

# VIGICAIRE

**VIG**ilance **C**ytopénie  
**A**uto-**I**mmune **R**éseau **E**nfant

12 septembre 2013

**GUSTAVE  
ROUSSY**  
CANCER CAMPUS  
GRAND PARIS



SOCIÉTÉ  
FRANÇAISE DE  
PÉDIATRIE



## **OBJECTIFS ET METHODOLOGIE DE L'ETUDE**



**Etude observationnelle, multicentrique nationale, dont l'objectif est de recueillir, de manière rétrospective et prospective, dans les conditions réelles d'utilisation & dans la durée, les données cliniques de tous les enfants de moins de 18 ans, traités, en seconde ligne, pour un purpura thrombopénique immunologique chronique (PTIC), une anémie hémolytique auto-immune (AHAI) ou un syndrome d'Evans (SE) par l'un des 7 traitements immuno-modulateurs sélectionnés.**

Cette étude, retenue par l'ANSM, dans son appel à projets 2013, est pilotée par le centre de référence Maladies Rares **CEREVANCE**, dont la coordination nationale est assurée à Bordeaux par l'équipe d'hématologie pédiatrique du Pr Y. Pérel / Dr N. Aladjidi.

Elle bénéficie d'une infrastructure nationale de soin et de recherche, unique en Europe, qui associe les 30 centres régionaux de compétence d'hématologie pédiatrique, qui participent au recueil des données de la cohorte nationale **OBS'CEREVANCE**, dont le suivi méthodologique est assuré par l'équipe de l'USMR du Pr G. Chêne / Dr M.Q. Picat.

## **Le groupe projet est également composé**

- **Du Dr F. Saint Marcoux, Président du groupe de Suivi Thérapeutique Pharmacologique de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique,**
- **Du Pr G.Vassal et du Dr S.Laghouati, respectivement Directeur de la Recherche Clinique et responsable de l'Unité Fonctionnelle de Pharmacovigilance (UFPV) de Gustave Roussy.**

## CONTEXTE & ENJEUX



- Le PTIC, l' AHAI & le SE sont des maladies rares mais potentiellement graves du jeune enfant (e.g. SE: taux de mortalité actuel de 10%, pour moitié par hémorragies létales, pour moitié par toxicité des traitements lourds)
- en 2013, les données de la littérature pédiatrique se résument à des observations isolées ou de petites séries souvent anciennes.
- Les (rares) études thérapeutiques sont souvent rétrospectives, mono-centriques, parfois ouvertes, jamais comparatives
- Les données pharmacocinétique et pharmacodynamiques de la plupart de ces médicaments ainsi que leur modalités d'administration n'ont pas été validées pour ces maladies et/ou dans le contexte particulier de la pédiatrie.

## En conclusion

- Les données actuelles ne permettent pas d'avoir un raisonnement basé sur des preuves pour définir un traitement de second ligne.
- Dans ce contexte de maladie rare, les essais cliniques sont difficiles à construire et ne donnent au mieux que des informations d'efficacité sur de petits effectifs. Seule une étude pharmaco-épidémiologique de type observationnelle, ou les données d'efficacité sont colligées dans une population plus représentatif (tendant dans notre étude vers l'exhaustivité) , permettrons à notre sens de préciser l'efficacité *de ces médicament en condition réelle d'utilisation*, dans la durée



- **Tout en optimisant la sécurité d'emploi en renforçant la surveillance sur les risques identifiés ou potentiels (y compris au long terme)**
- **Contribuer au bon usage**
- **Réévaluer régulièrement leur intérêt et la balance bénéfice/risque**

# ORGANISATION/MANGEMENT DU PROJET



## Aspects réglementaires

- L'étude VIGICAIRE est une étude observationnelle multicentrique associée à un suivi de cohorte.
- C'est une étude non interventionnelle car elle ne modifie pas la pratique courante ni pour le diagnostic, ni pour la mise en place du traitement & la surveillance, ni dans le suivi.
- Le projet sera soumis à l'avis du CCTIRS et de la CNIL.
- Une note d'information sera remise aux représentants légaux et à l'enfant s'il est en âge de comprendre (avis CPP).

# Aspects cliniques

- Les 7 traitements seront prescrits par les pédiatres hématologues du réseau CEREVANCE au libre choix du prescripteur, selon des modalités d'administration et de surveillance en accord avec les recommandations de bonnes pratiques validées et diffusées et/ou les recommandations du PUT.
- Le suivi clinique et biologique et la prise en charge se feront selon les recommandations en vigueur pour chaque maladie

(American & British Society of Haematology, Société d'hématologie et d'immunologie pédiatrique, centres de référence maladies rares, CEREVANCE, Société française de Pharmacologie et de Thérapeutique..)

L'équipe coordinatrice du CEREVANCE, dans le cadre des missions d'expertise et de recours des centres Maladies Rares, pourra être sollicitée en temps réel, en fonction de leurs besoins, par les pédiatres hématologues du réseau pour valider l'indication et les modalités des traitements de seconde ligne, et se portera garante, dans ces situations, de leur adéquation aux Bonnes Pratiques (environ 90-100 demandes par an).

# Information

- Organisation d'une réunion nationale dédiée au projet avec au moins 1 représentant de chaque centre (un médecin prescripteur, un pharmacien, un ARC).
- Avec rappel des modalités d'enregistrement des patients dans OBS'CEREVANCE et VIGINOM (RTU). **(voir diapo suivante)**
- Rappel et rediffusion des documents sur les recommandations de bonnes pratiques (+ mise en ligne sur le site de CEREVANCE).
- Remise d'un classeur de l'étude VIGICAIRE

**RTU**  
ROMI, ELTR

**Hors AMM**  
CICLO, PLQ, MMF

**AMM**  
AZA

**PTT**  
RTX

**Demande de RTU F0**  
téléchargée sur le site VIGICAIRE  
adressée par le prescripteur  
à la pharmacie du centre

**Fiche de signalement F0**  
téléchargée sur le site VIGICAIRE  
remplie en temps réel par le prescripteur  
ou en < 1 mois par le CEREVANCE

↓  
Accord de la pharmacie du  
centre, transmis à l'ANSM et  
au CEREVANCE

↓

↓  
Transmission de la fiche de  
demande de RTU par le  
prescripteur par fax ou mail

↓  
Transmission de la fiche de  
signalement par le  
prescripteur par fax ou mail

F0

F0

F1 F2

Coordination CEREVANCE  
Cohorte OBS'CEREVANCE  
Unité Fonctionnelle de Pharmacovigilance  
Module VIGINOM

F3 F4

## Recueil des données

Le recueil des données de la cohorte OBS CEREVANCE se fera via le système informatisé VIGINOM développé par l'Unité Fonctionnelle de Pharmacovigilance de Gustave Roussy.

Ce système validé permet d'encadrer le processus de prescription des RTU, de colliger en temps réel les données cliniques d'efficacité, de tolérance et de suivi thérapeutique & pharmacologique et de faire les déclarations de pharmacovigilance.



# VIGINOM

- Module spécifique du logiciel **BlueMedi**
- Edité par BlueKanGo
- Application full Web
  - ✓ Sans coût de licence au poste, ni à l'utilisateur
  - ✓ Accessible par un simple navigateur
  - ✓ Ne nécessite aucune installation sur les postes
- masque de saisie spécifique/produit
  - ✓ les données demandées dans le cadre du PUT/RTU
  - ✓ + autres données souhaitées: efficacité/toxicité/biologie..
- <https://viginom.bluekango.com/>

- Les masques de saisie pour le recueil des données d'efficacité, de toxicité et de pharmacologie seront définis par le groupe projet et créés dans VIGINOM
- Paramétrage de la base et validation. Rédaction d'un manuel utilisateur
- Formation des utilisateurs (réunions « physiques » ou visioconférence –WEBEX-)

- **Recueil rétrospectif**

- Les données des patients enregistrés dans la cohorte OBS'CEREVANCE et traités avec un des 7 médicaments seront saisies par l'équipe du CEREVANCE, = 298 patients, 464 lignes de traitement.
- Les données des patients encore sous traitement seront saisies en temps réel, « au fil de l'eau ». Déclaration en temps réel des cas de pharmacovigilance.
- Pour les analyses les patients seront présentés jusqu'au dernières nouvelles disponibles. Un TEC recruté pour l'étude se déplacera dans les gros centres pour vérifier la qualité et l'exhaustivité des données.

# Recueil prospectif

- Le CEREVANCE enregistre les nouveaux patients dans VIGINOM via les formulaires de demande de RTU ou les fiches de signalement.
- Les données des patients seront saisies en temps réel, « au fil de l'eau ». Déclaration en temps réel des cas de Pharmacovigilance.
- Pour les analyses les patients ayant un suivi de plus de 1 an seront présentés. Un TEC recruté pour l'étude se déplacera dans les gros centres pour vérifier la qualité et l'exhaustivité des données.

# RAPPORTS



# Rapports trimestriels

- Données démographiques: nombre de patients enregistrés/produit, sex ratio, âge, durée min-max-médiane de traitement, nombre et raison d'arrêts de traitement..
- Toxicités observées (type, gravité, fréquence, évolution, effets inattendus, nombre d'EIG déclarés...)
- Rapports préparés par l'UFPV. Relus et validés par le comité de pilotage. Transmis à l'ANSM/HAS/PMR2, aux prescripteurs du réseaux (newsletter), aux industriels.

# Rapports annuels et final

## Profil de tolérance et d'efficacité pour chacun des 7 médicaments

### Tolérance

- Quantification de la fréquence réelle des toxicités attendues, Identification de toxicités inattendues (graves ou non) ou retardées,
- caractérisations des effets indésirables graves/inattendus (délai d'apparition, dose, délai de régression à l'arrêt....)
- caractérisation des patients ayant présenté une toxicité grave par rapport à l'ensemble des patients traités : âge, facteurs de risque, interaction médicamenteuse, nombre de lignes thérapeutiques .....

## Effficacité

- Quantification du pourcentage de patients traités pour qui une rémission complète ou partielle a pu être obtenue, son délai, sa durée.
- Caractériser les patients pour qui une rémission complète durable, assimilée à une guérison, a été obtenue, par rapport à l'ensemble des patients traités.

## Corrélations des paramètres du suivi thérapeutique avec les données d'efficacité et de tolérance

- Réalisation des analyses par le groupe de suivi thérapeutique de la SFPT, en lien étroit avec le CEREVANCE et l'UFPV



## Ré-évaluation de la Balance bénéfique/risque

- Classement des situations favorables / défavorables
- Discussion de la validité d'attribuer une RTU, pour ceux de ces médicaments qui étaient prescrits hors AMM

Ces rapports seront relus et vérifiés par un panel de médecins prescripteurs des centres participants, et le comité de Pilotage (et discuté en réunion annuelle avec l'ANSM). Diffusion identique à celle des rapports trimestriels + communications orales dans les congrès nationaux et internationaux et dans le rapport annuel du centre de référence maladies rares

Le rapport final pour chaque molécule devra être finalisé au plus tard 6 mois après la fin de l'étude.

# Publications

Les publications qui en découlent seront mandatées par le comité de pilotage et des experts du comité scientifique, et seront conçues et rédigées selon une charte commune.

# Bénéfices attendus

- Connaissance partagés et documentée de l'efficacité et de la tolérance des 7 molécules pour les prescripteurs
- Mise à jour des recommandations de bonnes pratique et diffusion de celles-ci
- Amélioration des prescription, du suivi et de la prise en charge des patients
- Amélioration de la sécurité d'emploi des médicaments



**Direction de la Recherche Clinique**

114, rue Édouard-Vaillant  
94805 Villejuif Cedex - France  
[www.gustaveroussy.fr](http://www.gustaveroussy.fr)