



CHU
Hôpitaux de
Bordeaux

VIGICAIRE

*EVALUATION INFORMATISEE ADOSSEE A UNE COHORTE
NATIONALE MALADIE RARE, DE LA BALANCE BENEFICE/RISQUE
DES TRAITEMENTS IMMUNO-MODULATEURS PRESCRITS CHEZ
L'ENFANT POUR UNE CYTOPENIE AUTO-IMMUNE*

Promoteur : CHU de Bordeaux

Investigateur coordonnateur : Dr N. Aladjidi

Financement:  AAP-2013-100

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Contexte de l'étude

- Les données de la littérature sont pauvres pour guider le traitement des cytopénies auto-immunes de l'enfant: PTI chronique, AHAI, syndrome d'Evans (SE)
- Les perspectives de recherche sont insuffisantes pour définir un traitement de seconde ligne de référence pour la population pédiatrique (2 échecs ARTIC).
- La balance bénéfique/risque de plusieurs traitements est présumée favorable (littérature, expérience des adultes, du CEREVANCE) mais cela ne permet pas de définir une stratégie de leur utilisation.
- La majorité des traitements immuno-modulateurs prescrits chez l'enfant ne dispose pas d'une AMM spécifique

Les études rétrospectives CEREVANCE



Brief Report

Rituximab therapy for childhood Evans syndrome

Brigitte Bader-Meunier, Nathalie Aladjidi, Françoise Bellmann, Fabrice Monpoux, Brigitte Nelken, Alain Robert, Corinne Armari-Alla, Capucine Picard, Françoise Ledeist, Martine Munzer, Karima Yacouben, Yves Bertrand, Antoine Pariente, Arnaud Chaussé, Yves Perel, Guy Leverger

Bader Meunier et al, Haematologica, 2007

Pediatr Blood Cancer 2010;54:632

LETTER TO THE EDITOR

Rituximab in the Management of Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura:
What Is Its Place?

Ducassou et al, Ped Blood Cancer, 2010

Letters

Vinblastine in the treatment of children and adolescents with refractory immune thrombocytopenia

Brice Fresneau,^{1*} Arnaud Petit,^{1,2} Mary-France Courcoux,¹ Marie-Dominique Tabone,¹ Anne Auvrignon,^{1,2} Judith Landman-Parker,^{1,2} and Guy Leverger^{1,2}

Fresneau et al, Am J Haematol, 2011



Blood
Disorders & Transfusion

Aladjidi et al., J Blood Disorders Transf 2012, 3:3
<http://dx.doi.org/10.4172/2155-9864.1000124>

Research Article

Open Access

Revisiting Splenectomy in Childhood Immune Thrombocytopenic Purpura in the Era of New Therapies: The French Experience

Nathalie Aladjidi^{1,2*}, Raoul Santiago^{1,2}, Corinne Pondarré¹, Anne Lambilliotte¹, Guy Leverger¹, Claire Godard Sebillotte¹, Vincent Barlogis¹, Pierre Rohrlrich¹, Marlène Pasquet¹, Sophie Bayart¹, Dominique Plantaz¹, Patrick Lutz¹, Karine de Bosredon¹, Aude Marie-Cardine¹, Corinne Guillon¹, Patrick Boutard¹, Martine Munzer¹, Jean-Louis Stephan¹, Thierry Leblanc¹ and Y. Perel¹

Santiago et al, JBDT, 2012

bjh short report

Romiplostim in children with chronic immune thrombocytopenia (ITP): the French Experience

Pasquet et al, British J Haematol, 2013

Schéma de l'étude VIGICAIRE

■ Etude observationnelle

- Prospective
- Multicentrique Nationale
- Regroupant l'ensemble des services hospitaliers membres du réseau CEREVANCE
- Adossée à la cohorte nationale OBS'CEREVANCE

■ Partenaires



Société Française de
Pharmacologie et de Thérapeutique



www.chu-bordeaux.fr

Objectifs de l'étude



▣ Objectif principal

Evaluer en conditions réelles d'utilisation l'**efficacité** et la **tolérance** à 6 mois du premier traitement de seconde ligne prescrit en France, chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans pour un PTI chronique, une AHAI isolés ou en contexte de SE

▣ Objectifs secondaires

- Décrire le profil d'utilisation des traitements immunomodulateurs pour un PTIC, une AHAI ou un SE à 6 mois et à 1 an
- Evaluer l'efficacité et la tolérance à 1 an des traitements immunomodulateurs prescrits en France en conditions réelles d'utilisation chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans pour un PTIC, une AHAI ou un SE
- Etudier les relations concentration-effets des traitements immunomodulateurs
- Améliorer la déclaration des effets indésirables aux centres de pharmacovigilance

Population étudiée

■ Critères d'inclusion

- Patient enregistré dans la base de données OBS'CEREVANCE
- Patient traité en **premier traitement de seconde ligne** pour une AHAI/PTI chronique/SE par un des traitements suivants:
 - Azathioprine AMM
 - Ciclosporine
 - **Eltrombopag** Dossier RTU en cours depuis Oct 2013
 - Hydroxychloroquine
 - Mycophénolate mofétil
 - Rituximab Demande RTU en cours
 - **Romiplostim** Dossier RTU en cours depuis Oct 2013
- Accord **oral** de participation du patient ou de ses représentants légaux, à la lecture de **la note d'information spécifique pour l'étude**

Initiation et suivi du traitement



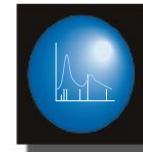
- Selon le libre choix du prescripteur
- En accord avec les recommandations et le RCP du médicament
- Penser aux études pharmacocinétiques
 - Azathioprine
 - Ciclosporine
 - Rituximab
 - Mycophenolate Mofetil
 - Hydroxychloroquine

Saisie des données



- **A partir de vos courriers de consultation et d'hospitalisation**
- **Entièrement centralisée par l'équipe du CEREVANCE**
- **Sur un module informatisé VIGINOM**
 - VIGllance sur les NOuvelles Molécules
 - Unité Fonctionnelle de Pharmacovigilance de Gustave Roussy (Pr G. Vassal, Dr S. Laghouati)
- **Avec un code d'accès pour chaque centre**
 - Les investigateurs de chaque centre disposent d'un accès aux données des patients dont ils assurent le suivi.

Suivi thérapeutique



Société Française de
Pharmacologie
et de Thérapeutique

Groupe
Suivi Thérapeutique Pharmacologique

- Mycophenolate mofetil Limoges (3 points)
- Rituximab Tours (H0 – H2 à chaque perfusion)
- Azathioprine Sur site (polymorphisme TPMT)
HEGP/RD/Grenoble/Lille/ (6TGN, 6-MMP)
- Hydroxychloroquine Sur site
- Ciclosporine Sur site

Recommandations Janvier 2012, mise à jour été 2014
Site CEREVANCE et site Groupe de Suivi Thérapeutique Pharmacologique

VIGINOM



BlueKanGo
Créateur d'EcoValeurs

Allez à Salim.Laghouati (fermer la section)

Institut de cancérologie
GUSTAVE ROUSSY
VILLEJUIF - www.igr.fr

Au coeur de la lutte pluridisciplinaire et recherche de haut niveau

Accueil ATU - Saisir une demande ATU - Voir les demandes CRIZOTINIB, solution buvable
REGORAFENIB, comprimés pelliculés Statistiques Déconnexion

Masquer le filtre: Appliquer le filtre

N°	DATE DE LA VISITE	Nom du patient (3 premières lettres)	Prénom (2 premières lettres)	Actions	REGORAFENIB 40 mg, comprimés pelliculés - Fiche d'initiation du traitement	REGORAFENIB 40 mg, comprimés pelliculés - Fiche de suivi médical trimestriel - M1 à M3	REGORAFENIB 40 mg, comprimés pelliculés - Fiche de suivi médical trimestriel	REGORAFENIB 40 mg, comprimés pelliculés - Fiche d'arrêt de traitement	CERFA Pharmacovigilance ATU n°10011'92
18	15/04/2013	THE	AN						
17	25/01/2013	LAS	R						
16	22/03/2013	BBN	DI						
15	18/03/2013	VER	PA						

Un outil de pharmaco-vigilance collaboratif validé

Critères d'évaluation: Critères principaux

- **Efficacité thérapeutique en conditions réelles d'utilisation**
 - Un critère composite pragmatique d'efficacité sera défini pour chacune des maladies étudiées : PTI, AHAI et SE.
 - L'efficacité sera définie au cours du suivi comme **l'absence d'échec thérapeutique** et sera évaluée à 6 mois
 - Une analyse de sensibilité incluant les taux de plaquettes (PTIC) ou les taux d'hémoglobine / réticulocytes (AHAI) dans la définition du critère d'efficacité sera conduite (obtention d'une RC, délai, durée).
- **Tolérance**
 - Effets Indésirables (EI) graves et non graves
 - Hospitalisations imprévues en urgence non dues à la pathologie
 - Décès


Critères d'évaluation: Critères principaux

- **Pour le PTI, l'échec thérapeutique du traitement étudié sera défini par la survenue, d'au moins un des critères suivants :**
 - signe hémorragique \geq grade 3 (score de Buchanan),
 - poussée de thrombopénie < 30 G/L (NR),
 - transfusion,
 - pulse d'Ig IV ou de corticoïdes, non réduction de leur nombre au cours du suivi sous traitement par rapport à la période de non traitement,
 - splénectomie,
 - prescription d'un nouveau traitement immunomodulateur,
 - augmentation de la dose du traitement immunomodulateur en cours,

Critères d'évaluation: Critères principaux

■ **Pour l'AHAI, l'échec thérapeutique du traitement étudié sera définie par la survenue, d'au moins un des critères suivants :**

- signes cliniques d'anémie \geq grade 2 (score OMS),
- poussée d'anémie < 7 g/dl (NR),
- transfusion,
- splénectomie,
- prescription d'un nouveau traitement immunomodulateur,
- augmentation de la dose du traitement immunomodulateur en cours,



**Merci de continuer à bien
préciser les paramètres
suivants dans vos courriers**

Clinique



■ Données démographiques

- Date de naissance, sexe

■ Antécédents personnels / Événements évolutifs : à dater

- Déficit immunitaire primitif ou acquis, maladie auto-immune systémique ou d'organe, maladie maligne
- Dysimmunité : adénopathies, splénomégalie, auto-anticorps, hypogammaglobulinémie, lymphopénie, granulomes....
- Syndrome génétique, pathologie associée...

■ Examen clinique

- Poids, Taille
- Score hémorragie (Buchanan), score d'anémie, toutes infections, tout symptôme évocateur d'EI lié au traitement étudié

Biologie

■ Pour toutes les NFS (dicter ou joindre une copie)

- Dates
- Hb, VGM, réticulocytes, plaquettes
- Leucocytes, neutrophiles, lymphocytes
- Frottis si anormal

- Haptoglobine, transaminases, bilirubine totale
- Test de Coombs, anticorps anti-plaquettes (MAIPA), anticorps anti-polynucléaires

■ Dates et résultats de tout examen permettant de classer la cytopénie comme secondaire, ou de décrire un EI

- Dosage pondéral d'immunoglobulines, phénotypage lymphocytaire, facteurs anti-nucléaires, auto-anticorps...
- Imagerie, anatomopathologie...

Traitements

- **Première ligne / pulses : IgIV ou corticoïdes**
 - Motif clinique ou hématologique, date de début et de fin

- **Seconde ligne**
 - Posologie exacte (dose totale, $\mu\text{g}/\text{kg}$, mg/kg , mg/m^2) date de début et de fin
 - Suivi thérapeutique (pharmaco-cinétique)
 - Dates, raisons et natures des modifications de posologies

- **Efficacité**
 - Score hémorragie/anémie, poussées hématologiques (NR), pulses IgIV ou corticoïdes, nouveau traitement immunomodulateur
 - Appréciation subjective patient / famille / médecin (qualité de vie)

- **Toxicité**
 - Décrire tous les effets indésirables
 - Préciser gravité, date de début et de fin, imputabilité



Modalités d'inclusion

Modalités d'inclusion

Patient ayant reçu ou allant recevoir un des 7 traitements à l'étude comme premier traitement de 2nde ligne

Cette étude est prospective à partir du J1 du traitement à l'étude, et peut concerner des patients anciens ou en cours



A l'occasion de l'inclusion dans **VIGICAIRE**

Régulariser l'enregistrement du patient dans **OBS'CEREVANCE** si ce n'est pas fait

* Si le suivi du patient est interrompu, son accord peut être obtenu par téléphone et la note d'information peut lui être adressée par courrier

Patient < 18 ans
PTI chronique / AHAI / EVANS



Lors d'une consultation ou hospitalisation dans le centre pédiatrique ou adulte *



Remise de la note d'information VIGICAIRE



RECUEIL ACCORD ORAL



Transmission en temps réel des courriers au CEREVANCE

Nombre de patients éligibles au 06/08/2015

	Cellcept	Ciclosporine	Imurel	Plaquenil	Rituximab	Romiplostim	TOTAL
AHAI	4	8	24	5	48	0	89 (34 %)
PTI	3	7	23	48	32	2	115 (44 %)
EVANS	1	6	10	9	29	2	57 (22 %)
TOTAL	8 (3 %)	21 (8 %)	57 (22 %)	62 (24 %)	109 (42%)	4 (1 %)	261

NB : dans environ 30% des cas, un nouveau traitement (3^{ème} ligne) a été débuté dans les 3 mois du début du traitement à l'étude (2^{ème} ligne)
Pour permettre les analyses, prévoir d'attendre au minimum 3 mois avant de changer de ligne (délai d'efficacité, Rodeghiero, Blood 2009).

Déclaration des EI



■ Dans le cadre des soins

- Les médecins, chirurgiens dentistes, sages femmes, pharmaciens ont l'obligation de signaler tout effet indésirable, **grave ou non grave**, susceptible d'être dû à un médicament ou produit, au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont il dépend*.
- La déclaration doit être immédiate*
- L'étude VIGICAIRE permettra d'améliorer nos pratiques de soin, et de répondre aux missions de l'ANSM et des laboratoires pharmaceutiques (AMM, RTU, hors AMM/RTU) sur la sécurité d'emploi des médicaments chez l'enfant : formulaire Cerfa en accès direct sur VIGINOM.

* Source ANSM

Formulaire Cerfa N° 10011*05



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150 du Code de la Santé Publique

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 et les accompagnera. 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 inexactes, incomplètes ou équivoques.

DÉCLARATION À ADRESSER AU CRPV DONT VOUS DÉPENDEZ GÉOGRAPHIQUEMENT

Saisir les deux chiffres du département (ex : 01)

Patient traité Nom (3 premières lettres) <input type="text"/> Prénom (première lettre) <input type="text"/> Sexe F M Poids <input type="text"/> Taille <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		Date de Naissance Jour mois année <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Ou Age <input type="text"/>		Si la déclaration concerne un nouveau-né, les médicaments ont été reçus : par le nouveau-né directement via l'allaitement par la mère durant la grossesse lors du <input type="text"/> trimestre et disponible, indiquer le date des derniers régimes par le père		Identification du professionnel de santé et coordonnées (code postal)	
Antécédents du patient / Facteurs ayant pu favoriser la survenue de l'effet indésirable							
Médicament		Voie d'administration	Posologie	Début d'utilisation	Fin d'utilisation	Indication <small>Préciser si ATU ou RTU le cas échéant</small>	
1							
2							
3							
4							
5							
6							
En cas d'administration de médicament(s) biologique(s) par exemple médicament dérivé du sang ou vaccins , indiquer leurs numéros de lot Service hospitalier dans lequel le produit a été administré _____ Pharmacie qui a délivré le produit _____							
En cas d'administration associée de produits sanguins labiles _____ préciser leurs dénominations ainsi que leurs numéros de lot Déclaration d'hémovigilance : oui non							
Effet Département de survenue <input type="text"/> Date de survenue <input type="text"/> Jour mois année <input type="text"/> Durée de l'effet <input type="text"/> Nature et description de l'effet : Utiliser le cadre ci-après		Gravité Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation Incapacité ou invalidité permanente Mise en jeu du pronostic vital Décès Anomalie ou malformation congénitale Autre situation médicale grave Non grave		Evolution Guérison sans séquelle avec séquelle en cours Sujet non encore rétabli Décès dû à l'effet auquel l'effet a pu contribuer sans rapport avec l'effet Inconnue			

Version pour les professionnels téléchargeable

- Sur le site de l'ANSM
- Sur le portail VIGICAIRE

A remplir

- Par le prescripteur, ou
- Par celui qui constate l'EI

Il existe aussi une version de ce formulaire Cerfa pour les patients

En pratique

Constatation d'un effet
indésirable

Déclaration immédiate
par le prescripteur
au CRPV

Copie au CEREVANCE

Notification
dans les courriers
transmis à OBS'CEREVANCE / VIGICAIRE

Déclaration secondaire
par CEREVANCE
via VIGINOM

Contacts pour l'étude

COORDONNATEURS:

Dr Nathalie ALADJIDI

Pr Yves PEREL

CEREVANCE – Hôpital Pédiatrique

Groupe Hospitalier Pellegrin

Place Amélie Raba-Léon

33076 Bordeaux cedex

Tél. 05 57 82 02 61 - Fax : 05 57 82 02 79

nathalie.aladjidi@chu-bordeaux.fr

Dr Salim LAGHOUATI

Institut de cancérologie Institut Gustave ROUSSY

Direction de la Recherche Clinique

Unité Fonctionnelle de Pharmacovigilance,

114 rue Edouard Vaillant

94805 Villejuif cedex

Tel : 01 42 11 61 00 - Fax : 01 42 11 61 50

salim.laghouati@igr.fr

Dr Franck SAINT-MARCOUX

Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance

2 avenue Martin Luther-King

CHRU Dupuytren

87042 LIMOGES CEDEX

Tel : 05 55 05 61 40- Fax : 05 55 05 61 62

Franck.saint-marcoux@unilim.fr

PROMOTEUR

Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux

12 rue Dubernat

33400 Talence

SOUTIEN METHODOLOGIQUE

Pr Rodolphe THIEBAUT

rodolphe.thiebaut@isped.u-bordeaux2.fr

Dr Marie-Quitterie PICAT

Marie-Quitterie.Picat@isped.u-bordeaux2.fr

USMR – CHU de Bordeaux

Université Bordeaux Segalen – Case 75

146 rue Léo Saignat

33076 Bordeaux cedex

ATTACHES DE RECHERCHE CLINIQUE

Djamel KHERFELLAH - djamel.kherfellah@chu-bordeaux.fr

Florence VIARD - florence.viard@chu-bordeaux.fr

Helder FERNANDES - helder.fernandes@chu-bordeaux.fr

CEREVANCE – Hôpital Pédiatrique - Groupe Hospitalier Pellegrin

Place Amélie RabaLéon - 33076 Bordeaux cedex

Tél : 05. 57 82 04 98 Fax : 05 57 82 02 79