

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

COMITE SCIENTIFIQUE PERMANENT

Surveillance et Pharmacovigilance Formation restreinte SIGNAL Séance du 30 Novembre 2021

Ordre du jour

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 2 novembre 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			
ALT-TEBACHER Martine	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BEYENS Marie-Noëlle	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BOUQUET Sylvain	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
CHOUCHANA Laurent	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 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"/>
TEINTURIER Nathalie	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"/>
MAZZIA Thibaud	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MOLONEY Linda	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIERRON Evelyne	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
POLLINA Monica	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle Sécurisation			
BOIDIN Célestine	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FERARD Claire	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PAGE Annabelle	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SACCAL-DIAB Dahlia	Référente usage non conforme	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TONNAY Véronique	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 1			
Pôle 1 Oncologie solide			
BRETON Emilie	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BRUNEL Liora	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MAHUNGU Janine	Évaluatrice	<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	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VERMILLARD Violaine	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle 4 Cardiologie, vaisseaux thrombose réanimation, antidotes stomatologie, ophtalmologie			
GOEBEL Françoise	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BENSAAD Badis Lakhdar	Chef de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 2			
Pôle 1 Neurologie, psychiatrie			
DEGUINES Catherine	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LOUKIL Mariem	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle 2 Antalgie, Anesthésie, médicaments des addictions, rhumatologie			
ABOU-TAAM Malak	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DIAZ Laurine	Stagiaire (Interne)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HABIB-HANAWY Dina	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
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			
BARIL Laurence	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BENDAHOU Sarah	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VELLA Philippe	Directeur	<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
8481	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"/>
8481	POLLINA Monica	Participation à des essais et études pour des organismes publics ou privés entrant dans le champ de compétence. Laboratoire ROCHE	2	Inférieur ou égal à 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 2 novembre 2021.

Cas 8413 : Vérifier le CRPV prévu pour participer aux futurs échanges avec la SFO et les laboratoires.

Pas de corrections proposées ou autres commentaires.

Dossiers

LYNPARZA 100 mg, comprimé pelliculé (olaparib)

Vascularite cutanée SAI

Numéro CM	8493
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	DMM 1-POLE 1-ONCO
CRPV ou experts en charge	Mme Martine ALT-TEBACHER M. Chouki CHENAF

Avis du CSP

Proposition de majoration du niveau de risque du fait de la plausibilité (rechallenge positif).
La requête dans EudraVigilance a identifié 11 cas de vascularite dont un autre cas allemand avec rechallenge positif.
Un commentaire est prévu dans le prochain PSUR en février 2022 avec demande de revue cumulative.

Proposition :

Majoration du niveau de risque de SRF en SRM.

Commentaires dans le prochain PSUR en février 2022 avec une demande de revue cumulative de cas de vascularite lymphocytaire.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité

ERLEADA (apalutamide)

Hépatite

Numéro CM	8471
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DMM 1-POLE 1-ONCO
CRPV ou experts en charge	Mme Martine ALT-TEBACHER M. Chouki CHENAF

Avis du CSP

Même si jusque là un seul cas a été identifié, proposition de majoration du niveau de risque du fait de la plausibilité (réintroduction positive, atteinte hépatique probablement mixte) et de par le caractère attendu de la toxicité hépatique connue avec le flutamide et les autres inhibiteurs sélectifs des récepteurs aux androgènes (autres médicaments de la même famille : nilutamide et bicalutamide). A noter que l'EPAR mentionne une hypertrophie hépatocellulaire chez l'animal (rat).

Avec ces arguments, il est proposé de discuter la nécessité de mentionner l'hépatotoxicité comme risque potentiel dans le PGR avec une demande de revue systématique des effets indésirables hépatiques.

Proposition :

Majoration du niveau de risque de SRM en SRI.

Revue de données dans le cadre d'un commentaires dans le prochain PSUR (semestriel : janvier 2022).

Demande des données de toxicité animale en administration unique et répétée.

Demande d'une revue des cas d'hépatotoxicité avec un focus sur les hépatites sous apalutamide. En fonction des données fournies, discuter la nécessité de mentionner les atteintes hépatiques comme risques potentiels dans le PGR.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité

ZAVEDOS 10 mg/10 ml, solution pour perfusion (chlorhydrate d'idarubicine), VESANOID 10 mg, capsule molle (trétinoïne), TRISENOX 1 mg/mL, solution à diluer pour perfusion (trioxyde d'arsenic)

Bloc auriculoventriculaire - Coagulation intravasculaire disséminée - Arrêt cardio-respiratoire

Numéro CM	8392
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DMM 1-POLE 2-HEMATO
CRPV ou experts en charge	M. Jean-Luc FAILLIE Mme Haleh BAGHERI

Avis du CSP

Des effets indésirables cardiaques sont attendus avec ces médicaments. La discussion porte surtout sur l'utilisation hors AMM du Trisenox chez l'enfant. Cette utilisation pédiatrique est suivie dans les PSURs.

Ainsi entre 2017 et 2020, 29 cas d'utilisation en pédiatrie ont été identifiés dont un cas chez un enfant de moins de 4 ans. Pas de cas fatal et les effets correspondent aux effets listés dans le RCP. Des essais cliniques sont (ont été) menés dans la leucémie aiguë pro-myélocytaire chez l'enfant.

Proposition :

Solliciter une expertise auprès du CSP Oncologie et Hématologie pour avoir une approche "terrain" de la place du Trisenox du fait de son usage hors AMM dans la population pédiatrique, que ce soit chez les enfants de moins de 4 ans ou de plus de 4 ans.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité

CARBAMAZEPINE, AMIODARONE (carbamazépine, chlorhydrate d'amiodarone)

Surdosage plasmatique en Carbamazépine, Interaction pharmacocinétique - Chute - Concentration de médicament anticonvulsivant augmentée - Interaction médicament-médicament pharmacocinétique

Numéro CM	8487
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DMM 2-POLE 1 / DMM1 POLE 4
CRPV ou experts en charge	Mme Elisabeth POLARD Mme Nathalie MASSY

Avis du CSP

Besoin d'une discussion collégiale de ce cas évoquant une interaction médicamenteuse entre la carbamazépine et l'amiodarone. Des interactions en lien avec l'action inhibitrice de l'amiodarone sur le cytochrome 3A4 sont notées dans le Thésaurus.

A noter l'absence d'autres cas alors qu'il s'agit de médicaments anciens et a priori souvent associés.

Un commentaire est prévu dans le prochain PSUR amiodarone (prévu en 2024) avec l'appui d'un avis d'expert membre du groupe de travail interactions médicamenteuses déjà sollicité.

Proposition :

Revue de données dans le cadre d'un commentaire dans un prochain PSUSA (amiodarone).

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité

SKENAN L.P. 30 mg, microgranules à libération prolongée en gélule (sulfate de morphine)

Pancréatite aiguë

Numéro CM	8362
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DMM 2-POLE 2-DOLOR
CRPV ou experts en charge	Mme Martine ALT-TEBACHER M. Chouki CHENAF

Avis du CSP

A partir de ce cas, constat d'une hétérogénéité des informations disponibles dans les RCP des médicaments opiacés quant à leur propriété pharmacologique spasmodique sur les voies biliaires (sphincter d'Oddi) et au risque potentiel associé de pancréatite. La question d'homogénéiser à partir, par exemple, du libellé présent dans les RCP de certains médicaments à base de codéine a été proposée.

Une requête sur les cas de pancréatite avec les médicaments "opioïdes" (code ATC NO2A) faite dans la base Vigibase a été présentée ainsi qu'un article récent sur une revue des cas de pancréatite et sur leur plausibilité pharmacodynamique.

Il est prévu un commentaire dans tous les PSUSA de toute la classe des opiacés pour mentionner le risque de pancréatite au fur et à mesure de leur mise à disposition (sufentanil et hydromorphone sont les premiers disponibles en 2022).

Proposition :

Pas de proposition supplémentaire faite à celle du plan d'action de l'ANSM.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité

ROACTEMRA (tocilizumab ((MAMMIFERE/HAMSTER/CELLULES CHO)))

Kératite ulcérationnelle

Numéro CM	8481
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	DMM 2-POLE 3-GASTRO
CRPV ou experts en charge	Mme Martine ALT-TEBACHER M. Chouki CHENAF

Avis du CSP

Proposition de majoration du niveau de risque du fait de la gravité (car atteinte de la cornée) et de la plausibilité (rechallenge positif). Seul l'effet indésirable « conjonctivite » est listé parmi les affections oculaires dans les RCP / Notices des spécialités ROACTEMRA. Un commentaire en vue d'une revue cumulative des cas de kératite ulcérationnelle sous tocilizumab est prévu dans le cadre de l'évaluation du prochain PSUSA, ce d'autant qu'il avait été précédemment mentionné dans un précédent PSUSA (période du 11/10/2015 au 10/04/2016 un signal numérique de disproportionnalité pour cet effet à partir des données de la base de pharmacovigilance du laboratoire. De plus, le laboratoire s'était engagé à continuer d'effectuer des analyses d'exploration de données FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) dans le cadre des activités de routine de détection des signaux.

Proposition :

Majoration du niveau de risque de SRF en SRM.

Revue de données dans le cadre d'un commentaire dans un prochain PSUSA (avril 2022).

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité :

DAPTOMYCINE (daptomycine)

Rhabdomyolyse

Numéro CM	8492
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

Le risque de rhabdomyolyse est attendu. Point d'attention quant au risque majoré pour cette patiente insuffisante rénale, ayant un taux de CPK supérieur à la normale avant traitement. De plus ici, il s'agit d'un usage hors AMM : hors indication et avec une posologie élevée. Dans l'ouvrage de référence "PILLY 2020", il existe une recommandation d'utilisation à une posologie élevée de 8 à 10 mg/kg/jr pour des infections bactériennes compliquées (endocardites, infections sur matériel ...).

Une revue des cas de rhabdomyolyse, issus de la BNPV, sera réalisée en s'attachant à identifier l'usage hors AMM en termes d'indication et de posologie (selon la fonction rénale) et en précisant les modalités de suivi des CPK et les associations médicamenteuses à risque (par ex. les statines). Une vérification sera faite dans le prochain PSUSA (rapport attendu en février 2022) sur toute nouvelle information rapportée sur ce risque.

Au vu de ces informations, le CRIOAC (centre de référence des infections ostéo-articulaires complexes) pourra être consulté ainsi que la SPILF.

Au vu des résultats et si nécessaire, une communication sera à envisager.

Proposition :


- Revue de données des cas de rhabdomyolyse de la BNPV .
- Sollicitation d'experts.

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)
FAERS :	FDA Adverse Event Reporting System
FDA :	Food and Drug Administration
GIS EPI-PHARE :	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