

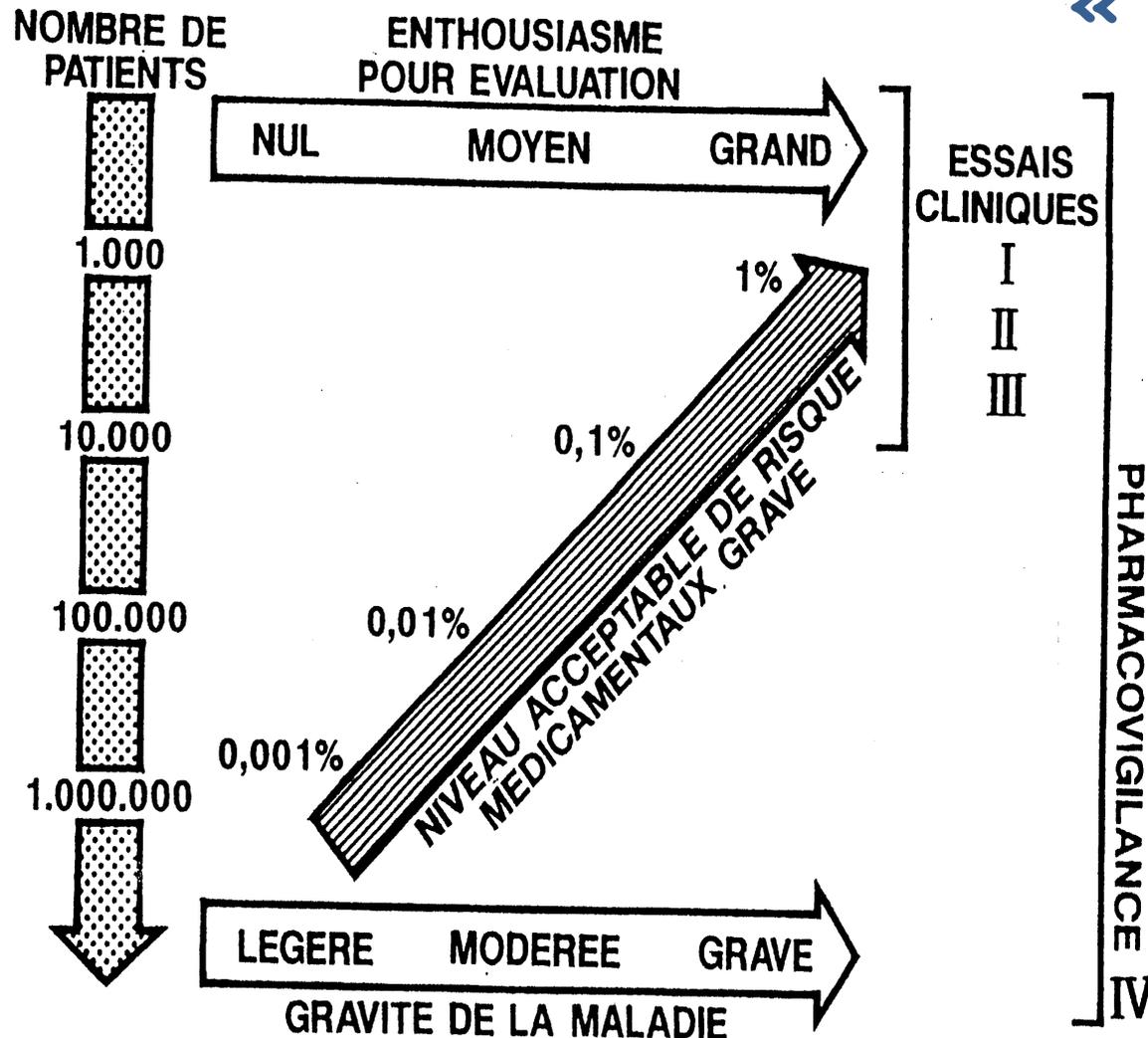
Pharmacovigilance des Biosimilaires

Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de pharmaco-
épidémiologie et d'information sur le médicament

(CRPV Occitanie Ouest – Toulouse)

H. BAGHERI

« Vraie vie » du médicament »



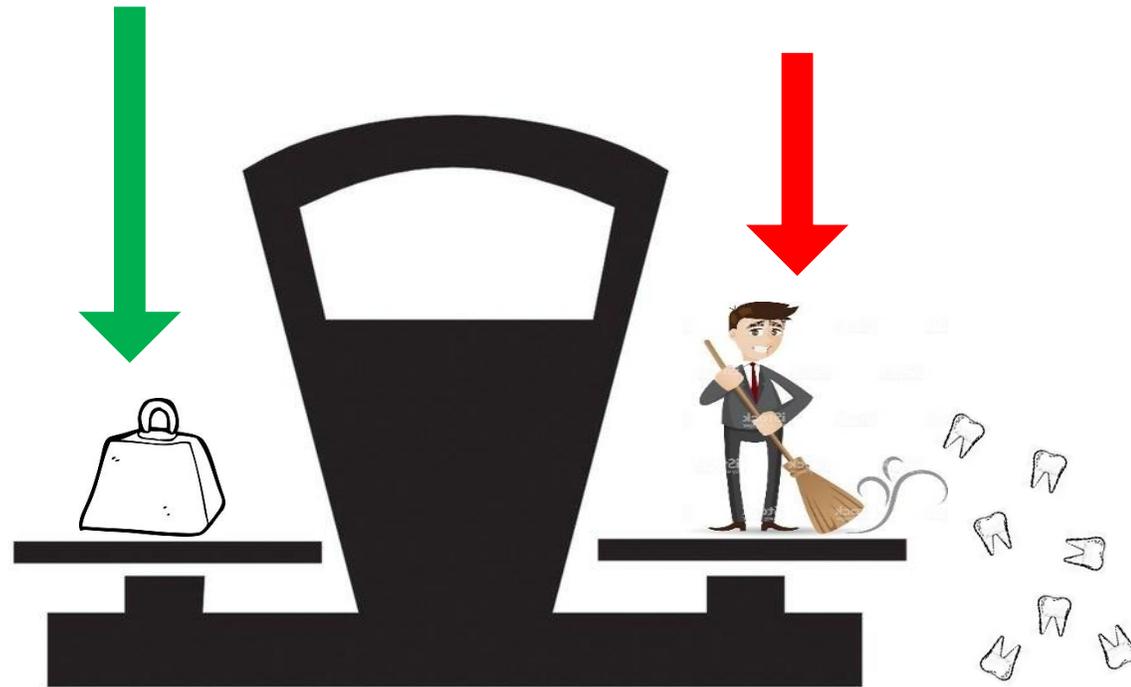
- Plus de patients (effets rares)
- Population non homogène
- Facteurs de risque (âge, grossesse, pathologies, médicaments associés, ...)

Nécessaire - genèse de signaux mais également suivi des EIM...et des décisions

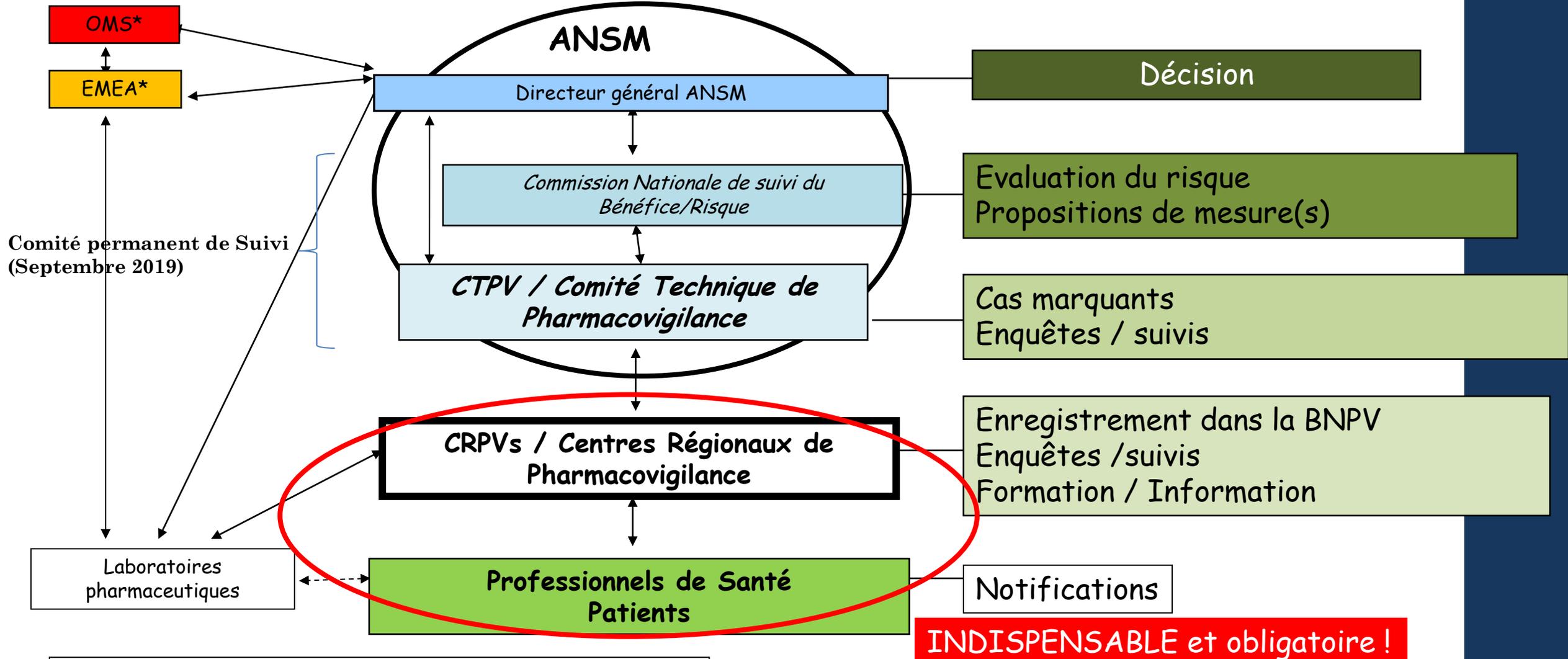
Balance Bénéfices/ Risques

Bénéfices
espérés

Risques
potentiels



Comment cela fonctionne ?



OMS* : Organisation Mondiale de la Santé
EMA* : Agence Européenne pour l'Évaluation des Médicaments

SYSTEME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

Fiche N° : TO20160509(0)

N° Local :

Centre de : TOULOUSE

Dossier : Complet

Type : Effet indésirable

Date de notification : 01/03/16

Date dernière information : 09/03/16

PATIENT

Age : 70 ans Sexe : F Taille : 156 cm Poids : 70 kg

Antécédent(s) : Phlébite (à la suite d'intervention médicale)(Phlébite), Thrombophlébite(Thrombophlébite), Cancer du sein(Cancer du sein), Hystérectomie(Hystérectomie), Hypertension artérielle essentielle(Hypertension artérielle essentielle), Hyperlipémie(Hyperlipidémie), Syndrome d'apnée obstructive du sommeil(Syndrome d'apnées du sommeil), Hypothyroïdie(Hypothyroïdie), Allergie au latex(Sensibilité au caoutchouc), Allergie au ruban adhésif(Dermite de contact), Surcharge pondérale(Surcharge pondérale)

Cause(s) de décès :

EFFET(S) INDESIRABLE(S)

Gravité : G(Hospitalisation (ou prolongation d'hospitalisation))

Date de survenue	Code	Libellé (MedDRA LLT)	Evolution
15/02/16	10043640	Thrombose veineuse	En cours de rétablissement/résolution

MEDICAMENT(S)

BINOCRIT 40 000 UI/ml, solution injectable en seringue préremplie

Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délag surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	SC	1 DF	Prise unique	02/02/16	02/02/16	1 j	13 j	arrêt - 1	3	C1	S2	B3	I1	Suspect

Indication(s)

XARELTO 10 mg, comprimé pelliculé

Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délag surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	ORL	1 DF	1 1 Jour(s)	11/02/16	14/02/16	4 j	4 j	arrêt - 1	3	C1	S2	B2	I1	Suspect

Indication(s)

VANCOMYCINE

Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délag surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	IV	1 g	Prise unique	10/02/16	10/02/16	1 j		NA						Concomitant

Indication(s)

TARDYFERON 80 mg, comprimé enrobé

Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délag surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	ORL	2 DF	1 1 Jour(s)	13/02/16	inconnue			D=						Concomitant

Indication(s)

OROZAMUDOL 50 mg, comprimé orodispersible

Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délag surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	ORL	1 DF	3 1 Jour(s)	10/02/16	inconnue			D=						Concomitant

Indication(s)

Description du cas :

ANTECEDENTS

Antécédents de phlébite et thrombophlébites, post opératoires et liées au cancer
HTA essentielle
Hyperlipidémie
Hystérectomie
Cancer du sein
Tumorectomie du sein
Apnée du sommeil
Allergie au latex, au sparadrap
Hypothyroïdie
FDR TVP : surpoids, (IMC : 28.7), antécédent personnel de TVP

TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX EN COURS

Au long cours :

LEVOTHYROX

EFFEXOR LP75 mg

PRITOR telmisartan

SULPARLEM anétholtrithione

PLAQUENIL hydroxychloroquine

INEXIUM esomeprazole

VESICARE solifénacine

MOVICOL

LANSOYL

AERIUS desloratadine

Le 02/02/16 :

- 1 injection BINOCRIT 40 000UI epoetine alfa

- Initiation TARDYFERON sulfate ferreux 80mg 2cp/jour

Le 10/02 en pré op:

-VANCOMYCINE 1g iv

-XANAX (si besoin)

-LOXEN nicardipine (si besoin)

DESCRIPTION DU CAS

Le 10/02/2016, pose de prothèse de genou gauche (arrêt du PRITOR le matin même). Prémédication par XANAX (si besoin), LOXEN nicardipine (si besoin), VANCOMYCINE iv (1g à H-2), BINOCRIT 7jours plus tôt. Pas de protocole EXACYL acide tranexamique. La consultation pré anesthésique évalue le risque de la patiente à ASA 3. En post - opératoire, initiation de TRAMADOL 50mg SB, MORPHINE iv, KETOPROFENE per os 50mgx4/jour, PARACETAMOL.

Le 11/02, mise sous XARELTO rivaroxaban 10mg/jour (lot BXXGUT).

A J5 = 15/02, apparition de douleurs au mollet gauche : thrombose d'une veine péronière, malgré le traitement par XARELTO.

BIOLOGIE

09/02/16 : DFG 98 mL/min-

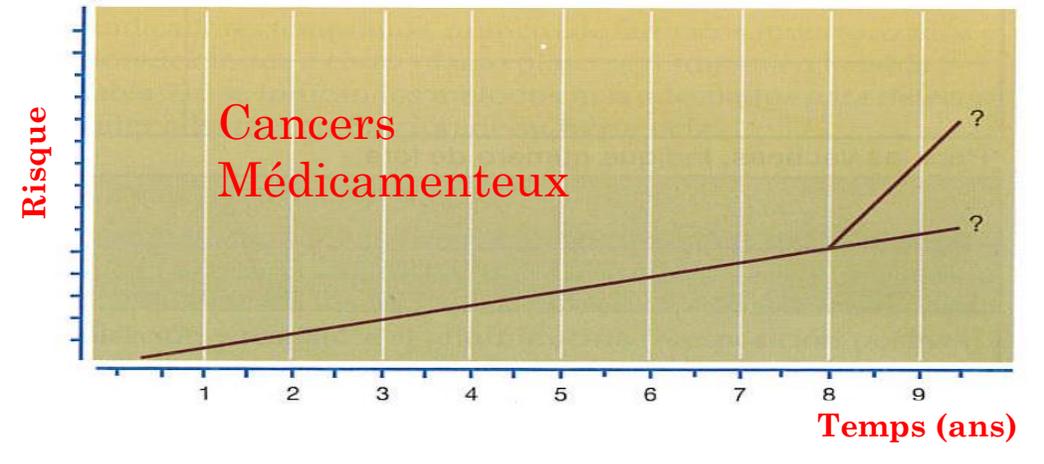
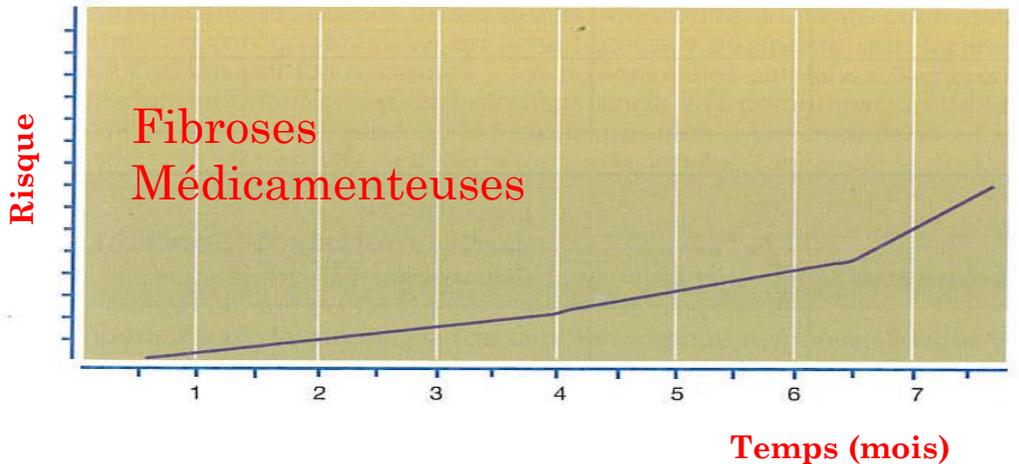
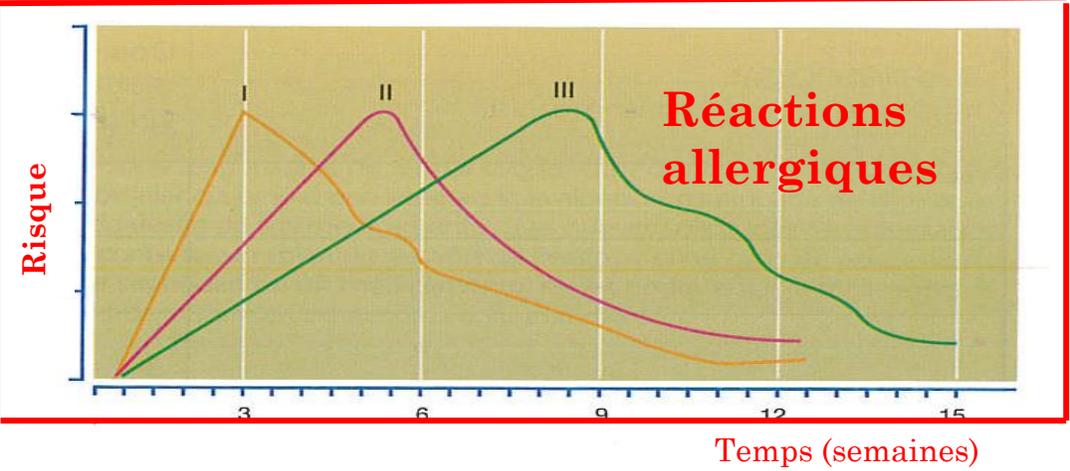
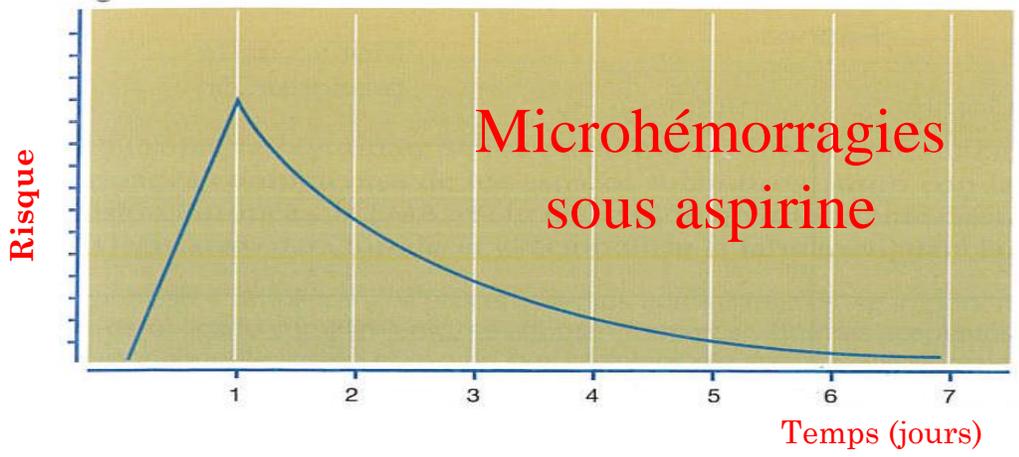
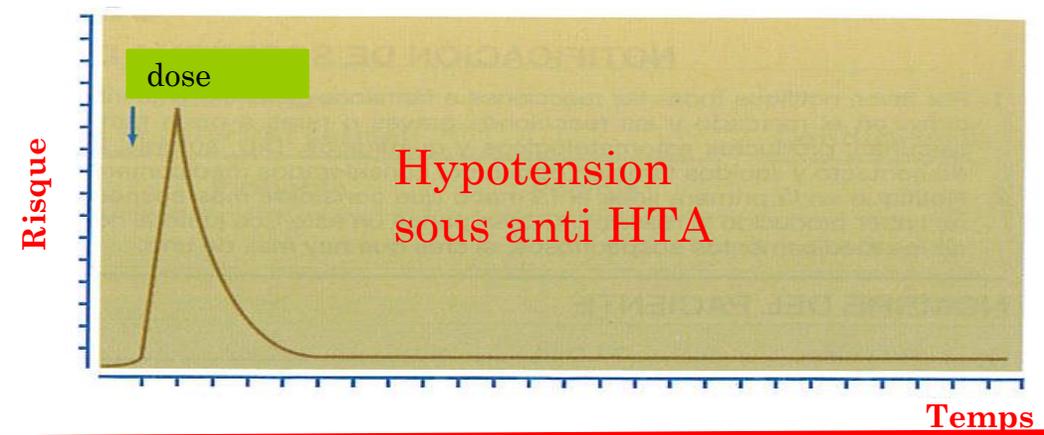
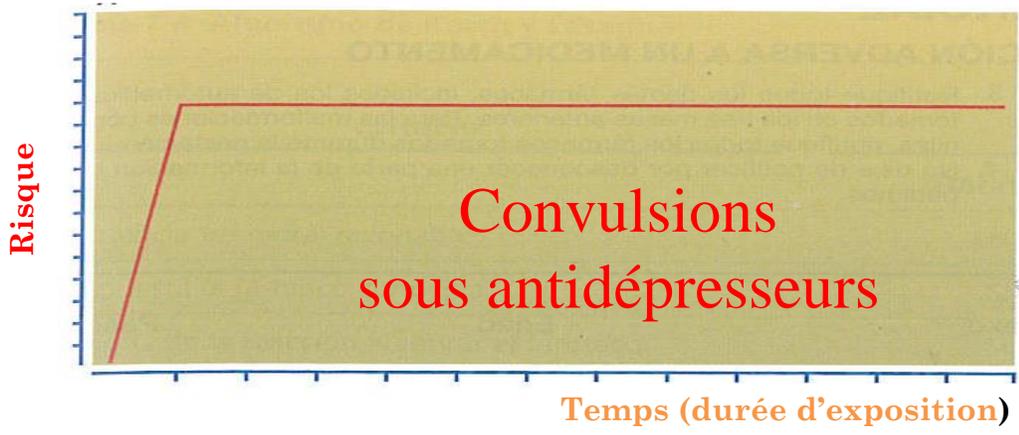
15/02/2016 : Hb 10.5 g/dL6 -pqttes 215000 - DFG 103 mL/min -

EVOLUTION

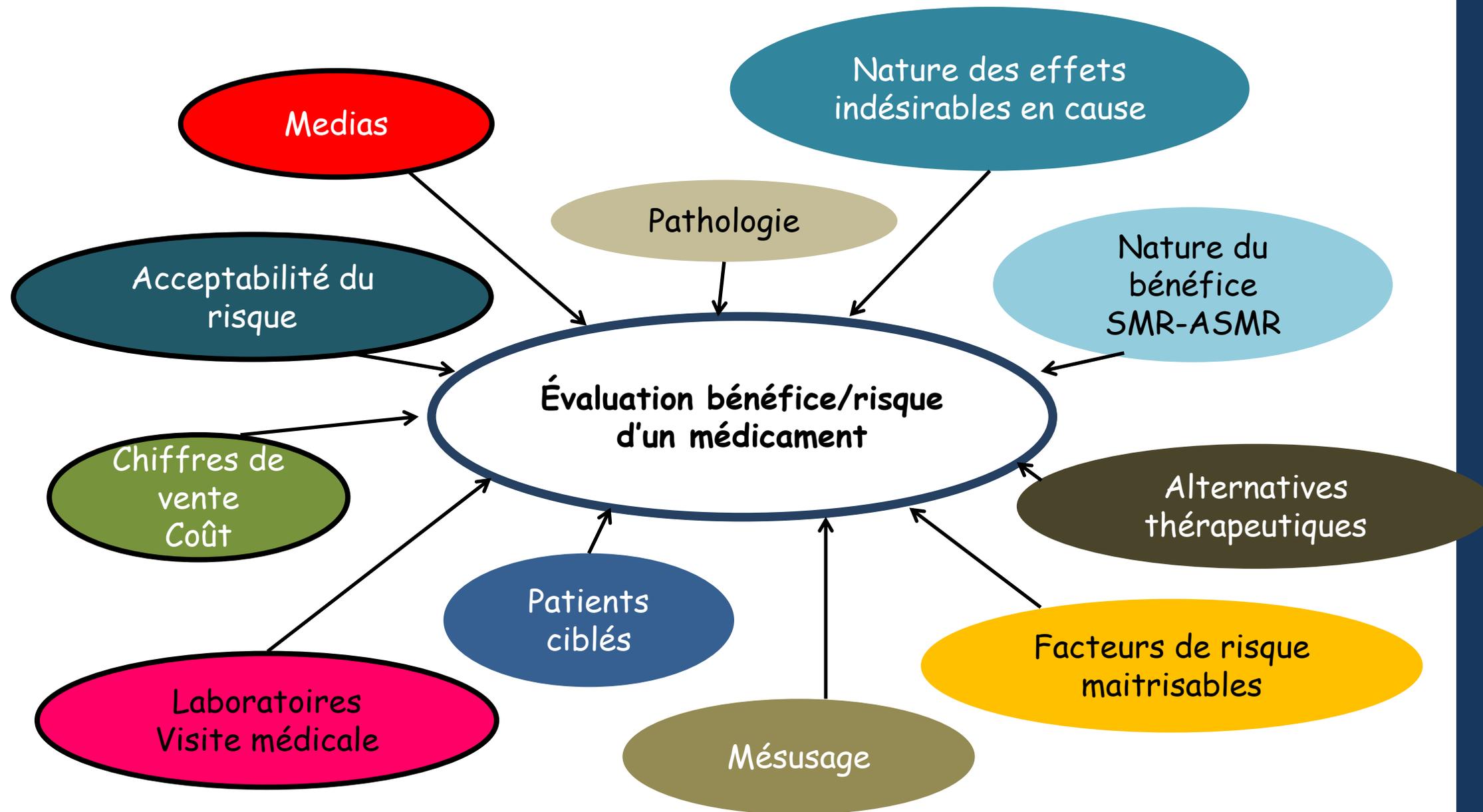
En cours de guérison. La patiente est mise sous contention classe III, XARELTO est remplacé par LOVENOX 0.4 mL 2/jour (dose intermédiaire) jusqu'au 17/02 augmentée ensuite à 0.7mL 2/jour.

Particularités PV BIOSIMILAIRES?

- Les « biosimilaires » ne sont pas des génériques et sont considérés comme de « **Nouveaux Médicaments** »: Le biosimilaire et le médicament biologique de référence sont **semblables mais pas identiques**
- Octroi de l'AMM Européen est assujetti à la mise en place d'un **plan de PV** dédié (obligation de traçabilité et de suivi post-AMM)
- 21 enregistrés en Europe en 2016
- Le plan de développement ne permet pas d'évaluer les conséquences, notamment en terme d'*immunogénicité*, substitution et alternance de médicament chez un patient traité par un médicament de référence (switch): *Interchangeabilité*
- Non couvert dans les Guidelines européens et donc suggère une surveillance active (Plan de gestion Risque, PGR)
 - *Exclusion Interchangeabilité*
 - *Si envisagé, information du patient, surveillance clinique et traçabilité*



Évaluation en pharmacovigilance



Fiche N° : TO20120920(0)

N° Local : BIP31D514

Centre de : TOULOUSE

Dossier : Complet

Type : Effet indésirable

Date de notification : 25/06/12

Date dernière information : 02/07/12

PATIENT

Age : 61 ans Sexe : M Taille : 185 cm Poids : 85 kg

Antécédent(s) : Hypertension artérielle(Hypertension), Thrombose de l'artère rétinienne(Thrombose de l'artère rétinienne), Macroglobulinémie de Waldenström SAI(Macroglobulinémie de Waldenström), Maladie de Willebrand acquise(Maladie de Willebrand acquise)

Cause(s) de décès :

EFFET(S) INDESIRABLE(S)

Gravité : G(Hospitalisation (ou prolongation d'hospitalisation))

Date de survenue	Code	Libellé (MedDRA LLT)	Evolution
22/05/12	10029220	Urticatoire	Rétabli/résolu
22/05/12	10037660	Fièvre	Rétabli/résolu
22/05/12	10021991	Réaction inflammatoire et oedémateuse	Rétabli/résolu

MEDICAMENT(S)**ZARZIO**

Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délai surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	SC			18/05/12	22/05/12	5 j	4 j	arrêt - 1	3	C2	S2	B3	I2	Suspect

Indication(s)

Neutropénie

BACTRIM

Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délai surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	ORL							D=		C0				Concomi- tant

Indication(s)

MOPRAL

Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délai surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	ORL							D=		C0				Concomi- tant

Indication(s)

FLUDARABINE (PHOSPHATE DE)

Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délai surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	ORL							D=		C0				Concomi- tant

Indication(s)

ZELITREX

Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délai surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	ORL							D=		C0				Concomi- tant

Indication(s)

HTA

Thrombose de l'artère centrale de la rétine

Maladie de Waldenström

Syndrome de Willebrand acquis

2°Traitement :

ZARZIO (filgrastim)

fludarabine (nom labo inconnu)

BACTRIM (cotrimoxazole)

MOPRAL (omeprazole)

ZELITREX (valaciclovir)

3°Signes cliniques :

Le 22/05/2012, suite à la 5ème injection de filgrastim, le patient présente un tableau d'éruption cutanée (urticatoire), de syndrome oedémateux, de fièvre (40°C). Il est hospitalisé et placé sous antibiothérapie (ofloxacine et cefuroxime) et antihistaminiques (desloratidine et loratidine).

4°Biologie :

Non disponible

5°Étiologies non médicamenteuses :

Aucune autre étiologie recherchée.

6°Evolution :

Guérison sans séquelle

Fiche N° : TO20152251 (2) N° Local : Centre de : TOULOUSE
 Dossier : Complet Type : Autre
 Date de notification : 25/11/15 Date dernière information : 17/12/15

PATIENT

Age : 70 ans Sexe : F Taille : 165 cm Poids : 44 kg
 Antécédent(s) : Fibrillation auriculaire(Fibrillation auriculaire), Bronchopneumopathie chronique obstructive(Bronchopneumopathie chronique obstructive), Insuffisance mitrale(Insuffisance mitrale), Insuffisance cardiaque(Insuffisance cardiaque), Fumeur(Consommateur de tabac), Ex-alcoolique(Ex-alcoolique), Cancer de l'amygdale(Cancer de l'amygdale)

Cause(s) de décès :

EFFET(S) INDESIRABLE(S)

Gravité : G (Décès)

Date de survenue	Code	Libellé (MedDRA LLT)	Evolution
28/08/15	10013709	Inefficacité médicamenteuse	Décès du à l'effet

MEDICAMENT(S)

TEVAGRASTIM

Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délag surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
INCONNU	SC	34 MUI	1 1 Jour(s)	28/08/15	02/09/15	6 j		arrêt - 2	3	C2	S1	B1	I1	Suspect

Indication(s)
Neutropénie fébrile

XARELTO

Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délag surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	ORL			LC				D= - NA						Concomitant

Indication(s)
Fibrillation auriculaire

FLUCONAZOLE

Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délag surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	IV			30/08/15	04/09/15	6 j		arrêt - NA						Concomitant

Indication(s)
Candidémie

amoxicilline

Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délag surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	IV	1 g	3 1 Jour(s)	02/09/15	04/09/15	3 j		arrêt - NA						Concomitant

Indication(s)
Bactériémie

GENTAMICINE

Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délag surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	IV	150 mg	1 1 Jour(s)	02/09/15	04/09/15	3 j		arrêt - NA						Concomitant

Indication(s)
Bactériémie

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Examen	Date	Valeur	Unité	Valeur normale	Classification
--------	------	--------	-------	----------------	----------------

COMMENTAIRES

Description du cas :

ANTECEDENTS MEDICAUX
 Fibrillation auriculaire
 BPCO
 Insuffisance mitrale et insuffisance cardiaque gauche
 Tabagisme (60 paquets/année)
 Sevrage alcoolique depuis quelques années
 05/2015 : cancer de l'amygdale droite traitée par radiothérapie et chimiothérapie

TRAITEMENT MEDICAMENTEUX

XARELTO, rivaroxaban
 Tevagrastim : biosimilaire du filgrastim (numéro de lot inconnu)

SIGNES CLINIQUES

20/08/2015 : admission pour une altération de l'état général et perte de poids
 La patiente est en asialie et a une mycose buccale
 21/08/2015 : diagnostic d'une tumeur anaplasique radio-induite par la radiothérapie de la néoplasie amygdalienne, avec métastase hépatique
 23/08/2015 : patiente algique, nauséuse et fébrile dans la nuit du 23 au 24
 25/08/2015 : patiente dyspnéique et dysphagique (ne peut plus parler)
 Chimiothérapie de sauvetage, à posologie inférieure à la normale (IMC = 16) par CarboVP16 (carboplatine/etoposide) sur 4 jours.
 A partir du 28/08/2015 : injection SC d'un biosimilaire du filgrastim, le TEVAGRASTIM (numéro de lot inconnu) soit une injection par jour
 leucocytes = 6,09 G/L et neutrophiles = 5,7 G/L
 29/08/2015 : fin de la chimiothérapie. Persistance de la mycose buccale
 30/08/2015 : pic de fièvre à 39°C. Antibiothérapie probabiliste par Augmentin 1g*3/j + ciprofloxacine 200 mg*2/j en IV.
 Pousse d'une levure sur hémoculture, ajout du fluconazole 100 mg en IV
 31/08/2015 : mise en isolement protecteur. Pousse de 2 bactéries sur les hémocultures (Streptocoque et Enterocoque)
 Matin : leucocytes = 0,68 G/L et neutrophiles = 0,5 G/L
 Après-midi : leucocytes = 1,74 G/L et neutrophiles = 1,61 G/L
 01/09/2015 : poursuite du TEVAGRASTIM pendant 3 jours de plus
 leucocytes = 0,28 G/L et neutrophiles = 0,11 G/L
 2nde hémoculture positive à levures
 02/09/2015 : switch de l'antibiothérapie par amoxicilline 1 g*3/j + gentamicine 150 mg en IV (culture positive à Enterococcus faecalis). Switch de TEVAGRASTIM par Granocyte 34 MUI
 leucocytes = 0,18 G/L et neutrophiles = 0,02 G/L (neutropénie de grade 4)
 03/09/2015 : 2ème injection de Granocyte
 leucocytes = 0,16 G/L et 0 neutrophile
 04/09/2015 : posologie de fluconazole augmentée à 400 mg/j car hémoculture positive à Candida albicans sensible au fluconazole
 leucocytes = 0,07 G/L et neutrophiles = 0,01 G/L

ETIOLOGIES NON MEDICAMENTEUSES

Non renseigné

EVOLUTION

La patiente décède dans la nuit du 04/09/2015.

Comment ?

6 ▶ Contacter votre CRPV

Contactez votre CRPV



Départements	Ariège (09), Aveyron (12), Gers (32), Haute-Garonne (31), Hautes-Pyrénées (65), Lot (46), Tarn (81), Tarn-et-Garonne (82)
Adresse	CHU - Faculté de Médecine 37, allées Jules Guesde 31000 Toulouse
Responsable	M. le Pr J-L. Montastruc
Tel	05 61 25 51 12
Fax	05 61 25 51 16
Email	pharmacovigilance@chu-toulouse.fr
Site web	http://www.bip31.fr

Comment déclarer ses effets indésirables ?

- par téléphone, mail, courrier d'hospitalisation
- par le site de l'ANSM (<http://ansm.sante.fr/> rubrique « Déclarer un effet indésirable »)
- par le portail des vigilances (<https://signalement.social-sante.gouv.fr/>)

Comporte :

- Un patient (âge, sexe)
- Un effet indésirable
- Un (ou des) médicament(s)
- Une évolution (n'attendez pas l'évolution pour déclarer!)

The image shows a screenshot of the ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) website's patient declaration form. The form is titled "DÉCLARATION PAR LE PATIENT D'ÉVÈNEMENT(S) INDÉSIRABLE(S) LIÉ(S) AUX MÉDICAMENTS OU AUX PRODUITS DE SANTÉ". It includes fields for the patient's information, the declarant's information, and the treating physician's information. There are also buttons for "Imprimer le formulaire", "Réinitialiser le formulaire", and "Transmettre". A note mentions that information is shared with the regional pharmacovigilance center (CRPV) and that the patient's identity is protected. A dropdown menu for the department number is visible.

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

**DÉCLARATION PAR LE PATIENT
D'ÉVÈNEMENT(S) INDÉSIRABLE(S) LIÉ(S) AUX
MÉDICAMENTS OU AUX PRODUITS DE SANTÉ**

Imprimer le formulaire
Réinitialiser le formulaire
Transmettre

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV veillera à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration en les anonymisant. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.

Déclaration à adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.
Saisir le numéro du département (ex : 01)

Personne ayant présenté l'évènement indésirable
Nom
Prénom
E-mail
Téléphone
Adresse
Code postal Commune
Sexe F M
Poids kg Taille m

Déclarant (si différent de la personne ayant présenté l'évènement indésirable)
Nom
Prénom
E-mail
Téléphone
Adresse
Code postal Commune
Si la déclaration concerne un nouveau-né, comment a été pris le médicament :

Médecin traitant du patient ou autre professionnel de santé, de préférence celui ayant constaté l'évènement indésirable
Nom
Prénom
E-mail
Téléphone
Adresse
Code postal
Commune



VigiBIP
Toulouse



VigiBIP
Toulouse

Déclaration d'effet(s) indésirable(s)
médicamenteux
Information(s) sur le médicament ou la
pharmacodépendance



Mentions légales



Les Effets



Que décrire ?

Date de survenue



Date de fin



Evolution



Ajouter des photos



Caméra



Album



Soumettre au CRPV



Disponible sur
App Store



DISPONIBLE SUR
Google play

Disponible depuis le 06/01/15

DIRECTOR'S MESSAGE



Marie Lindquist
Director
Uppsala Monitoring
Centre

The annual meeting of representatives of national pharmacovigilance centres participating in the WHO International Drug Monitoring Programme took place recently in Rome, Italy. How good it was to meet old and new colleagues and friends coming from all corners of the world; and what a wonder to walk past Fontana di Trevi on my way to the conference centre every morning!

There were many interesting topics on the agenda, but one presentation in particular has lingered in my mind. A colleague from Nigeria, Dr E.O. Okoro, presented research that confirms previous studies showing that cardiovascular morbidity and mortality in Nigerians with type 2 diabetes results mainly from uncontrolled blood pressure and not from atherosclerosis and elevated cholesterol. Therefore he questioned the strategy of lowering cholesterol as a universal treatment priority for the reduction of cardiovascular mortality in this population. Considering also the cost of statins (NGN220, as compared with NGN1 for thiazides), a cost which is largely borne by the patients themselves, he expressed concern about the aggressive marketing of statins now taking place.

I think the above is a vivid illustration that the concepts of rational drug use¹ and good pharmacovigilance practices must be linked. In a case like this, we could end up spending a lot of effort monitoring and analysing adverse effects of a drug, whilst not addressing the fundamental problem – that the basic principles of rational drug use were ignored and that the drug should not have been used in this patient in the first place.

It particularly saddens me when the concept of 'pharmacovigilance' is reduced to denote the process of reporting itself, without much consideration of what needs to be achieved. With this mindset, pharmacovigilance risks becoming just a bureaucratic exercise, the most important feature of which can be seen to uphold a high level of market authorisation holder (MAH) compliance in sending ICSRs to the relevant authorities within the stipulated time frame. The notion that the term pharmacovigilance is commonly used in this narrow sense was supported by another colleague attending the Rome meeting. He said that he does not use the word pharmacovigilance when he teaches students, because their frame of mind would be tainted; to not lose their interest from the outset, he talks instead about diagnosis and management of iatrogenic disease.

It should be pointed out that the view of pharmacovigilance as 'report shuffling' is not supported in current pharmacovigilance legislation, where such exists; on the contrary. The difficulty is, as always, to put the good intentions in regulations, directives and guidelines into practice. We need to raise our eyes from where we are now, and what we do now, to have a real impact on the lives and safety of millions of patients out there. We need to seriously consider: what are the best ways in which we can help health professionals and patients to make better therapeutic decisions; how we can influence decision makers and donors to put patient safety on top of their agendas; and how we can establish partnerships and collaborations to develop the tools and systems that are needed