

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 information/avis/adoption
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 21 septembre 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 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

DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
BENKEBIL Mehdi	Directeur adjoint	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle Gestion du signal			
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"/>
Pôle Sécurisation			
BOIDIN Célestine	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TONNAY Véronique	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 1			
Pôle 1 Oncologie solide			
BRETON Emilie	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BRUNEL Liora	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle 2 Oncohématologie, hématologie, néphrologie			
GADEYNE Marie	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PACAUD Chloé	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle 4 Cardiologie, vaisseaux thrombose réanimation, antidotes stomatologie, ophtalmologie			
BENSAAD Badis-Lakhdar	Chef de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GOEBEL Françoise	Evaluatrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Pôle 5 Endocrinologie, gynéco-obstétrique, urologie, allergologie, pneumologie, ORL			
DAYANI Pauline	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TARDIEU Marie	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Pôle 3 Dermatologie, déficits enzymatiques, médecine interne, hépatologie, gastro-entérologie			
HUEBER Stéphanie	Evaluatrice (IAM)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION DES METIERS SCIENTIFIQUES			
Pôle Non-clinique, pharmacocinétique clinique et interactions médicamenteuses			
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"/> Absent <input type="checkbox"/> 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 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 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 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

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

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


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

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