation ne peut être exclu. Ce risque devra être porté à la connaissance des prescripteurs, des urgentistes, des réanimateurs mais aussi, du fait des difficultés d'identification du baclofène dans les liquides biologiques, des analystes.

### **7. Conclusion de la Commission Nationale de Pharmacovigilance**

- La CNPV considère à l'unanimité que le profil de sécurité du baclofène lors de son utilisation hors-AMM dans le traitement du sevrage alcoolique n'est pas évaluable à ce jour au vu des données disponibles.
- Malgré cette réserve, la CNPV considère à l'unanimité moins une voix, que les données analysées mettent en évidence des signaux potentiellement alarmants.
- 40 - La CNPV considère à l'unanimité que les signaux ne proviennent pas à ce jour des données de pharmacovigilance, mais des données de toxicovigilance, en particulier le risque suicidaire qui pourrait être expliqué par un effet pharmacologique dépressogène du produit.
- La CNPV se prononce également à l'unanimité pour la mise à jour de la mise au point diffusée en avril 2012 afin d'informer sur le risque de majoration des effets indésirables de type suicidaire chez les patients alcoolodépendants traités par baclofène.
- 45 - De plus, une fiche de recueil ad hoc sera proposée par le CRPV rapporteur afin de stimuler la notification des effets indésirables d'intérêt.

**V - BILAN DES DONNEES DE SECURITE D'EMPLOI DE VECTARION 50MG COMPRIME (ALMITRINE) DANS LE CADRE DE LA REEVALUATION DU RAPPORT BENEFICE/RISQUE DANS L'INSUFFISANCE RESPIRATOIRE AVEC HYPOXEMIE EN RAPPORT AVEC UNE BRONCHITE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE**

5 CRPV rapporteur : CRPV de Strasbourg

<b>Nom commercial</b>	<b>VECTARION® 50 mg</b>
<b>DCI</b>	Almitrine
<b>Forme pharmaceutique</b>	Comprimé pelliculé sécable
<b>Classe pharmacologique</b>	Analeptique cardio-respiratoire
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Nationale
<b>Date d'AMM</b>	10/12/1982
<b>Date de commercialisation</b>	19/09/1983
<b>Avis de la Transparence</b>	Avis du 23/03/2000 : Service médical rendu (SMR) important Avis du 04/04/2001 : SMR important Avis du 04/07/2007 : SMR faible Avis du 22/06/2011 : SMR insuffisant (+ radiation de la liste des spécialités remboursables) Avis du 07/09/2011 : SMR insuffisant
<b>Titulaire de l'AMM</b>	Laboratoires Servier

**1. Introduction**

- 10 L'Afssaps a confié au Centre Régional de Pharmacovigilance de Strasbourg l'analyse des données de sécurité d'emploi de Vectarion® 50 mg comprimé (almitrine), dans le cadre de la réévaluation du bénéfice/risque de cette spécialité indiquée dans « l'insuffisance respiratoire avec hypoxémie en rapport avec une bronchite chronique obstructive ». Ce bilan avait été présenté et discuté au Comité technique de pharmacovigilance du 6 mars 2012.
- 15 Depuis sa commercialisation, l'almitrine a fait l'objet de trois enquêtes de pharmacovigilance au niveau national, présentées en Comité technique les 07/03/1985, 23/05/1985, 15/03/1990 et 13/02/2001 et en Commission Nationale les 05/12/1985 et 13/03/2001. Ces enquêtes concernaient les deux spécialités à base d'almitrine disponibles sur le marché à cette époque, à savoir Duxil® (comprimé ; suspension buvable) et Vectarion® (comprimé ; lyophilisat et solution pour préparation injectable).
- 20 En 1985, les résultats de cette enquête ont conduit à des modifications des RCP/notices de Vectarion® et de Duxil® avec mention, dans la rubrique « effets indésirables », de la possible survenue de neuropathies périphériques et d'amaigrissements nécessitant l'arrêt du traitement dès la survenue de l'un de ces deux effets indésirables. Une mise en garde déconseillait l'association de Duxil® et de Vectarion®. Pour le Vectarion®, une mention particulière insistait sur le respect de la posologie quotidienne avec mise en place d'un schéma de
- 25 traitement séquentiel (traitement initial de 3 mois, puis un mois d'arrêt de traitement pour deux mois de traitement). Un effet dose-dépendant était par ailleurs évoqué. Un suivi national de pharmacovigilance avait été décidé sur la base des notifications spontanées.
- En 1990, l'actualisation des données montrait que la fréquence des neuropathies et/ou amaigrissements diminuait nettement, apparemment plus vite que les chiffres de vente, aussi bien pour Duxil® que pour Vectarion®. A l'issue
- 30 de cette enquête, le rapport bénéfice-risque de Vectarion® avait été jugé acceptable chez les insuffisants respiratoires hypoxémiques avec un bénéfice sur la morbidité.
- En 2001, une nouvelle actualisation des données, analysant l'impact de l'information mise en place en 1990 sur la fréquence et/ou la gravité des neuropathies périphériques sensitivomotrices survenues sous almitrine, montrait
- 35 que la fréquence de notification de ces deux effets indésirables diminuait pour Vectarion® et Duxil®, comparée aux fréquences estimées au cours de la période antérieure à cette enquête. Les données confortaient la dose-dépendance de ces neuropathies médicamenteuses ainsi qu'une durée-dépendance évoquant la possibilité d'un effet cumulatif. Une nouvelle sensibilisation des prescripteurs et une reformulation du RCP insistant notamment sur la nécessité impérative d'arrêter le traitement devant toute perte de poids et/ou devant l'existence de
- 40 paresthésies des membres inférieurs avaient donc été effectuées.
- Par ailleurs, le schéma posologique avait été revu et les posologies recommandées dans le RCP avaient été exprimées en tenant compte du poids corporel, sans dépasser une dose totale quotidienne de 100 mg/jour. L'obligation, au lieu de la préconisation, du respect du schéma séquentiel avait été introduite. Une contre-indication en cas de neuropathie périphérique ou d'antécédents de neuropathie périphérique avait été ajoutée.



Une mention spécifiant que la reconduction de la prescription devait être réévaluée tous les 6 mois avait été également ajoutée.

En 2005, l'AMM de la spécialité associant de l'almitrine et de la raubasine, Duxil®, avait été retirée en France en raison d'un rapport bénéfice/risque considéré comme défavorable.

5 Actuellement, en Europe, Vectarion 50 mg comprimé est enregistré dans trois autres pays (Luxembourg, Pologne et Portugal).

## 2. Méthodologie

10 Les observations de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) et celles enregistrées dans la base de données de pharmacovigilance du laboratoire ont été analysées sur deux grandes périodes :

- depuis le 01/10/1983 jusqu'au 31/12/1999, en excluant de l'analyse les cas de neuropathie périphérique/paresthésie et/ou de perte de poids, afin d'identifier d'éventuels autres effets indésirables qui n'auraient pas été repérés précédemment,

15 - sur les données les plus récentes (du 01/01/2000 au 31/12/2011) pour l'ensemble des cas recueillis par les CRPV ou le laboratoire.

De plus, les données de sécurité précliniques et les données de toxicologie animale, notamment subchronique et chronique (souris, rat et chien) ont été demandées au laboratoire.

## 20 3. Résultats

### 3.1– Analyse des données de pharmacovigilance du 01/01/2000 jusqu'au 31/12/2011

Un total de 44 observations a été retenu, dont 29 en provenance des CRPV et 15 en provenance du laboratoire. Seize cas graves (soit 36 % des cas) ont été notifiés.

#### 25 3.1.1– Données générales

##### **Population**

Il s'agissait de 29 hommes et 15 femmes, d'âge moyen 70 ans. Vingt-huit patients étaient âgés de 65 ans et plus.

##### **Indication de l'almitrine**

30 L'indication n'était pas clairement mentionnée dans les observations et n'était pas respectée dans la majorité des cas. On retrouve ainsi des patients traités pour : pneumopathie interstitielle (1 cas), troubles respiratoires sans aucune information (2), BPCO sans autre mention (7), dyspnée sans autre information (1), insuffisance respiratoire souven sans autre mention (11 ; dans certains cas non liées à une bronchite chronique), emphysème (1), dyspnée sans autre information (1), bronchite chronique sans mention d'hypoxémie (4), décompensation respiratoire sur pneumopathie chez un patient ayant un asthme à dyspnée continue (1). Dans 15 cas l'indication

35 était inconnue.

##### **Posologie quotidienne**

Lorsqu'elle était renseignée, la posologie quotidienne était de 100mg/j (24 cas), 50mg/j (10), ou 300mg/j (1). Dans 9 cas, la posologie quotidienne n'était pas connue.

##### **Schéma séquentiel**

40 Le schéma séquentiel était absent (4 cas), respecté (2), sans objet car l'effet indésirable était observé au cours des 3 premiers mois du traitement initial (12), ou non précisé (26).

#### 3.1.2– Effets indésirables

##### 45 **Effets indésirables neurologiques**

Les effets indésirables déclarés sont principalement des affections neurologiques où prédominent les neuropathies périphériques sensitives ainsi que les tableaux de paresthésies/dysesthésies. Seize cas de neuropathie incluant 8 cas graves (dont une réintroduction positive), 8 cas de paresthésie (dont une réintroduction positive) et un cas de mouvements anormaux associés à une somnolence ont été rapportés.

##### 50 **Troubles du métabolisme**

Neuf cas de pertes de poids ont été rapportés. Dans 5 cas ces pertes de poids sont isolées et dans 4 cas elles sont associées à une neuropathie périphérique (2 cas) ou à des paresthésies (2 cas).

55 Ces effets indésirables ne diffèrent pas de ceux notifiés et discutés dans les rapports précédents. Il s'agit souvent de tableaux neurologiques isolés. L'évolution à distance était souvent non renseignée (imputabilité C1S1). Dans le cas contraire, on note une récupération lente des neuropathies. Des pertes de poids parfois spectaculaires ont été observées.

##### **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

Quatre cas ont été rapportés : érythème, DRESS (imputable à l'allopurinol), psoriasis pustuleux, hypersudation.

##### **Autres effets indésirables**

60 Il s'agissait d'affections gastro-intestinales (2 cas), hématologiques (3), hépatobiliaires (2) ou autres (3).

### 3.2– Analyse complémentaire des données de pharmacovigilance jusqu'au 31/12/1999

Après exclusion des cas de neuropathie/paresthésie et/ou de perte de poids, l'analyse de l'ensemble de ces notifications ne fait pas ressortir de classe de système-organe particulière. Les effets indésirables sont représentés par de rares cas mentionnant une symptomatologie neurologique isolée ou non (tremblements, céphalées) associée ou non à une hypersudation (qui n'a pas la présentation clinique de l'hypersudation à prédominance nocturne survenant lors d'hypercapnie), une diminution de l'appétit avec quelquefois une symptomatologie digestive (nausées, vomissements, diarrhées) qui peuvent évoquer un mécanisme central.

### 3.3– Analyse des cas de décès

Dans la BNPV, 9 cas mentionnent un décès sur un total de 393 observations. Dans 6 cas, le décès n'est pas en relation avec l'effet indésirable rapporté. Dans les 3 autres cas, il existe d'autres causes possibles du décès que l'exposition à l'almitrine : hépatite cytolytique fulminante dans un contexte de surconsommation de paracétamol ; DRESS où l'imputabilité de l'allopurinol semble supérieure ; hypoglycémies très sévères entraînant le décès dans un contexte d'insulinome fort probable.

Parmi les cas notifiés au laboratoire depuis la commercialisation, 16 observations mentionnent un décès sur un total de 2591 cas. Dans 10 cas, le décès n'est pas en relation avec l'effet indésirable rapporté. La cause du décès est inconnue dans 2 cas. Dans les 4 cas restants, il est difficile d'établir l'imputabilité du Vectarion® :

- une confusion après 1 jour de traitement par 300 mg d'almitrine et de théophylline. Le décès est noté le jour suivant.
- une intoxication médicamenteuse volontaire par 20 comprimés de Vectarion® associés à des benzodiazépines et de l'héroïne. Le taux sanguin d'almitrine est de 214 ng/ml (N : 200-300 ng/ml) le jour suivant. La patiente décède des suites d'une encéphalopathie post-anoxique 8 jours plus tard.
- un décès par défenestration chez un patient traité depuis quelques mois par Vectarion®.
- un décès chez un patient dans un état de cachexie avec surinfection alors qu'il avait été hospitalisé pour anorexie avec perte de poids et parésie poplitée.

### 3.4– Chiffres de vente

Les chiffres de ventes montrent une baisse progressive depuis le pic des années 1985-87. Pour la période du 1<sup>er</sup> octobre 1983 jusqu'à mai 2011, le laboratoire estime l'exposition à 6 237 976 patients/mois sur la base d'une posologie quotidienne moyenne de 1,6 comprimé. Le calcul avancé par le laboratoire ne tient pas compte du schéma séquentiel et est de ce fait inexact. Il est par ailleurs difficile d'évaluer la réalité de ce schéma séquentiel auprès des patients. D'autre part, il existe un nombre important de cas où le schéma séquentiel n'est pas respecté. Selon les données IMS-EPPM (août 2009-août 2010) la spécialité Vectarion® comprimé aurait fait l'objet de 23 294 prescriptions (sur la base de 1,3 cp/jour). Le nombre de boîtes délivrées en pharmacie est de 83 000 en 2011. La baisse des prescriptions est constante depuis 2000. La répartition des prescriptions est la suivante : 81,2% en provenance de médecins généralistes ; 9,6% en provenance de pneumo-allergologues ; 8% en provenance de médecins hospitaliers.

### 3.5– Données de toxicologie animale

Les études réalisées chez les rongeurs et le chien avec des doses de 10, 30 et 90 mg/kg/j montrent : une diminution de la prise de nourriture et d'eau liée à la dose chez certaines espèces de rongeurs ; une perte d'appétit avec diminution des ingesta chez le chien, plus particulièrement aux doses élevées ; un ralentissement de l'évolution de la courbe pondérale chez les rongeurs dès 4 semaines dans les études de toxicologie subchronique ; des pertes de poids parfois importantes, surtout aux doses les plus élevées chez le chien ; une diminution de la croissance pondérale chez la souris lors d'études menées sur une période de 2 ans ; chez le rat mâle, une diminution de la prise de poids de 10% pour les doses les plus élevées administrées par voie intrapéritonéale. Certaines études animales retrouvent également des troubles de la démarche avec hypotonie et raideur musculaire à des doses plus importantes (200 mg/j).

## 4. Discussion et conclusion du rapporteur

### 4.1– Commentaires du rapporteur sur la structure chimique de l'almitrine

L'almitrine est une benzylpipérazine substituée par un benzène. Cette structure pourrait expliquer les pertes de poids et certains effets centraux. Soulignons que la 1-benzylpipérazine (BZP), a été classée comme stupéfiant sur proposition de l'Afssaps (arrêté du 5 mai 2008 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances

classées comme stupéfiants ; JO du 15 mai 2008). La BZP agit au niveau présynaptique sur la libération de la dopamine et, dans une moindre mesure, sur celle de la sérotonine et de la noradrénaline. Au niveau postsynaptique, la BZP a une activité antagoniste alpha-2 adrénergique.

- 5 On note également une similitude de structure de l'almitrine avec le 1-(3-trifluorométhylphényl) pipérazine (TFMPP) qui est un autre dérivé pipéraziné à usage récréatif.

#### 4.2– Place de l'almitrine en thérapeutique pneumologique.

- 10 Le SMR de l'almitrine est passé d'un niveau important à insuffisant. L'almitrine n'a plus de place dans la prise en charge de la BPCO d'après les recommandations internationales (Guidelines de la Société de Pneumologie de Langue Française et Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease en 2010). En 2006, la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) précisait que l'almitrine devait faire l'objet d'études complémentaires.

#### 15 4.3– Sécurité d'emploi

- Le schéma posologique séquentiel proposé en 1986 ne permet pas d'éviter une accumulation du médicament (voire des métabolites) puisque la fenêtre thérapeutique d'un mois est à mettre en parallèle avec la demi-vie d'élimination qui est de plus de 30 jours. La concentration plasmatique de l'almitrine, après cette fenêtre thérapeutique, reste en fait toujours élevée et n'empêche pas l'accumulation de l'almitrine et/ou de ses métabolites.

- 20 L'association d'une neuropathie à une perte de poids est souvent relevée, association pour le moins surprenante dont le ou les mécanisme(s) n'a(ont) jamais clairement été évoqué(s) ; le mécanisme des neuropathies est périphérique et celui des pertes de poids est probablement central. Un mécanisme dose- ou durée-dépendant peut être évoqué, mais il faut souligner qu'il existe une grande variabilité interindividuelle.

- 25 La perte de poids, parfois spectaculaire, peut être progressive ou rapide, le plus souvent isolée et quelquefois associée à une neuropathie. Bien qu'une diminution de l'appétit soit rarement mentionnée, cela ne signifie pas qu'elle n'existe pas, compte tenu des données de toxicologie animales et de la structure chimique.

- 30 La cotation des observations de pertes de poids en observations graves n'est pas tant liée à une éventuelle répercussion clinique qu'à une hospitalisation motivée par la réalisation d'un bilan étiologique complet.

- 35 Le mécanisme de survenue des neuropathies a été discuté dans les précédents rapports ainsi que dans la littérature, mais n'est pas complètement élucidé. D'après les données histologiques et électrophysiologiques, il s'agit d'une neuropathie axonale d'installation subaiguë, comme la plupart des neuropathies médicamenteuses, sensibles à prédominance distale.

- 40 L'évolution de ces neuropathies est souvent codée en « non encore rétabli ». Ceci peut s'expliquer par une durée de suivi clinique trop courte après l'arrêt de l'almitrine pour observer une récupération, d'autant que la régression à l'arrêt du traitement peut être très lente et incomplète, ou par la possibilité d'une atteinte axonale définitive et irréversible même si une amélioration à l'arrêt de l'almitrine est notée dans certains cas.

- 45 Par ailleurs, le rôle de l'insuffisance respiratoire chronique dans la survenue de ces neuropathies a été évoqué. Des étiologies associées comme le diabète et l'éthylisme ont également été évoquées et, bien que dans certaines notifications ces causes doivent être retenues, elles ne doivent pas être considérées comme des facteurs prédisposants ou des facteurs de risque, mais plutôt comme des étiologies additives. Il en est de même pour les étiologies carencielles.

- 50 En conclusion, le rapporteur estime que le rapport bénéfice-risque du Vectarion® comprimé tel qu'actuellement documenté doit être mis en perspective avec l'effet thérapeutique attendu. Au vu des recommandations des sociétés savantes et de l'évaluation du SMR par la HAS, le rapport bénéfice/risque apparaît défavorable.

## 5. Discussion et conclusion de la Commission nationale

### 5.1– Discussion

- 55 La firme a rappelé différents éléments sous forme d'une présentation incluant notamment:
- La situation réglementaire de Vectarion® 50mg comprimé (AMM dans 4 pays européens et 6 pays hors Europe, commercialisation en France, en Pologne et au Brésil) ;
  - Les données de vente annuelles de 2007 à 2011 (en baisse constante au niveau national et international) ;
  - La structure chimique de l'almitrine, pipérazine disubstituée par un benzhydryle et une triazine, dont l'ensemble des métabolites circulants sont des pipérazines disubstituées sur les deux azotes ;
  - 60 - Le métabolisme, la pharmacodynamie de l'almitrine et les pertes de poids : le métabolisme de l'almitrine ne génère pas de pipérazine monosubstituée. L'almitrine ne se lie pas aux récepteurs des monoamines, contrairement à la benzylpipérazine et à l'amphétamine. Plusieurs autres benzhydrylpipérazines sont

commercialisées (cétirizine, buclizine, chlorcyclizine, cyclizine, méclozine, cinnarizine, flunarizine...) et ne sont pas connues pour induire des pertes de poids ;

- La pharmacocinétique, la demi-vie d'élimination de l'almitrine (60 jours dans le modèle pharmacocinétique de lngs, 1985) et le schéma séquentiel ;

5 - Les données de pharmacovigilance du laboratoire (de 2000 à 2011) ;

- Les données d'efficacité issues des études cliniques (11 études réalisées de 1983 à 2003, 1 459 patients traités) et du retour d'expérience (interrogation d'un panel de pneumologues) : prescription du Vectarion® comprimé en consultation ou en hospitalisation, parfois en relais du Vectarion® injectable ; prescription hospitalière de Vectarion® comprimé, lors des décompensations respiratoires aiguës (sur bronchite chronique / emphysème) en particulier chez les hypercapniques ; prescription le plus souvent pour la durée de l'hospitalisation ; l'objectif étant de retarder la mise sous oxygénothérapie.

10 A l'occasion de cette présentation, le laboratoire a également émis des propositions de mesures de minimisation du risque:

- l'inscription de l'almitrine sur la liste I des substances vénéneuses (actuellement sur liste II) ;

15 - une prescription initiale restreinte aux spécialistes hospitaliers (pneumologues) ;

- une information aux professionnels de santé concernés à propos des pertes de poids et neuropathies ;

- des modifications du RCP de Vectarion® comprimé : indication restreinte à une population cible « Insuffisance respiratoire avec hypoxémie en rapport avec une bronchopneumopathie chronique obstructive *chez les patients ayant une PaO2 comprise entre 55 et 65 mmHg et ne présentant pas de signes d'insuffisance cardiaque droite* » ;

20 au niveau de la rubrique mise en garde et précautions d'emploi « Interrompre *immédiatement* le traitement et ne pas le reprendre » ; *conditions de prescription et de délivrance* « Médicament soumis à une prescription initiale hospitalière – Prescription réservée aux médecins compétents en pneumologie – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement ».

25 • Le rapporteur a souligné que les profils d'effets indésirables des dérivés pipérazinés peuvent être variables d'une molécule à l'autre. Par ailleurs, le laboratoire n'a aucune explication (ou n'en fournit pas) à la perte de poids ou à l'absence de prise de poids observées dans toutes les études animales.

30 • Dans son dernier avis du 07/09/2011, la Commission de la Transparence a maintenu ses conclusions récentes estimant que le Service Médical Rendu par Vectarion® comprimé est devenu insuffisant. Dans les dernières recommandations nationales ou internationales (consensus GOLD, actualisation 2010 et SPLF, actualisation 2009) l'almitrine n'a plus de place dans la prise en charge de l'insuffisant respiratoire chronique.

• En outre, depuis le 01/05/2012, Vectarion® comprimé est déremboursé.

35 • Concernant les cas d'amaigrissement associés à des neuropathies, il a été rappelé l'hypothèse d'un relargage secondaire de l'almitrine (substance lipophile) en cas d'amaigrissement, pouvant induire une neuropathie périphérique.

40 • Concernant les cas de neuropathies/dyesthésies/paresthésies et afin de préciser le respect du schéma séquentiel, un calcul de l'incidence de ces effets indésirables en intégrant un intervalle de confiance a été discuté. Le rapporteur souligne que dans les trois enquêtes précédentes de 1985, 1990 et 2001 le nombre des notifications des CRPV et des laboratoires ont été présentés séparément (ainsi que leur incidence annuelle) car il n'avait pas été possible de mettre en évidence les doublons.

## 5.2- Conclusion

45 La Commission nationale de pharmacovigilance a conclu à l'unanimité des voix que les risques de neuropathie périphérique et/ou d'amaigrissement sont persistants, graves, non jugulés, et inacceptables par rapport au bénéfice attendu du Vectarion® comprimé dans l'insuffisance respiratoire.

La Commission nationale de pharmacovigilance a donc demandé que l'ensemble du dossier soit présenté rapidement en Commission d'AMM qui statuera sur la réévaluation du rapport bénéfice/risque de Vectarion® comprimé.

50

### **Note post-CN :**

55 ***Ce dossier a également été examiné en commission d'AMM du 14 juin 2012 qui a jugé que le rapport bénéfice/ risque du Vectarion® était négatif.***