

Direction : SURVEILLANCE
Pôle : Gestion du signal
Personne en charge : E.PIERRON

COMITE SCIENTIFIQUE PERMANENT

Surveillance et Pharmacovigilance - Formation restreinte SIGNAL

Séance du 1^{er} juillet 2021

Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
1.	Introduction	
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 18 mai 2021	pour adoption
2.	Dossiers thématiques	
2.1	Revue des cas marquants et des erreurs médicamenteuses marquantes	pour discussion

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Membres			
BAGHERI Haleh	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BEYENS Marie-Noëlle	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GAUTIER Sophie	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GUILLEMANT-MASSY Nathalie	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LEPELLEY Marion	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PARIENTE Antoine	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
POLARD-RIOU Elisabeth	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ROBERT Nathalie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ALT-TEBACHER Martine	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
TEINTURIER Nathalie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VALNET- RABIER Marie-Blanche	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ANSM			
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
BENKEBIL Mehdi	Directeur adjoint	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle Gestion du signal			
BIDAULT Irène	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BIENVENU Jean-Baptiste	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MIZES Albane	Apprentie	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIERRON Evelyne	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle Sécurisation			
ALLUE Delphine	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BOIDIN Célestine	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HUA Audrey	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PERRIOT Sylvain	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle 4 Cardiologie, vaisseaux thrombose réanimation, antidotes stomatologie, ophtalmologie			
ARINAL Florent	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BENSAAD Badis-Lakhdar	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GOEBEL Françoise	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PERISSET Charlotte	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 2			
Pôle 3 Dermatologie, déficits enzymatiques, médecine interne, hépatologie, gastro-entérologie			
DUMARCET Nathalie	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HUEBER Stéphanie	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SANCTUSSY Dina	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle 4 Vaccins, anti-infectieux			
LAMBART Léo	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PARENT Isabelle	Cheffe de pôle	<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 listés dans le tableau ci-dessous et invite les membres à quitter la séance au moment de l'examen du dossier en cause.

Lien(s) identifié(s)					
Dossier	Nom Prénom	Type de lien	Niveau de lien	Période	Si lien niveau 2
7915	Jean-Louis DUBOURDIEU	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 : laboratoire Pfizer	2	En cours	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
7826	Evelyne PIERRON	Activités de CONSULTANT, de CONSEIL ou d'expertise pour une entreprise ou société de conseil du secteur des produits de santé Laboratoire Santen	2	≤ 5 ans	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
8007	Charlotte PERISSET	ACTIVITE SALARIEE ou LIBERALE dans une entreprise ou société de conseil du secteur des produits de santé Laboratoire Biogaran	2	≤ 5 ans	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

1.2. Adoption du compte-rendu de la séance du 18 mai 2021

Pas de commentaires. Corrections de fautes de frappe.

Dossiers

2.1 Revue des cas marquants et des erreurs médicamenteuses marquantes

IKERVIS 1 mg/ml, collyre en émulsion (ciclosporine)

Hypertension intracrânienne

Numéro CM	7826
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DMM 1-POLE 4-CARDIO
CRPV ou experts en charge	M. Laurent CHOUCHANA Mme Anne DEFAULT

Avis du CSP

Cas reporté du CSP précédent.

Discussion sur les résultats du dosage pour ce cas et du besoin de confirmer auprès du CRPV qu'il s'agit de la limite inférieure de détection de la méthode utilisée.

Proposition de faire un commentaire dans le prochain PSUR sur ce risque d'hypertension intracrânienne en lien avec un passage systémique de ciclosporine après son administration sous la forme d'un collyre.

Proposition :

Revue de données sur le risque d'hypertension crânienne.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité

RAMIPRIL (ramipril)

interaction avec un dispositif (lipaphérèse) , hypotension, douleur sternale, malaise

Numéro CM	8007
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	DMM 1-POLE 4-CARDIO
CRPV ou experts en charge	Mme Martine ALT-TEBACHER M. Chouki CHENAF

Avis du CSP

Majoration du niveau de risque du fait de la sévérité clinique et de la contre-indication existante d'associer les IEC avec, selon les termes du RCP, les "traitements extracorporels impliquant une mise en contact du sang avec des surfaces chargées négativement tels que la dialyse ou l'hémofiltration utilisant certaines membranes de haute perméabilité (par ex. les membranes en polyacrylonitrile) et l'aphérèse des lipoprotéines de faible densité sur sulfate de dextran, en raison du risque accru de réactions anaphylactoïdes sévères", information figurant en 4.3 et en 4.5.

Prévoir un point d'information pour rappeler cette contre-indication auprès des professionnels de santé concernés et communiquer auprès des patients.

Propositions :

Majoration du niveau de risque de SRF en SRM.

Communication/information auprès des parties prenantes.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité

VYNDAQEL 20 mg, capsule molle (tafamidis méglumine)

Dégradation Insuffisance Rénale chronique

Numéro CM	7915
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DMM 1-POLE 4-CARDIO
CRPV ou experts en charge	Mme Elisabeth POLARD Mme Nathalie MASSY

Avis du CSP

Majoration du niveau de risque du fait des conséquences (nécessité de dialyse).
Pas de signal sur le risque rénal sur les données expertisées dans le cadre de l'évaluation du dossier d'extension d'AMM (France rapporteur).
Revoir les données collectées dans le cadre de la RTU pour identifier un risque rénal.
Point d'attention pour l'évaluation du prochain PSUR de ce risque et sur l'utilisation, voire le mésusage, chez le sujet âgé.

Propositions :

Majoration du niveau de risque de SRM en SRI.
Revue de données pour identifier un risque rénal .

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité

CIMZIA (certolizumab pégol ((BACTERIE/ESCHERICHIA COLI)))

Hémorragie sous arachnoidienne sur vasospasme

Numéro CM	7968
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DMM 2-POLE 3-GASTRO
CRPV ou experts en charge	M. Jean-Luc FAILLIE Mme Haleh BAGHERI

Avis du CSP

Discussion sur les différentes hypothèses diagnostiques de ce cas et du risque d'hémorragie cérébrale : vascularite ou angiopathie amyloïde ou syndrome de vasoconstriction cérébrale. Un ancien cas de vasoconstriction cérébrale a déjà été rapporté dans le cadre des essais cliniques avec le certolizumab pegol (non documenté en l'absence d'information complémentaire dans les PSURs) et 20 cas ont été identifiés dans EudraVigilance avec les termes préférentiels MedDRA "cerebral vasoconstriction" ou "reversible cerebral vasoconstriction syndrome" au 21/06/2021 mais pour l'ensemble des substances de la classe des anti-TNF alpha (certolizumab, golimumab, adalimumab, étanercept et infliximab). A noter les limites liées à l'hétérogénéité du codage des événements indésirables (vasoconstriction cérébrale non systématiquement codée lorsqu'elle est évoquée).

Point d'attention à porter dans les prochains PSURs sous réserve de données robustes en termes d'imputabilité : en commençant par le premier mis à disposition qui sera celui de l'infliximab afin d'évaluer la possibilité d'évoquer un éventuel effet de classe et de mieux préciser le mécanisme de survenue. "Vasospasme" est listé parmi les effets indésirables vasculaires des spécialités à base d'infliximab. La pertinence de l'ajout d'une mise en garde pourrait également être évoquée.

Proposition :

Revue de données par les laboratoires sur le risque de vasoconstriction cérébrale (incluant notamment une stratégie de recherche appropriée pour tendre vers une exhaustivité des cas).

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité

PNEUMOVAX solution injectable en flacon. Vaccin pneumococcique polysidique (Streptococcus pneumoniae sérotype 23F (polyosides de)/Streptococcus pneumoniae sérotype 10A (polyosides de)/Streptococcus pneumoniae sérotype 6B (polyosides de)/Streptococcus pneumoniae sérotype 33F (polyosides de))

EMM/Fièvre/Vomissement/Gliome optique

Numéro CM	7996
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DMM 2-POLE 4-ATBVAC
CRPV ou experts en charge	Mme Anne DAUTRICHE Mme Marie-Blanche VALNET RABIER

Avis du CSP

Pas d'autre cas relatif à cet effet indésirable avec ce vaccin et relatif à cette erreur de délivrance en rapport avec une prescription en dci, conduisant à délivrer chez ce nourrisson de 2 mois du Pneumovax indiqué pour l'enfant de plus de 2 ans au lieu du Prevenar 13 indiqué dès l'âge de 2 mois.

Les erreurs identifiées jusque là étaient des erreurs de schéma vaccinal. Une campagne d'information a été mise en place et un état des lieux est prévu pour en mesurer l'impact. Il pourra être complété avec une recherche des cas d'erreur de prescription ou de délivrance dans un contexte de prescription libellée en dci, en effet non adaptée pour les vaccins.

Point d'attention aussi sur les changement d'appellation du vaccin pneumococcique à 23 valences pour l'enfant de plus de 2 ans qui était avant commercialisé par Sanofi Pasteur sous le nom de Pneumo 23 (avec ainsi précision dans son appellation du nombre de valence) et qui est maintenant commercialisé par MSD sous le nom de PNEUMOVAX : faire une revue des cas d'erreur pour identifier si ce changement d'appellation a été une source d'erreur aussi.

Propositions :

Revue de données des cas d'erreurs médicamenteuses.


Prévoir un retour de l'état des lieux de la campagne d'information.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité

Abréviations

ANSM :	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits 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
CMDh :	Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (à l'EMA).
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
EMA :	European medicines agency
EMM :	erreur médicamenteuse marquante
EVDAS :	Détection automatisée du signal dans la base EudraVigilance (EVDAS)
FDA :	Food and Drug Administration
GIS EPI-PHAR:	Groupement d'intérêt publique 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.
OMS :	Organisation mondiale de la santé
PE :	Précautions d'emploi
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
SRF : Signal de risque faible
SRM : Signal de risque moyen
SRI : Signal de risque important