

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 5 octobre 2021

| Points prévus à l'ordre du jour |   | Pour<br>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 21 septembre 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<br>(modérateur, membre, évaluateur, ...) | Présent                             | Absent<br>/excusé                   |
|------------------------------|---|-------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Membres</b>               |   |                                     |                                     |
| BAGHERI Haleh                | Membre  | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" 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 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 checked="" type="checkbox"/> | <input 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 type="checkbox"/>            | <input checked="" 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 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**

| <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"/>            |
| MOLONEY Linda  | Evaluatrice                                    | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| PIERRON Evelyne  | Cheffe de pôle                                 | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| POLLINA Monica   | Evaluatrice                                    | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| <b>Pôle Sécurisation</b>   |  |                                     |                                     |
| BOIDIN Célestine   | Evaluatrice                                    | <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 1 Oncologie solide</b>   |  |                                     |                                     |
| BRETON Emilie  | Evaluatrice                                    | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| BRUNEL Liora   | Cheffe de pôle                                 | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| <b>Pôle 2 Oncohématologie, hématologie, néphrologie</b>  |  |                                     |                                     |
| GADEYNE Marie  | Cheffe de pôle                                 | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| PACAUD Chloé   | Evaluatrice                                    | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| <b>Pôle 4 Cardiologie, vaisseaux thrombose réanimation, antidotes stomatologie, ophtalmologie</b>    |  |                                     |                                     |
| BENSAAD Badis-Lakhdar  | Chef de pôle                                   | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| GOEBEL Françoise   | Evaluatrice                                    | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| <b>Pôle 5 Endocrinologie, gynéco-obstétrique, urologie, allergologie, pneumologie, ORL</b>           |  |                                     |                                     |
| DAYANI Pauline   | Evaluatrice                                    | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| TARDIEU Marie  | Cheffe de pôle                                 | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| <b>Pôle 3 Dermatologie, déficits enzymatiques, médecine interne, hépatologie, gastro-entérologie</b> |  |                                     |                                     |
| HUEBER Stéphanie   | Evaluatrice (IAM)                              | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| <b>DIRECTION DES METIERS SCIENTIFIQUES</b>   |  |                                     |                                     |
| <b>Pôle Non-clinique, pharmacocinétique clinique et interactions médicamenteuses</b>                 |  |                                     |                                     |
| LOUIN Gaëlle   | Cheffe de pôle                                 | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| LE An  | Conseiller scientifique plantes et homéopathie | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" 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 listées 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   |
| 8275                 | 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 BAYER | 2              | Inférieur ou égal à 2 ans | Sorti <input checked="" type="checkbox"/><br>Absent <input type="checkbox"/><br>Présent <input type="checkbox"/> |

### 1.2. Adoption du compte-rendu de la séance du 21 septembre 2021

Demande de précision sur les modalités de communication sur la déclaration des effets indésirables de finastéride.

## Dossiers

---

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

---

#### ISCADOR, COUMADINE (Gui de sapin recens (*viscum album*), warfarine sodique)

#### Méléna, anémie, INR augmenté

|                           |  |
|---------------------------|--|
| Numéro CM                 | 8388                                     |
| Niveau de risque          | SRI                                      |
| Directions concernées     | DMM 1-POLE 1-ONCO                        |
| CRPV ou experts en charge | M. Laurent CHOUCHANA<br>Mme Anne DEFAULT |

### Avis du CSP

---

Modification du niveau de risque en raison de la gravité du cas, de la récurrence des questions d'interaction médicamenteuse avec des produits à base de plantes et de la perception de l'augmentation du recours à des médecines parallèles ou plantes/compléments alimentaires ces dernières années dans toutes les aires thérapeutiques. Une réunion en interne est prévue pour préciser la gestion des effets indésirables survenant de façon plus large avec les produits dit « frontières » et pouvant être qualifiés secondairement de médicament par présentation ou par fonction.

ISKADOR est un produit à base de gui n'ayant pas le statut de médicament (donc ne répondant pas à la Directive 2001/83/CE amendée). Il ne s'agit pas non plus d'un enregistrement clinique traditionnelle (art 16a) selon la Directive 2004/24/CE amendée 2001/83/CE relative au médicament traditionnel à base de plantes (Art L5121-14-1 du 26 avril 2007, R5121-107-3 du 4 mars 2008 du CSP). Le patient a acheté ce produit sur internet. Il est présenté par le fabricant comme une thérapie anthroposophique.

Il existe déjà une information sur le site de l'INCa relative aux médecines complémentaires, appelées aussi « médecines douces », « parallèles » ou « alternatives ».

Proposition :

Modification de niveau de risque de SRM en SRI.

Communication pour sensibiliser les patients et les professionnels de santé sur le risque d'associer certains médicaments avec des compléments alimentaires à base de plantes en se rapprochant des institutions concernées (par exemple : ANSES, INCA).

### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

## BLENREP (bélantamab mafodotine ((MAMMIFERE/HAMSTER/CELLULES CHO)))

### Accident vasculaire cérébral ischémique - Thrombose veineuse profonde

|                           |  |
|---------------------------|--|
| Numéro CM                 | 8243                                       |
| Niveau de risque          | SRM  |
| Directions concernées     | DMM 1-POLE 2-HEMATO                        |
| CRPV ou experts en charge | Mme Elisabeth POLARD<br>Mme Nathalie MASSY |

### Avis du CSP

---

Discussion sur la demande de majoration du niveau de risque. Ce cas grave, confondu avec les antécédents de la patiente, reste isolé dans les bases et dans la littérature. Contexte de l'existence de médicaments ayant des effets thrombogènes indiqués dans le myélome multiple. Ainsi, une attention particulière sera nécessaire sur ce type d'effets dans le prochain PSUR de cette spécialité récemment mise sur le marché.

Proposition :

Maintien du niveau de risque en SRM.  
Point d'attention dans le prochain PSUR.

### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

## METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (5 g/50 mL), solution injectable (méthotrexate)

### Surdosage - Concentration médicamenteuse augmentée - Insuffisance rénale aiguë

|                           |  |
|---------------------------|--|
| Numéro CM                 | 8229                                     |
| Niveau de risque          | SRI                                      |
| Directions concernées     | DMM 1-POLE 2-HEMATO                      |
| CRPV ou experts en charge | M. Laurent CHOUCHANA<br>Mme Anne DEFAULT |

### Avis du CSP

---

Discussion sur la difficulté d'objectiver certains facteurs de risque comme un défaut d'hydratation ou d'alcalinisation des urines lors de l'évaluation de ces cas de retard d'élimination aboutissant à un surdosage.

Présentation de l'état d'avancement des différentes mesures en cours avec en particulier la publication d'un point d'information, à destination des professionnels de santé qui reprend les grandes lignes des mesures de prévention de néphrotoxicité, retard à l'élimination, et de leur prise en charge en lien avec l'utilisation du MTX-HD. Les conditions d'accès au VORAXAZE® via une autorisation d'accès compassionnel (AAC) ont été actualisées.

Ces mesures sont en cours de partage et de discussion avec les autres institutions concernées en terme de recommandations (INCa, HAS), avec notamment un projet de groupe de travail avec l'INCa. En ce qui concerne l'antidote, le VORAXAZE®, une AMM est en cours de discussion au CHMP.

Proposition :

Pas de mesures supplémentaires.

Une communication intermédiaire sur l'état d'avancement de ces mesures est souhaitée.

### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

**VISANNE 2 mg, comprimé,OVITRELLE,MENOPUR (diénogest,choriogonadotropine alfa ((MAMMIFERE/HAMSTER/CELLULES CHO)),ménotropine ((MAMMIFERE/HUMAIN/URINE DE FEMME MÉNOPAUSÉE)))**

### Méningiome - Épilepsie - Aggravation de la maladie

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| <b>Numéro CM</b>                 | <b>8275</b>  |
| <b>Niveau de risque</b>          | <b>SRI</b>   |
| <b>Directions concernées</b>     | <b>DMM 1-POLE 5-ENDO</b>                               |
| <b>CRPV ou experts en charge</b> | <b>Mme Marion LEPELLEY<br/>Mme Marie-Noëlle BEYENS</b> |

### Avis du CSP

Discussion sur les arguments en faveur d'une croissance d'un méningiome pré-existant plutôt que la survenue *ex nihilo* d'un méningiome, en particulier du fait de la durée des traitements. Dans le cadre de la surveillance de routine des cas de tumeurs cérébrales associées à la prise d'un médicament ayant une activité hormonale, la vigilance est accrue sur le dienogest et ses génériques. Les PSUSA pour les gonadotrophines sont prévus dans plusieurs années (2023-2025). Récemment le PSUSA pour la nafaréline a retrouvé un cas de méningiome (cas marquant). Les PSUSA pour les analogues de GnRH (leuproréline et triptoréline) sont prévus pour 2022 et des commentaires sont prévus concernant les méningiomes.. Il est proposé de refaire circuler auprès des CRPV le questionnaire de recueil d'information sur les cas de méningiome (élaboré en 2019 pour l'enquête acétate de cyprotérone) pour mieux documenter les cas de méningiome.

Proposition :

Renvoi du questionnaire de recueil d'information auprès des CRPV pour documenter les cas. Surveillance de PV classique avec commentaires dans les PSUSA à venir de la leuproréline et la triptoréline si nécessaire (cas de méningiome).  
Pas d'action supplémentaire.

### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

## COLCHICINE (colchicine)

### Pancréatite aiguë - Erreur de dose administrée - Diarrhée

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| <b>Numéro CM</b>                 | <b>8258</b>  |
| <b>Niveau de risque</b>          | <b>SRM</b>   |
| <b>Directions concernées</b>     | <b>DMM 2-POLE 2-DOLOR</b>                              |
| <b>CRPV ou experts en charge</b> | <b>Mme Marion LEPELLEY<br/>Mme Marie-Noëlle BEYENS</b> |

### Avis du CSP

---

Report au CSP de novembre 2021 pour des raisons d'indisponibilité de la DMM concernée.

## 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