

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 2 novembre 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
1.3 Adoption du compte-rendu de la séance du 5 octobre 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 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 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 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"/>

ANSM			
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
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	Attachée scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle Sécurisation			
BOIDIN Célestine	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PERRIOT Sylvain	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SAICHI Yasmine	Interne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TONNAY Véronique	Evaluatrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>
MAHUNGU Janine	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle 3 Transfusion, MDS, greffe, thérapie cellulaire et génique, médecine nucléaire			
MATKO Caroline	Chef de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
FRANCO Sara	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"/>
TIQUET Laure	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 2			
Pôle 2 Antalgie, Anesthésie, médicaments des addictions, rhumatologie			
ABOU-TAAM Malak	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ARIBAUD Alice	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIAZ Laurine	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle 3 Dermatologie, déficits enzymatiques, médecine interne, hépatologie, gastro-entérologie			
HUEBER Stéphanie	Evaluatrice (PV et par interim IAM)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle 4 Vaccins, anti-infectieux			
BARIL Laurence	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
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	2	Inférieur ou égal à 2 ans	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
N°8391	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"/>
N°8413	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 Roche	2	Inférieur ou égal à 2 ans	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
N°8413	POLLINA Monica	Participation à des essais et études pour des organismes publics ou privés	2	inférieur ou égal à 5 ans	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

		entrant dans le champ de compétence : laboratoire Roche			
--	--	---	--	--	--

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

Pas de commentaires.

1.3. Adoption du compte-rendu de la séance du 5 octobre 2021

Pas de commentaires.

Dossiers

2.1 Revue des cas marquants et des erreurs médicamenteuses marquantes

XARELTO,ERLEADA (rivaroxaban,apalutamide)

Accident ischémique transitoire

Numéro CM	8391
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DMM 1-POLE 1-ONCO
CRPV ou experts en charge	M. Jean-Luc FAILLIE Mme Haleh BAGHERI

Avis du CSP

Accident ischémique transitoire rapporté chez un patient avec plusieurs facteurs de risques (âge, multiples antécédents cardiovasculaires, adénocarcinome de la prostate) mais pour lequel une interaction médicamenteuse est envisageable entre Xarelto® (rivaroxaban) et Erleada® (apalutamide). En effet, il est indiqué dans le RCP d'Erleada® que l'apalutamide est un inducteur puissant du CYP3A4 et dont le rivaroxaban est un substrat. Par conséquent, une potentielle inefficacité du Xarelto® due à cet effet inducteur ne peut être écarté.

La France est rapporteur pour le prochain PSUSA apalutamide (avril 2022) : une revue des cas d'AIT/AVC est proposée pour savoir si la co-administration de l'apalutamide avec le rivaroxaban, ou avec un autre NACO métabolisé, aurait pu favoriser la survenue de cet événement en lien donc avec une perte d'efficacité. Il est également proposé d'élargir cette revue à d'autres médicaments, substrats du CYP3A4, du CYP2C19, des UGTs ou de la P-gp et dont l'efficacité aurait pu être diminuée par l'apalutamide.

A noter qu'une revue des cas d'accidents cardiovasculaires chez les patients traités par ces nouveaux anticancéreux (dont apalutamide) dans le cancer de la prostate a été réalisée par le CRPV de Rennes et ayant fait l'objet de différentes publications : ce travail est à transmettre à la DMM.

Un travail sur les IAM et les données du SNDS avait été initié avec le CRPV de Toulouse : des couples d'interactions ont été suggérés et devaient être étudiés afin de voir si des effets étaient rapportés. Il est proposé de regarder si des informations sont disponibles par cette revue.

Proposition :

Revue de données relatives aux accidents ischémiques avec un focus sur les cas pouvant faire suspecter une interaction avec le rivaroxaban ou autre NACO métabolisé dans le prochain PSUSA pour l'apalutamide (avril 2022).

Récupérer les informations du SNDS sur les couples d'interactions.

Cas à transmettre à la formation restreinte « Interactions médicamenteuses » du CSP « Sécurisation de l'utilisation des médicaments ».

Solliciter une expertise externe.

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

Les immunoglobulines IV (IgIV) partagent les mêmes caractéristiques. La question se pose de savoir si elles présentent les mêmes risques cardiologiques.

Suite à un précédent cas marquant de Tako-Tsubo avec Clairyg® en 2019, tous les PSURs des IgIV ont été vérifiés : il y avait 3 cas déclarés en cumulé pour Clairig® (pas de cas supplémentaires depuis le dernier PSUR). 3 cas en cumulé avec les autres IgIV mais aucun autre cas pendant la période.

Une disproportionnalité des cas a été identifiée dans Vigilyse : la décision est prise de discuter de ce sujet dans le prochain PSUR, prévu pour décembre 2025, permettant ainsi de récupérer des cas davantage documentés.

Sollicitation en parallèle d'une expertise pour un avis sur les effets indésirables cardiologiques constatés chez les patients traités par Ig pour neuropathies complétée d'un avis cardiologique du risque de Tako-Tsubo dans ces contextes pathologiques.

Proposition :

Revue de données dans le prochain PSUR.
Sollicitation d'une expertise cardiologique et neurologique.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

NEOSYNEPHRINE,MYDRIATICUM,AVASTIN (chlorhydrate de phényléphrine,tropicamide,bévacizumab ((MAMMIFERE/HAMSTER/CELLULES CHO)))

Entérocolite nécrosante - Aggravation de la maladie

Numéro CM	8413
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DMM 1-POLE 4-CARDIO
CRPV ou experts en charge	Mme Elisabeth POLARD Mme Nathalie MASSY

Avis du CSP

Il s'agit d'une problématique connue avec les collyres mydriatiques, avec une attention particulière sur le nombre de gouttes délivrées et le délai entre chacune des instillations (absence de recommandations nationales actuellement). Il serait intéressant de revenir vers l'hôpital qui a déclaré le cas pour mieux connaître la chronologie et la posologie administrée, pour savoir si l'effet indésirable est survenu dans un contexte de surdosage et de non respect des délais ou non.

Des échanges sont prévus prochainement avec la SFO et les laboratoires (suite à un cas marquant) sur la mise à disposition de protocoles de bon usage, pour éviter les cas de surdosage, notamment lors de l'utilisation dans la population pédiatrique.

Les résultats de l'enquête portant sur le passage systémique lors de l'administration des spécialités Néosynéphrine Faure® (collyre à base de phényléphrine) sont attendus pour la formation restreinte « Expertise » du CSP surveillance et pharmacovigilance de janvier 2022.

Proposition :

En fonction des résultats des investigations, une communication et/ou des recommandations spécifiques relatives à l'administration de ces collyres dans la population pédiatrique seraient envisagées.

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

18 cas ont été rapportés dans EudraVigilance, mais ils comportaient d'autres facteurs confondants (contexte post-opératoires, autres médicaments concomitants, etc.).

Un point d'information est prévu pour mettre à disposition une nouvelle forme, et est également prévue une modification du RCP pour adapter le schéma posologique aux recommandations de l'EULAR et la société française de rhumatologie.

Dans la rubrique 4.9 du RCP, il est mentionné le risque de « douleurs abdominales diffuses et de « défaillance multiviscérale » en cas de surdosage, mais il n'est pas spécifiquement fait mention du risque de pancréatite.

Dans ce contexte, avant d'envisager un ajout dans le RCP, une revue des cas de pancréatite pourrait être demandée au laboratoire lors de la modification du schéma posologique.

Proposition :

Solliciter le laboratoire pour une revue de données de pancréatites, en particulier dans un contexte de surdosage.

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