

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

### COMITE SCIENTIFIQUE PERMANENT

#### Surveillance et Pharmacovigilance Formation restreinte SIGNAL

#### Ordre du jour de la séance du 21 septembre 2021

Points prévus à l'ordre du jour		Pour information/avis/adoption
<b>1.</b>	<b>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 1 <sup>er</sup> juillet 2021	pour adoption
<b>2.</b>	<b>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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BOUQUET Sylvain	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
CHENAF Chouki	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
CHOUCHANA Laurent	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DEFAULT Anne	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>	<input 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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>	<input 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>			
BENKEBIL Mehdi	Directeur adjoint	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle Gestion du signal</b>			
BIDAULT Irène	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BIENVENU Jean-Baptiste	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MAZZIA Thibaud	Stagiaire	<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"/>
POLLINA Monica	Attachée scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle Sécurisation</b>			
SACCAL-DIAB Dahlia	Référente usage non conforme	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PAGE Annabelle	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PERRIOT Sylvain	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TONNAY Véronique	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 1</b>			
<b>Pôle 2 Oncohématologie, hématologie, néphrologie</b>			
GADEYNE Marie	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VERMILLARD Violaine	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle 3 Transfusion, MDS, greffe, thérapie cellulaire et génique, médecine nucléaire</b>			
MATKO Caroline	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>


Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
<b>Pôle 4 Cardiologie, vaisseaux thrombose réanimation, antidotes stomatologie, ophtalmologie</b>			
TIQUET Laure	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 2</b>			
VELLA Philippe	Directeur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle 3 Dermatologie, déficits enzymatiques, médecine interne, hépatologie, gastro-entérologie</b>			
CROMMELYNCK Samuel	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUMARCET Nathalie	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HUEBER Stéphanie	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SARGI Lama	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle 4 Vaccins, anti-infectieux</b>			
BENDAHOU Sarah	Evaluatrice	<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
N°8120	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 : laboratoire Sanofi	2	inférieur ou égal à 2 ans	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
N°8217	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 : laboratoire Pfizer	2	inférieur ou égal à 2 ans	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
N°8223	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 : laboratoire LFB-BIOMEDICAMENTS	2	inférieur ou égal à 2 ans	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
N°8120	BIENVENU Jean-Baptiste	Activité salariée ou libérale dans une entreprise ou société de conseil du secteur des produits de santé : laboratoire Sanofi	2	inférieur ou égal à 5 ans	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
N°8120	POLLINA Monica	Investigateur principal d'essais cliniques, études épidémiologiques	2	inférieur ou égal à 5 ans	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>



		ou expérimentateur principal d'essais ou d'études non cliniques ou précliniques : laboratoire Sandoz			
--	--	--	--	--	--

## 1.2. Adoption du compte-rendu de la séance du 1<sup>er</sup> juillet 2021

**Pas de commentaires.**

## Dossiers

---

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

---

#### DASATINIB ZENTIVA 50 mg, comprimé pelliculé (dasatinib)

#### Diminution d'efficacité - Problème de substitution d'un produit générique par un autre produit générique - Affection aggravée

Numéro CM	8106
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	DMM 1-POLE 2-HEMATO
CRPV ou experts en charge	Mme Sophie GAUTIER M. Antoine PARIENTE

### Avis du CSP

---

Le cas rapporte une différence d'efficacité entre le princeps de dasatinib et le générique Zentiva. Aucun autre cas similaire de problème de substitution du produit impliquant d'autres génériques la spécialité Zentiva n'a été retrouvé dans la BNPV et dans Eudravigilance, mais quelques cas impliquant d'autres génériques notamment les spécialités Sandoz ont été rapportés (en grande majorité des cas français).

Il est proposé de se rapprocher d'experts du groupe de travail oncologie-hématologie pour savoir s'ils ont connaissance de problèmes d'efficacité entre ces spécialités, et également pour savoir si l'évolution du taux de Bcr-Acl est considéré comme un marqueur de la maladie à évaluer au cours du traitement.

Proposition :

Demande d'expertise auprès de membres du groupe de travail oncologie-hématologie au sujet des problèmes d'efficacité entre les spécialités et la question des Bcr-Abl.

#### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

## CLAIRYG (immunoglobuline humaine normale (plasmatique))

### Syndrome de Tako-Tsubo

Numéro CM	8223
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DMM 1-POLE 3-STARC
CRPV ou experts en charge	Mme Elisabeth POLARD Mme Nathalie MASSY

### Avis du CSP

---

Absence du représentant en charge du dossier. Décision de report du cas à une prochaine séance du CSP Signal pour présentation des données des PSURs de toutes les immunoglobulines IV (car présentent un profil similaire) sur le risque de syndrome de Tako-Tsubo.

Proposition :

Report du cas à un prochain CSP.

**TAHOR 80 mg, comprimé pelliculé, BRILIQUE 90 mg, comprimé orodispersible  
(atorvastatine calcique trihydratée, ticagrélol)**

**Rhabdomyolyse - Insuffisance rénale aiguë - Hépatite aiguë. Interaction ?**

<b>Numéro CM</b>	<b>8217</b>
<b>Niveau de risque</b>	<b>SRI</b>
<b>Directions concernées</b>	<b>DMM 1-POLE 4-CARDIO</b>
<b>CRPV ou experts en charge</b>	<b>Mme Marion LEPELLEY Mme Marie-Noëlle BEYENS</b>

**Avis du CSP**

---

Demande de majoration du niveau de risque de SRM en SRI.

Un commentaire dans le dernier PSUSA ticagrélol (finalisé début septembre 2021) a été fait sur l'interaction médicamenteuse avec l'atorvastatine : le rapporteur a demandé une revue de données pour le prochain PSUSA prévu dans 3 ans.

Il est prévu de solliciter les évaluateurs en charge des IAM (interactions).

Proposition :

Majoration du niveau de risque en SRI.

**Conclusion**

Proposition adoptée à l'unanimité.



## FINASTERIDE MYLAN 1 mg, comprimé pelliculé (finastéride)

**Anxiété - Perte de mémoire - Tendances suicidaires - Insomnie - Dépression - Tremblements**

Numéro CM	8194
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DMM 2-POLE 3-GASTRO
CRPV ou experts en charge	Mme Anne DAUTRICHE Mme Marie-Blanche VALNET RABIER

### Avis du CSP

L'utilisation de finastéride 1 mg dans le traitement des stades peu évolués de l'alopecie androgénique chez les hommes âgés de 18 à 41 ans (environ 30 000 hommes exposés par an) fait l'objet d'une surveillance renforcée depuis plusieurs années, et l'Agence a plusieurs fois communiqué sur la surveillance des effets indésirables (dont les effets psychiatriques et les troubles sexuels). Le rapport bénéfice/risque dans cette indication est considéré comme favorable (dernière évaluation du PRAC de 2020).

Les actions en cours concernent :

- la finalisation d'un outil d'aide à la déclaration des effets indésirables par les patients (en collaboration avec le CRPV de Limoges et l'AVFIN), dans le but de favoriser et faciliter la notification et de récolter le plus d'information possible pour chaque cas (et ainsi mieux documenter la discussion au niveau européen) ;
- la surveillance renforcée au sein de l'ANSM : revue tous les 6 mois des nouvelles données BNPV, en parallèle du suivi des PSURs ;
- des travaux en cours sur une communication vers les professionnels de santé comportant :
  - un rappel sur le « bon usage » du finastéride dans la prise en charge de l'alopecie androgénique ;
  - un rappel sur les effets indésirables.

Discussions également sur les moyens optimaux pour surveiller ces risques pour ce médicament non remboursé et la possibilité de communiquer auprès des patients directement : insérer une carte patient dans la boîte et/ou apposer un QR code seraient à envisager.

Proposition :

Poursuivre la réalisation des documents éducationnels et de la communication auprès des parties prenantes.

### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

## TRIMEBUTINE (maléate de trimébutine)

### Arrêt cardiaque

<b>Numéro CM</b>	<b>8084</b>
<b>Niveau de risque</b>	<b>SRI</b>
<b>Directions concernées</b>	<b>DMM 2-POLE 3-GASTRO</b>
<b>CRPV ou experts en charge</b>	<b>Mme Sophie GAUTIER M. Antoine PARIENTE</b>

### Avis du CSP

---

La SFAR et la SNGE n'ont pas émis de recommandations pour traiter l'iléus en post-opératoire avec la trimébutine. Les laboratoires sollicités (Mylan (Médisol) et Pfizer) ont rapporté quelques cas de mésusage, mais rien de concluant. Pour mémoire, le libellé dans le traitement de l'iléus post-opératoire a été supprimé en 2017.

Il semble s'agir d'un cas isolé. Il est tout de même proposé de solliciter le réseau des CRPV pour recueillir plus d'information sur cette pratique et le cas échéant sur les protocoles et doses employées.

Proposition :

Solliciter le réseau des CRPV pour savoir s'il s'agit d'une pratique plus généralisée.

### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

## RIFAMPICINE (rifampicine)

### Colite éosinophilique

<b>Numéro CM</b>	<b>8120</b>
<b>Niveau de risque</b>	<b>SRM</b>
<b>Directions concernées</b>	<b>DMM 2-POLE 4-ATBVAC</b>
<b>CRPV ou experts en charge</b>	<b>Mme Sophie GAUTIER M. Antoine PARIENTE</b>

### Avis du CSP

---

Discussion sur les particularités d'une colite à éosinophiles. Ce cas est isolé mais évocateur du fait d'un rechallenge positif.

Définir les syndromes hyperéosinophiliques (SHE) pour mieux cerner la requête à effectuer. Proposition de solliciter le Centre national de référence des syndromes hyperéosinophiliques (CEREO).

Proposition :

Demande d'expertise auprès du Centre National de Référence des syndromes hyperéosinophiliques afin d'affiner ensuite la recherche de mots clés pour identifier les cas (non codés précisément colite à éosinophiles).

Revue de données sur les cas de colite permettant d'identifier les cas de colite à éosinophiles (laboratoires, BNPV), voire de toutes les atteintes éosinophiliques.

Envisager la publication du cas.

### 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