

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**

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

20 **Etaient présents :**

**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.

## 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 ;
- 15 - 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 2014.

35

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 majeure 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 épiléptogène 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).

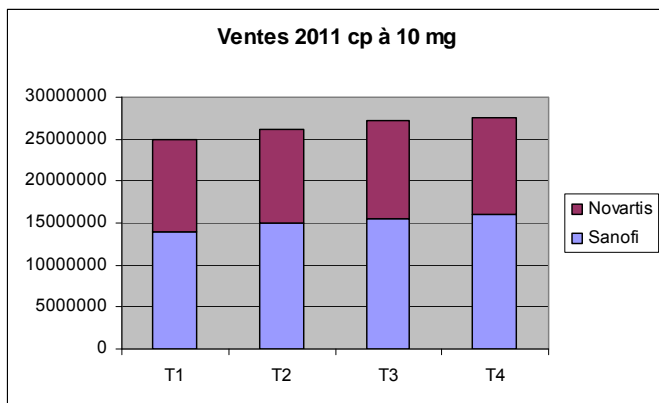
- cutanés (n=4) : eczéma (1), alopecie (1), urticaire (1), éruption érythémato-squameuse (1), purpura vasculaire (1).

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

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

### 4. Données d'utilisation

60 Chiffres de vente

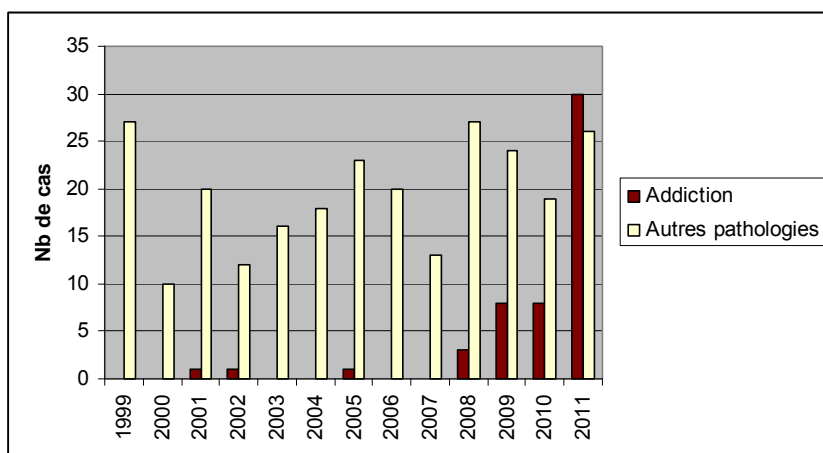


Le générique (SANOFI) représente environ 57% des ventes de baclofène en niveau du marché français.

- 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

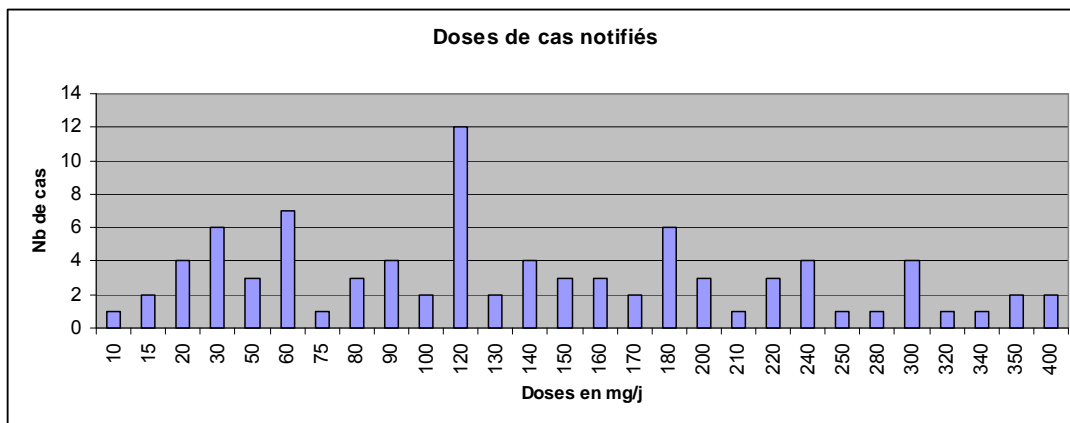


- 15 Le traitement de l'addiction à l'alcool et au tabac représente respectivement 96% et 1% des notifications relatives au traitement des addictions. L'indication est inconnue dans 3% des notifications relatives au traitement des addictions.

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

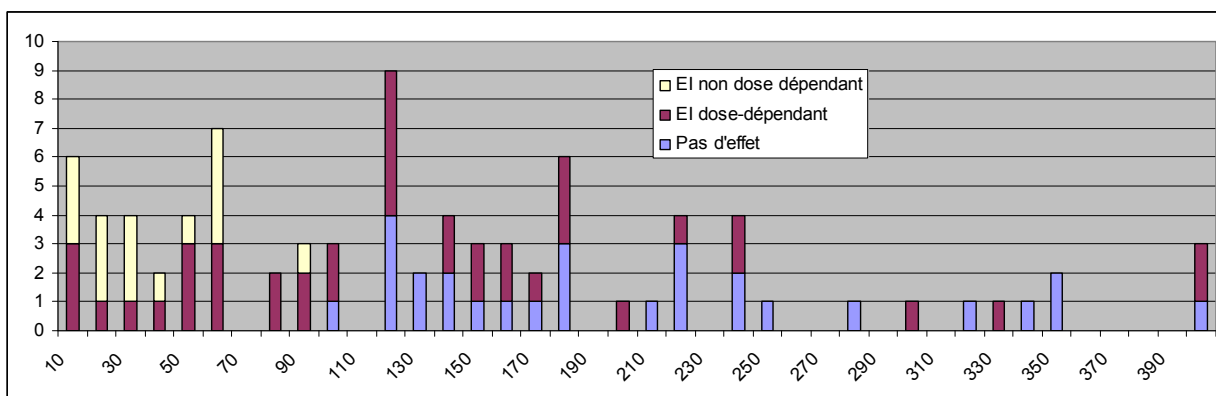


La dose utilisée est inconnue dans 10 cas.

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 15 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 25 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 30 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.