

Date document : 28/04/2020  
Direction de la Surveillance  
Personne responsable de l'instance : M. BENKEBIL

## COMITE SCIENTIFIQUE PERMANENT

### Surveillance et Pharmacovigilance Formation restreinte SIGNAL

Séance du Mardi 25 février 2020 de 10h00 à 17h00

Points prévus à l'ordre du jour		Pour information/avis/adoption
<b>1. Introduction</b>		
1.1	Point sur les déclarations publiques d'intérêt et les situations de conflit d'intérêt	pour information
1.2	Adoption du compte-rendu de la séance du 14 janvier 2020	pour adoption
<b>2. Dossiers thématiques</b>		
2.1	Revue des cas marquants et des erreurs médicamenteuses marquantes	pour discussion

## Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
<b>Membres</b>			
BAGHERI Haleh	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BEYENS Marie-Noëlle	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BOUQUET Sylvain	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
CHENAF Chouki	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHOUCHANA Laurent	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DEFAULT Anne	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DISSON-DAUTRICHE Anne	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUBOURDIEU Jean-Louis	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FAILLIE Jean-Luc	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GAUTIER Sophie	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GUILLEMANT-MASSY Nathalie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEPELLEY Marion	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
PARIENTE Antoine	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
POLARD-RIOU Elisabeth	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ROBERT Nathalie	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ALT-TEBACHER Martine	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
TEINTURIER Nathalie	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
VALNET- RABIER Marie-Blanche	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

<b>ANSM</b>			
<b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>			
<b>Pôle Gestion du signal</b>			
BENKEBIL Mehdi	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BIDAULT Irène	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MOHAMED-SOULE Souraya	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle Sécurisation</b>			
ABANE Mouna	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ALLUE Delphine	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PAGE Annabelle	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TONNAY Véronique	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, TRANSPLANTATION, NEPHROLOGIE, DES PRODUITS DE THERAPIE CELLULAIRE, TISSUS ET PRODUITS SANGUINS LABILES (DP1)</b>			
<b>Pôle hématologie et néphrologie</b>			
ANDREOLI Laura	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BENLAZAR Anissa	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHOCARNE Peggy	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VERMILLARD Violaine	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle des produits en oncologie solide</b>			
PATRAS-DE-CAMPAIGNO Emilie	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VIDIL Faustine	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAJOSO Wendy	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle hémovigilance, produits sanguins, thérapies cellulaire, transplantation et radio-pharmaceutiques</b>			
FRANCO Sara	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, RHUMATOLOGIE, STOMATOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, UROLOGIE, GYNECOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, ALLERGOLOGIE (DP2)</b>			
<b>Pôle cardiovasculaire, thrombose, métabolisme, rhumatologie, stomatologie</b>			
GOEBEL Françoise	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie</b>			
BURRUS Benjamin	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DAYANI Pauline	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DANG Elodie	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANESTHESIE, ANTALGIE, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS, PSYCHOTROPES ET MEDICAMENTS DES ADDICTIONS (DP3)</b>			
<b>Pôle antalgie, anti-inflammatoires non stéroïdiens, ophtalmologie et médicaments de l'addiction au tabac</b>			
DOYEN Emmanuel	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEVOYER Léa	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**DIRECTION DES VACCINS, DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-  
GASTROENTEROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, DE THERAPIE GENIQUE ET DES MALADIES  
METABOLIQUES RARES (DP4)**

**Pôle hépato-gastro-entérologie, dermatologie, maladies métaboliques rares,  
solutés de perfusion, nutrition parentérale et antidotes**

HUEBER Stéphanie	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle vaccins, antibiotiques et anti-parasitaires</b>			
JACQUET Alexis	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LE PAGE Cécilia	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 1. Introduction

### 1.1. Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

Le modérateur, après avoir vérifié que les membres n'ont pas de nouveaux liens à déclarer et que les DPI sont à jour, signale les situations de conflit d'intérêts suivantes concernant les dossiers 6540, 6555 et 6577 et invite le membre concerné à quitter la séance au moment de l'examen des dossiers en cause.

M.Dubourdieu a quitté la séance au moment de l'examen des dossiers suivants :

Lien(s) identifié(s)					
Dossiers	Nom Prénom	Type de lien	Niveau de lien	Période	Si lien niveau 2
6540 Minidril	DUBOURDIEU Jean-Louis	Direction d'activités qui ont bénéficié d'un financement par un organisme à but lucratif dont l'objet social entre dans le champ de compétence ; Organisme : Association Française des Hémophiles Subvention de 30 000€ perçue du laboratoire PFIZER.	2	Période : 01/01/2019 – 31/12/2019	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
6555 Mabthera, 6577 Roactemra	DUBOURDIEU Jean-Louis	Direction d'activités qui ont bénéficié d'un financement par un organisme à but lucratif dont l'objet social entre dans le champ de compétence ; Organisme : Association Française des Hémophiles Subvention de 102 000€ perçue du laboratoire ROCHE.	2	Période : 01/01/2019 – 31/12/2019	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

### 1.2. Adoption du compte-rendu de la séance du 14/01/2020

Une modification est proposée : Marie-Noelle BEYENS était absente lors du CSP du 14-01-2020. Elle était notée présente à tort.

Le CR est adopté à l'unanimité avec la modification suscitée.

## 2. Revue des cas

### 2.1. Revue des cas marquants et des erreurs médicamenteuses

## JINARC (tolvaptan)

### Angoisse, troubles de l'humeur, difficulté à marcher, désorientation spatio-temporelle

Numéro CM	6501
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	DP1-HEMATO
CRPV ou experts en charge	Mme Anne DAUTRICHE Mme Marie-Blanche VALNET RABIER

### Avis du CSP

Il existe 2 spécialités pour la même substance mais avec des indications différentes : JINARC, SAMSCA.

Ces effets sont décrits dans la littérature.

L'information du risque neurologique lors de la correction trop rapide de la natrémie existe pour SAMSCA mais pas pour JINARC.

Un commentaire est prévu dans le prochain PSUR.

Pour ce cas, absence de natrémie de référence comme prévu dans le RCP et natrémie normale lors du dosage.

Proposition soumise au vote :

Majoration du niveau de risque en SRM.

Votes	
Nombre de votants	8
Avis favorables	8
Avis défavorables	0
Abstention	0

Explication des votes	
Avis majoritaire	Risque décrit dans la littérature Plausibilité pharmacologique Majoration du niveau de risque en SRM
Avis minoritaires	/

Conclusion	
Proposition adoptée à l'unanimité	

Explication des votes	
/	

## MABTHERA (rituximab ((MAMMIFERE/HAMSTER/CELLULES CHO)))

### Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire

Numéro CM	6555
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DP1-HEMATO
CRPV ou experts en charge	Mme Elisabeth POLARD Mme Nathalie MASSY

### Avis du CSP

---

Intérêt de faire un bilan des cas d'effets thromboemboliques afin de mieux définir l'objectif d'une étude éventuelle.

L'enquête de pharmacovigilance permettra aussi de faire le point sur les effets indésirables ayant fait l'objet de cas marquants

Proposition soumise au vote :

Ouverture d'enquête de pharmacovigilance.

Votes	
Nombre de votants	8
Avis favorables	8
Avis défavorables	0
Abstention	0

Explication des votes	
Avis majoritaire	Ouverture d'enquête de pharmacovigilance
Avis minoritaires	/

Conclusion	
Proposition adoptée à l'unanimité	

Explication des votes	
/	

## ALKERAN 2 mg, comprimé pelliculé (melphalan)

### EMM / Sepsis / Aplasie / Défaillance multiviscérale / Surdosage / Erreur de dispensation médicamenteuse

Numéro CM	6559
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP1-HEMATO
CRPV ou experts en charge	M. Laurent CHOUCHANA Mme Anne DEFAULT

### Avis du CSP

L'intérêt d'évaluer le sujet global de la dispensation et de l'administration de la chimiothérapie en ville est discuté.

Il n'est pas retenu à ce stade de demander au laboratoire une revue spécifique des cas d'erreurs médicamenteuses avec ALKERAN.

Il est proposé de faire une communication ciblée sur le risque identifié *via* ce cas en proposant de publier une brève dans les Bulletins des vigilances des CRPV. Le pilotage de la rédaction d'un texte commun sera réalisé par Marie-Noëlle BEYENS du CRPV de Saint Etienne.

Proposition soumise au vote :

Communication *via* les Bulletins de pharmacovigilance des CRPV.

Votes	
Nombre de votants	8
Avis favorables	8
Avis défavorables	0
Abstention	0

Explication des votes	
Avis majoritaire	Communication <i>via</i> les bulletins de pharmacovigilance des CRPV
Avis minoritaires	/

Conclusion	
Proposition adoptée à l'unanimité	

Explication des votes	
/	

## VESANOID 10 mg, capsule molle (trétinoïne)

### Myopéricardite

Numéro CM	6357
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP1-HEMATO
CRPV ou experts en charge	M. Laurent CHOUCHANA Mme Anne DEFAULT

### Avis du CSP

---

Il est proposé d'envoyer un courrier au laboratoire pour lui demander une revue et une analyse des cas dans le prochain PSUR.

Proposition soumise au vote :

Pas d'action supplémentaire.

Votes	
Nombre de votants	8
Avis favorables	8
Avis défavorables	0
Abstention	0

Explication des votes	
Avis majoritaire	Pas de propositions supplémentaires.
Avis minoritaires	/

Conclusion	
Proposition adoptée à l'unanimité	

Explication des votes	
/	

## KEYTRUDA (pembrolizumab ((MAMMIFERE/HAMSTER/CELLULES CHO)))

### Sclérodémie, aggravation de la maladie

Numéro CM	6483
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DP1-ONCO
CRPV ou experts en charge	M. Jean-Luc FAILLIE Mme Haleh BAGHERI

### Avis du CSP

Seul cas retrouvé avec aggravation d'une sclérodémie pré-existante mais requête difficile. Les patients avec ce type d'antécédent étaient exclus des essais cliniques. Difficultés de distinguer, *via* les requêtes dans les bases, les cas d'aggravation de pathologies auto-immunes *versus* les cas survenant *de novo*. Discussion sur l'intérêt de lister toutes les pathologies auto-immunes éventuelles dans un RCP. Effet suivi dans le cadre de l'enquête de pharmacovigilance : une attention particulière sera portée pour distinguer les différentes circonstances de survenue. La question se pose aussi pour le nivolumab.

Dans Vigilyze, on retrouve des cas de sclérodémie avec nivolumab et pembrolizumab. En outre ; il existe une plausibilité pharmacologique. Il s'agit d'un CM avec une réintroduction positive. Il est proposé d'augmenter le niveau de risque.

Proposition soumise au vote :

Majoration du niveau de risque en SRI.  
Pas d'action supplémentaire.

#### Votes

Nombre de votants	8
Avis favorables	8
Avis défavorables	0
Abstention	0

#### Explication des votes

Avis majoritaire	Pas d'action supplémentaire. Majoration du niveau de risque en SRI.
Avis minoritaires	

#### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité
-----------------------------------

#### Explication des votes

--

## TEMOZOLOMIDE MYLAN (témozolomide)

### Pancytopénie

Numéro CM	6570
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DP1-ONCO
CRPV ou experts en charge	Mme Anne DAUTRICHE Mme Marie-Blanche VALNET RABIER

### Avis du CSP

---

La radiothérapie est un facteur de risque associé attendu et identifié pour 2 des 3 cas de ce cluster.

Proposition soumise au vote :

Pas d'action supplémentaire.

Votes	
Nombre de votants	8
Avis favorables	8
Avis défavorables	0
Abstention	0

Explication des votes	
Avis majoritaire	Pas d'action supplémentaire
Avis minoritaires	/

Conclusion
Proposition adoptée à l'unanimité

Explication des votes
/

Références bibliographiques
Maxime Fontanilles et al. "Deleterious impact of a generic temozolomide formulation compared with brand-name product on the kinetic of platelet concentration and survival in newly diagnosed glioblastoma ". SFPC, Fundamental & Clinical Pharmacology, 2020.

## KEYTRUDA (pembrolizumab ((MAMMIFERE/HAMSTER/CELLULES CHO)))

### Gastrite d'origine immunologique

Numéro CM	6584
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP1-ONCO
CRPV ou experts en charge	M. Jean-Luc FAILLIE Mme Haleh BAGHERI

### Avis du CSP

---

Un commentaire pour alerter sur le potentiel signal de gastrite immuno-médiée sous pembrolizumab a été adressé en février 2020.

Prise en compte dans le cadre de la présentation de l'enquête prévue en novembre 2020 pour nivolumab et en janvier 2020 pour pembrolizumab

Proposition soumise au vote :

Pas d'action supplémentaire.

Votes	
Nombre de votants	8
Avis favorables	8
Avis défavorables	0
Abstention	0

Explication des votes	
Avis majoritaire	Pas d'action supplémentaire
Avis minoritaires	/

Conclusion
Proposition adoptée à l'unanimité

Explication des votes
/

## SONOVUE 8 microlitres par ml, poudre et solvant pour dispersion injectable (soufre (hexafluorure de))

### Choc anaphylactique de grade III compliqué de décès

Numéro CM	6507
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP1-ONCO
CRPV ou experts en charge	Mme Anne DAUTRICHE Mme Marie-Blanche VALNET RABIER

### Avis du CSP

---

Effet indésirable attendu ayant déjà fait l'objet d'une communication.  
Pas d'usage non conforme identifié (respect des contre-indications) pour les cas récents rapportés.  
Poursuite de la surveillance avec un bilan à 6 et 12 mois.

Proposition soumise au vote :

Revue de données.

Votes	
Nombre de votants	8
Avis favorables	8
Avis défavorables	0
Abstention	0

Explication des votes	
Avis majoritaire	Revue de données
Avis minoritaires	/

Conclusion
Proposition adoptée à l'unanimité

Explication des votes
/

## IMUREL, CORTANCYL 20 mg, comprimé sécable (azathioprine, prednisone)

### Syndrome d'activation macrophagique

Numéro CM	6601
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP1-STARC
CRPV ou experts en charge	M. Jean-Luc FAILLIE Mme Haleh BAGHERI

### Avis du CSP

---

L'information dans le RCP est complète quant aux rubriques '4.4 Mise en garde' et '4.8 Effet indésirable', avec un renvoi d'une rubrique à l'autre.

Proposition soumise au vote :

Pas d'action supplémentaire.

Votes	
Nombre de votants	8
Avis favorables	8
Avis défavorables	0
Abstention	0

Explication des votes	
Avis majoritaire	Pas d'action supplémentaire
Avis minoritaires	/

Conclusion
Proposition adoptée à l'unanimité

Explication des votes
/

## ROACTEMRA (tocilizumab ((MAMMIFERE/HAMSTER/CELLULES CHO)))

### Lichen plan

Numéro CM	6577
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	DP2-CARDIO
CRPV ou experts en charge	Mme Martine ALT-TEBACHER M. Chouki CHENAF

### Avis du CSP

---

Peu de cas sont retrouvés dans Eudravigilance; en outre, il n'y a pas de cas avec rechallenge positif.

Proposition soumise au vote :

Majoration du niveau de risque du signal en SRM.

#### Votes

Nombre de votants	8
Avis favorables	8
Avis défavorables	0
Abstention	0

#### Explication des votes

Avis majoritaire	Compte tenu de la plausibilité biologique et au vu de la sévérité et de l'étendue du lichen plan pour ce cas, il est proposé une majoration du niveau de risque du signal en SRM.
Avis minoritaires	/

#### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité

#### Explication des votes

/

## CIMZIA 200 mg, solution injectable (certolizumab pégol ((BACTERIE/ESCHERICHIA COLI)))

### Ostéonécrose de la mâchoire

Numéro CM	6595
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DP2-CARDIO
CRPV ou experts en charge	Mme Marion LEPELLEY Mme Marie-Noëlle BEYENS

### Avis du CSP

---

Proposition soumise au vote :

Il est proposé d'effectuer une revue de données dans le cadre d'un commentaire dans le prochain PSUR.

Votes	
Nombre de votants	8
Avis favorables	8
Avis défavorables	0
Abstention	0

Explication des votes	
Avis majoritaire	Il est proposé d'effectuer une revue de données dans le cadre d'un commentaire dans le prochain PSUR.
Avis minoritaires	/

Conclusion	
Proposition adoptée à l'unanimité	

Explication des votes	
/	

**ORENCIA 125 mg, solution injectable en seringue préremplie, METHOTREXATE 10 mg (abatacept ((MAMMIFERE/HAMSTER/CELLULES CHO)),méthotrexate)**

**Leucémie à grand lymphocyte**

<b>Numéro CM</b>	<b>6533</b>
<b>Niveau de risque</b>	<b>SRM</b>
<b>Directions concernées</b>	<b>DP2-CARDIO</b>
<b>CRPV ou experts en charge</b>	<b>Mme Martine ALT-TEBACHER M. Chouki CHENAF</b>

**Avis du CSP**

---

Il existe un PGR européen. En outre, il existe plusieurs registres européens sur les lymphomes, sur les cancers, sur la polyarthrite rhumatoïde.

Proposition soumise au vote :

Il est proposé de majorer le signal en SRI compte tenu de la gravité de l'EI.

<b>Votes</b>	
Nombre de votants	8
Avis favorables	8
Avis défavorables	0
Abstention	0

<b>Explication des votes</b>	
Avis majoritaire	Il est proposé de majorer le signal en SRI compte tenu de la gravité de l'EI.
Avis minoritaires	/

<b>Conclusion</b>	
Proposition adoptée à l'unanimité	
/	

## IRBESARTAN ACCORD 300 mg, comprimé pelliculé (irbésartan)

### Hyponatrémie – possible syndrome de sécrétion inappropriée d’hormone anti-diurétique (SIADH)

Numéro CM	6531
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP2-CARDIO
CRPV ou experts en charge	M. Jean-Luc FAILLIE Mme Haleh BAGHERI

### Avis du CSP

Irbésartan est en procédure centralisée. Le signal d'hyponatrémie a été analysé en 2015 dans le dernier PSUR. Le signal n'a pas été retenu. Le prochain PSUR est prévu pour 2021. Il conviendrait de préparer les éléments pour demander une revue des données au rapporteur : recherche d'une disproportionnalité dans Vigilyze, données des PSUR, recherche dans le Martindale.

Proposition soumise au vote :

Demande de revue de données dans le cadre du prochain PSUR prévu en 2021.

Votes	
Nombre de votants	8
Avis favorables	8
Avis défavorables	0
Abstention	0

Explication des votes	
Avis majoritaire	Demande de revue de données dans le cadre du prochain PSUR prévu en 2021.
Avis minoritaires	/

Conclusion
Proposition adoptée à l'unanimité

Explication des votes
/

## COUMADINE (warfarine sodique)

### Nécrose tubulaire rénale aiguë

Numéro CM	6278
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP2-CARDIO
CRPV ou experts en charge	Mme Martine ALT-TEBACHER M. Chouki CHENAF

### Avis du CSP

Le RCP a été mis à jour en 2019 avec notamment l'ajout de l'EI 'insuffisance rénale aiguë' en rubrique 4.8. La coumadine est en procédure nationale.

L'intérêt de préciser le type d'EI est discuté: une insuffisance rénale aiguë est susceptible de s'aggraver avec un mécanisme de nécrose tubulaire aiguë. La question de l'impact au niveau de la prise en charge, pour le généraliste notamment, est soulevée. L'EI 'insuffisance rénale' sous AVK est peu connu. Il est noté que l'exposition de la population à la coumadine est importante avec plus de 4 millions de boîtes vendues en ville en 2017.

Proposition soumise au vote :

Demande de revue de données au laboratoire dans le cadre d'une *safety review* (en excluant les chocs hypovolémiques) en vue de renforcer l'information produit concernant le risque de nécrose tubulaire aiguë.

Un appel à candidature auprès des CRPV sera réalisé pour l'analyse des données.

Votes	
Nombre de votants	8
Avis favorables	8
Avis défavorables	0
Abstention	0

Explication des votes	
Avis majoritaire	Demande de revue de données au laboratoire dans le cadre d'une <i>safety review</i> (en excluant les chocs hypovolémiques) en vue de renforcer l'information produit concernant le risque de nécrose tubulaire aiguë.
Avis minoritaires	/

Conclusion	
Proposition adoptée à l'unanimité	

Explication des votes	
/	

## ELMIRON (pentosane polysulfate sodique)

### Colite

Numéro CM	6549
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	DP2-ENDO
CRPV ou experts en charge	M. Laurent CHOUCHANA Mme Anne DEFAULT

### Avis du CSP

---

Le PSUR est annuel. Le prochain PSUR est prévu pour août 2020. Le pays rapporteur est le Portugal.

Proposition soumise au vote :

Il est proposé de majorer le niveau de risque en SRM en raison de la gravité du cas.  
Il est proposé de motiver une demande de revue de données des cas d'EI gastro-intestinaux auprès du pays rapporteur lors de l'évaluation du prochain PSUR, en vue de modifier l'information du produit.

#### Votes

Nombre de votants	8
Avis favorables	8
Avis défavorables	0
Abstention	0

#### Explication des votes

Avis majoritaire	Il est proposé de majorer le niveau de risque en SRM en raison de la gravité du cas. Il est proposé de demander une revue de données des cas d'EI gastro-intestinaux en vue de modifier l'information du produit.
Avis minoritaires	/

#### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité

#### Explication des votes

/

**ENANTONE LP 3,75 mg, microsphères et solution pour usage parentéral (S.C. ou I.M.) à libération prolongée en seringue pré-remplie, ENANTONE L.P. 3,75 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (S.C. ou I.M.) à libération prolongée (leuproréline, leuproréline)**

**Malaise, vertige, perte de connaissance, douleur abdominale**

<b>Numéro CM</b>	<b>6600</b>
<b>Niveau de risque</b>	<b>SRF</b>
<b>Directions concernées</b>	<b>DP2-ENDO</b>
<b>CRPV ou experts en charge</b>	<b>Mme Martine ALT-TEBACHER M. Chouki CHENAF</b>

## **Avis du CSP**

Une majoration du niveau de risque est discutée selon les éléments suivants : cas pédiatrique, cluster de cas dont 1 cas concerne une réintroduction positive, gravité de l'EI avec perte de connaissance. Cependant, l'un des cas est peu informatif : régression des symptômes à l'arrêt. L'EI intervient suite à un changement de formulation d'ENANTONE : nouvelle formule, avec les mêmes excipients. Il n'est pas retrouvé de cas similaires.

Proposition soumise au vote :

Il est proposé une majoration du niveau de risque en SRM pour les motifs exposés ci-dessus.

<b>Votes</b>	
Nombre de votants	8
Avis favorables	8
Avis défavorables	0
Abstention	0

<b>Explication des votes</b>	
Avis majoritaire	Il est proposé une majoration du niveau de risque en SRM pour les motifs suivants : cas pédiatriques, cluster de cas dont 1 cas concerne une réintroduction positive, et gravité de l'EI.
Avis minoritaires	/

<b>Conclusion</b>	
Proposition adoptée à l'unanimité	

<b>Explication des votes</b>	
/	

## MINIRINMELT 60 microgrammes, lyophilisat oral (desmopressine (acétate de) trihydraté)

### EMM / Vomissement

Numéro CM	6512
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DP2-ENDO
CRPV ou experts en charge	Mme Sophie GAUTIER M. Antoine PARIENTE

### Avis du CSP

Le MINIRINMELT a été utilisé dans le diabète insipide; il s'agit d'un usage hors AMM. Cette indication est courante chez les enfants pour la desmopressine. Il y a un risque de récurrence de l'erreur. Le risque est important pour l'enfant en cas d'erreur.

Le contexte de l'erreur est rappelé : infirmière remplaçante, non familière de la prise en charge des nourrissons. Il s'agit du seul cas d'EM; aucun cas similaire n'est retrouvé.

Une ATU en suspension buvable est attendue prochainement sur le marché.

Proposition soumise au vote :

Il est proposé de majorer le niveau de risque en SRI.

Votes	
Nombre de votants	8
Avis favorables	8
Avis défavorables	0
Abstention	0

Explication des votes	
Avis majoritaire	Il est proposé de majorer le niveau de risque en SRI.
Avis minoritaires	/

Conclusion	
Proposition adoptée à l'unanimité	

Explication des votes	
/	

## MINIDRIL (lévonorgestrel / éthinylestradiol)

### Augmentation de la pression intracrânienne

Numéro CM	6540
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP2-ENDO
CRPV ou experts en charge	Mme Marion LEPELLEY Mme Marie-Noëlle BEYENS

### Avis du CSP

---

Une demande de revue des cas est discutée.  
Dans les derniers PSUSA, deux signaux d'hypertension intracrânienne ont été clôturés, car non confirmés. Ce risque est toujours surveillé dans les PSURs : une revue des cas est demandée à chaque PSUR, avec une revue de la littérature.

Proposition soumise au vote :

Aucune action supplémentaire n'est demandée.

Votes	
Nombre de votants	8
Avis favorables	8
Avis défavorables	0
Abstention	0

Explication des votes	
Avis majoritaire	Aucune action supplémentaire n'est demandée
Avis minoritaires	/

Conclusion
Proposition adoptée à l'unanimité

Explication des votes
/

## NEFOPAM MYLAN 20 mg/2 ml, solution injectable (chlorhydrate de néfopam)

### Douleur au site d'injection

Numéro CM	6520
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	DP3-DOLORH
CRPV ou experts en charge	M. Jean-Luc FAILLIE Mme Haleh BAGHERI

### Avis du CSP

Les douleurs à l'injection constitue un EI rapporté très fréquemment. Une publication évoque la précaution d'emploi qui consiste à réchauffer la solution avant utilisation pour éviter cet EI. Les trois spécialités disponibles sont : ACUPAN et deux génériques des laboratoires Mylan et Médisol. Une procédure d'harmonisation des RCP est en cours. La question d'adjoindre cette PE au RCP est soulevée.

Proposition soumise au vote :

Dans un premier temps, proposition de contacter les sociétés savantes afin d'évaluer la pertinence de cette précaution d'emploi. Dans un second temps, il pourra être envisagé de solliciter le laboratoire pour savoir s'il préconise déjà des recommandations concernant la prévention de ces EI.

#### Votes

Nombre de votants	8
Avis favorables	8
Avis défavorables	0
Abstention	0

#### Explication des votes

Avis majoritaire	Dans un premier temps, proposition de contacter les sociétés savantes afin d'évaluer la pertinence de cette précaution d'emploi. Dans un second temps, il pourra être envisagé de solliciter le laboratoire pour savoir s'il préconise déjà des recommandations concernant la prévention de ces EI.
Avis minoritaires	/

#### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité
-----------------------------------

#### Explication des votes

/
---

## SCOPODERM TTS 1 mg/72 heures, dispositif transdermique (scopolamine)

### Mydriase unilatérale, céphalée

Numéro CM	6511
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP4-DERMATO/GASTRO
CRPV ou experts en charge	Mme Elisabeth POLARD Mme Nathalie MASSY

### Avis du CSP

Ce risque est peu connu en officine et par les professionnels de santé pour les soins à domicile. Le RCP est suffisamment informatif sur le risque. Les OMEDIT et la HAS ont déjà publié des documents sur ce risque. A titre d'exemple, l'OMEDIT ARS PAYS DE LOIRE a communiqué sur l'administration des médicaments chez les personnes âgées par voie cutanée: le port de gants pour la manipulation des patchs est recommandé.

Proposition soumise au vote :

Il est proposé de réaliser une communication à partir des supports existants de la HAS et des OMEDIT, à transmettre à l'Ordre des infirmiers et à l'Ordre des pharmaciens. En outre, un texte unique pourra être diffusé dans les différents Bulletins des vigilances en région pour rappeler ce risque. Il est également proposé de communiquer auprès de la Société française d'accompagnement et de soins palliatifs (SFAP).

Me Nathalie MASSY du CRPV de Rouen sera l'interlocuteur privilégié pour mener cette action auprès des autres CRPV.

Votes	
Nombre de votants	8
Avis favorables	8
Avis défavorables	0
Abstention	0

Explication des votes	
Avis majoritaire	Il est proposé de réaliser une communication à partir des supports existants de la HAS et des OMEDIT, à transmettre à l'Ordre des infirmiers et à l'Ordre des pharmaciens. En outre, un texte unique pourra être diffusé dans les différents Bulletins des vigilances en région pour rappeler ce risque. Il est également proposé de communiquer auprès de la Société française d'accompagnement et de soins palliatifs (SFAP). Me Nathalie MASSY du CRPV de Rouen sera pilote de cette action.
Avis minoritaires	/



## Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité

## Explication des votes

/

**INFANRIX hexa, poudre et suspension pour suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin diphtérique(D), tétanique(T), coquelucheux (acellulaire, multicomposé)(Ca), de l'hépatite B (ADNr)(HepB), poliomyélitique(inactivé)(P) et de l'Haemophilus influe (polyoside Haemophilus influenzae type b conjugué à l'anatoxine tétanique/anatoxine diphtérique ((BACTERIE/CORYNEBACTERIUM DIPHTERIAE)) / anatoxine tétanique ((BACTERIE/CLOSTRIDIUM TETANI)) / antigène de Bordetella pertussis : pertactine)**

### Coqueluche sur suspicion d'échec vaccinal

<b>Numéro CM</b>	<b>6544</b>
<b>Niveau de risque</b>	<b>SRI</b>
<b>Directions concernées</b>	<b>DP4-VACCINS/AB/AF</b>
<b>CRPV ou experts en charge</b>	<b>Mme Elisabeth POLARD Mme Nathalie MASSY</b>

### Avis du CSP

De nombreux cas d'inefficacité vaccinale ont été déclarés par des pédiatres et des généralistes. Les ARS et Santé Publique France (SPF) sont informées de ce signal.

L'ancien schéma vaccinal et le nouveau schéma sont rappelés :

- Ancien schéma : 3 doses à 1 mois d'intervalle + 1 rappel à 16-18 mois.
- Nouveau schéma vaccinal simplifié, datant de 2013, avec 2 doses à 2 et 4 mois et rappel à 11 mois (1 dose en moins). La remarque est faite que la souche vaccinale n'a pas variée.

Une recherche dans la BNPV montre une augmentation des cas après 2013 dans la tranche d'âge des 3-5 ans, suite à la mise en place du nouveau schéma vaccinal, ce qui soulève la question de l'efficacité de ce nouveau schéma.

A l'origine, la simplification du schéma vaccinal (2 doses + 1 rappel) s'était appuyée sur l'expérience de quatre pays européens (Suède, Danemark, Finlande et Italie).

Ce signal est en cours d'évaluation. Il existe une collaboration entre SPF, l'Institut Pasteur et le Centre National de Référence de la coqueluche. Si ce signal est confirmé, le schéma vaccinal en 2 doses pourrait faire l'objet d'une réévaluation par le Comité technique des vaccinations à la HAS.

Proposition soumise au vote :

Aucune action supplémentaire n'est proposée.

Votes	
Nombre de votants	8
Avis favorables	8
Avis défavorables	0
Abstention	0

Explication des votes	
Avis majoritaire	Aucune action supplémentaire n'est proposée.

Avis minoritaires

/

### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité

### Explication des votes

/

## Abréviations

ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARS :	Agence Régionale de Santé
ASMR :	Amélioration du service médical rendu, évalué par la Haute Autorité de Santé
ATU :	Autorisation temporaire d'utilisation
BNPV :	Base nationale de pharmacovigilance
B/R :	Rapport bénéfice-risque d'un médicament (rapport efficacité versus sécurité du médicament)
CM :	Cas marquant
CNOP :	Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens
CRPV :	Centre Régional de Pharmacovigilance
DMI :	Demande de modification de l'information relative aux données pharmacologiques et cliniques de l'AMM
DP :	Direction produit de l'ANSM
EI :	Effet indésirable
EM :	Erreur médicamenteuse
EMM :	Erreur médicamenteuse marquante
EMA :	European medicines agency
EVDAS :	Détection automatisée du signal dans la base EudraVigilance (EVDAS)
FDA :	Food and Drug Administration
GIS EPI-PHARE:	Groupement d'intérêt scientifique : Groupement d'expertise publique en épidémiologie des produits de santé
HAS	Haute Autorité de Santé
HLGT:	High Level Group Term level of MedDRA
HLT :	High Level Term level of MedDRA
MEdDRA :	Medical Dictionary for Regulatory Activities ou dictionnaire médical des affaires réglementaires.
OMEDIT :	Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique.
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PE :	Précautions d'emploi
PGR :	Plan de gestion de risque
PRAC :	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (à l'EMA)
PSUR :	Periodic safety update report
PSUSA :	Periodic safety update report single assessment
PV :	Pharmacovigilance
PT :	Preferred term of MedDRA



RCP :	Résumé des caractéristiques du produit
SMQ :	Standardized MedDRA Queries
SMR :	Service médical rendu, évalué par la Haute Autorité de Santé
SOC :	System Organ Class
SPF :	Santé Publique France
SRF :	Signal de risque faible
SRM :	Signal de risque moyen
SRI :	Signal de risque important