

Direction de la surveillance
Pôle pilotage
Personne en charge : B. Jacquot

Comité scientifique permanent de surveillance et pharmacovigilance – Formation restreinte expertise Séance du 21 septembre 2021

Ordre du jour

Programme de séance

	Sujets abordés	Action
1.	Introduction	
1.1	Ordre du jour	Pour adoption
1.2	Gestion des liens d'intérêts	Pour information
2.	Dossiers Produits – Substances	
2.1	Suivi national Mélange Equimolaire Oxygène Protoxyde d'Azote (MEOPA)	Pour discussion
2.2	Enquête nationale de pharmacovigilance sur les effets indésirables associés au dulaglutide	Pour discussion
3.	Points divers	

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Excusé
Membres			
BAUDRU Patrick	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DRICI Milou-Daniel	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GENIAUX Hélène	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GERSON Michel	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JONVILLE-BERA Annie-Pierre	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LAGARCE Laurence	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEBRUN-VIGNES Bénédicte	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MASMOUDI Kamel	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MIREMONT-SALAME Ghada	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
PERAULT-POCHAT Marie-Christine	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PELÉ Gérard	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIERSON Marie-Michèle	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TRENQUE Thierry	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Experts			
FAILLIE Jean-Luc	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JOYAU Caroline	Experte ponctuelle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM			
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
MOUNIER Céline	Directrice / Modératrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VIAL Thierry	Conseiller scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FAIDI Souad	Chargée de mission	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle sécurisation			
ALLUE Delphine	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BOIDIN Célestine	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PERRIOT Sylvain	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle pilotage			
JACQUOT Baptiste	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PION Charlotte	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENT 1			
Pôle 5 : Endocrinologie (diabétologie), gynéco-obstétrique, urologie, allergologie, pneumologie, ORL			
LE MONNIER Aude	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TARDIEU Marie	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENT 2			
Pôle 2 : Antalgie, anesthésie, médicaments des addictions, rhumatologie			
ABOU-TAAM Malak	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DOYEN Emmanuel	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION EUROPE ET INNOVATION			
Représentation européenne			
RACE Jean-Michel	Suppléant CHMP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Introduction

1.1. Adoption de l'ordre du jour

L'ordre du jour a été adopté.

1.2. 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, a précisé qu'aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard des dossiers à l'ordre du jour.

Dossiers

Nom du dossier : Suivi national du Mélange Equimolaire Oxygène Protoxyde d'Azote (MEOPA)

Laboratoires	Air Liquide Santé International, Linde France, Air Products SAS, Sol France
Direction médicale médicament concernée	DMM2
Expert	CRPV de Nantes

Présentation du dossier

Introduction

Le Mélange Equimolaire Oxygène Protoxyde d'Azote (MEOPA) est commercialisé en France depuis 2001 et était initialement réservé à l'usage hospitalier. Le 30 novembre 2009, l'autorisation de mise sur le marché a été modifiée et le MEOPA est sorti de la réserve hospitalière avec une utilisation possible en cabinet de ville. Dans ce contexte, un Plan de Gestion de Risques (PGR) a été mis en place avec un suivi de pharmacovigilance et d'addictovigilance renforcé. Lors d'un premier bilan en novembre 2010, plusieurs points ont attiré l'attention tels que le risque d'infertilité et le risque embryo-foetotoxique en lien avec une exposition professionnelle, la survenue de cas de convulsions et le potentiel de dépendance. Un second bilan a été présenté au Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) en Janvier 2012. Celui-ci a entraîné une harmonisation des Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) des différentes spécialités et une modification de la rubrique 4.6 des RCP concernant le risque lié à l'exposition professionnelle. Le bilan n'avait pas mis en évidence de nouveau risque et a orienté le suivi vers des risques ciblés suivants : convulsions, effets liés à l'exposition professionnelle, aux erreurs médicamenteuses, chez les très jeunes enfants, ainsi que les cas d'abus, de mésusage et de pharmacodépendance. Le 3ème bilan présenté en 2014 (janvier et mars) a conduit à l'ajout de 3 nouveaux effets indésirables dans la section 4.8 : céphalées, sensations vertigineuses et convulsions. Le 4ème bilan présenté en 2017 a permis d'identifier de nouveaux risques potentiels comme les effets cardiorespiratoires et une interaction avec le méthotrexate avec des conséquences cliniques.

Méthode

Seuls les cas français issus de la notification spontanée ont été inclus dans l'analyse. Les données étaient issues de la base nationale de pharmacovigilance, des données laboratoires et de la littérature. Le CRPV rapporteur a revu spécifiquement les cas d'exposition professionnelle et les cas de pharmacovigilance survenus chez les patients âgés de moins de 4 ans du 1er janvier 2017 au 30 juin 2020.

Résultats et Discussion du rapporteur

Dans ce bilan, en dehors des effets ciblés, 30 cas graves associés à 67 effets indésirables (EI) sont rapportés au total. Les cas graves sont majoritairement représentés par les affections du système nerveux, les affections psychiatriques, les affections respiratoires, thoraciques et médiastinales et les affections cardiaques. Concernant les effets ciblés, 19 nouveaux cas de convulsions (dont 10 chez des enfants de moins de 4 ans) ont été identifiés. Les 20 cas d'erreurs médicamenteuses rapportés sont des cas français et sont majoritairement des erreurs avérées (confusion avec l'oxygène dans l'ensemble des cas). Quinze cas liés à une exposition professionnelle ont été identifiés. Dans la majorité des cas, les effets sont les mêmes que ceux observés chez les patients et aucun cas de trouble de la fertilité ou d'avortement spontané n'a été rapporté. Le mésusage (n=16) concerne essentiellement la durée d'utilisation du MEOPA, notamment dans une population de patients drépanocytaires. Les 14 cas survenus chez les enfants de moins de 4 ans sont majoritairement représentés par les convulsions. La majorité des cas survenant dans des contextes de prélèvement sanguin ou pose de cathéter, on peut se poser la question de la banalisation de l'utilisation du MEOPA, notamment dans ces indications.

Conclusions du rapporteur

Les signaux potentiels observés dans ce suivi sont les mêmes que ceux mis en évidence dans le rapport de 2017, à savoir : les effets cardiaques, les effets respiratoires et l'interaction MEOPA/méthotrexate. Le CRPV rapporteur propose de faire un rappel sur le bon usage, de clore le suivi national du MEOPA et de le ré-ouvrir de façon ciblée si besoin.

Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

- L'interaction entre le MEOPA et le méthotrexate. Un avis sur cette interaction avait été rendu par le groupe de travail interactions médicamenteuses de l'ANSM en 2019. Un membre demande à ce que cette interaction soit de nouveau discutée par la formation restreinte interactions médicamenteuses du CSP Sécurisation de l'utilisation du médicament.
- Le besoin de rappeler le bon usage des spécialités de MEOPA à travers une communication. L'ANSM va se rapprocher des sociétés savantes au sujet du mésusage avant de communiquer sur le bon usage.
- L'utilisation du MEOPA en pédiatrie. Le MEOPA pourrait ne pas être utilisé pour tout soin potentiellement source de douleur afin de limiter le risque d'effet indésirable (exemple : administration de MEOPA pour une prise de sang).
- Le risque d'erreur médicamenteuse. Un nouveau dispositif existe pour aider à différencier la bouteille d'oxygène et celle de MEOPA à l'aide de l'apposition de cônes différents au-dessus des bouteilles. A ce sujet, un membre propose de demander une étude d'impact aux laboratoires après la mise en place de cette mesure de réduction du risque d'erreur. Il soumet également l'idée de rencontrer l'Ordre des Infirmiers pour communiquer sur ce risque. Cette problématique pourrait être présentée et discutée en formation restreinte bon usage du CSP Sécurisation de l'utilisation du médicament.
- Le risque d'addiction. Celui-ci est suivi au travers de l'enquête nationale d'addictovigilance en cours.
- Le respect des conditions de stockage dans la survenue d'effet indésirable. Cette information est peu mentionnée dans les cas de pharmacovigilance et quand celle-ci est mentionnée elle précise que les conditions sont respectées.

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP ont proposé de clore ce suivi national de pharmacovigilance

Références documentaires

Rapport du CRPV de Nantes

Nom du dossier : Enquête nationale de pharmacovigilance sur les effets indésirables associés au dulaglutide

Laboratoire	Lilly
Direction médicale médicament concernée	DMM1
Expert	CRPV de Montpellier

Présentation du dossier

Introduction

Le dulaglutide est un agoniste du récepteur du glucagon-like-peptide-1 (GLP-1), indiqué dans le traitement du diabète de type 2. Il est commercialisé en France depuis le 11 janvier 2016. Un suivi national renforcé de pharmacovigilance a été instauré à la demande de l'ANSM. Compte-tenu de sa commercialisation plus récente et de sa forte exposition, le dulaglutide est aujourd'hui le seul agoniste du récepteur au GLP-1 à faire l'objet d'une enquête nationale de pharmacovigilance en France.

Méthode

Le suivi comprend l'analyse de l'ensemble des cas rapportés avec le dulaglutide incluant les cas graves en suspect ou interaction envoyés par le laboratoire titulaire de l'AMM (Eli Lilly) ou enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV). Le rapport présenté évalue le profil de sécurité nationale du dulaglutide à partir des effets indésirables graves rapportés entre le 01/04/2019 et le 31/05/2021 et dans leur totalité depuis le début du suivi (11/01/2016). Les calculs d'incidence de notification ont été réalisés à partir des données d'exposition fournies par le laboratoire titulaire de l'AMM.

Résultats et Discussion du rapporteur

Entre le 01/04/2019 et le 31/05/2021 (troisième période de suivi), 166 cas graves correspondant à 289 effets indésirables graves (EIG) étaient rapportés. L'analyse a porté sur l'ensemble des cas graves rapportés depuis le début du suivi, soit 429 cas graves pour 887 EIG.

Au total, 38,7% des cas étaient survenus sur la dernière période de suivi, 44,8% étaient rapportés par les CRPV et 59,7% présentaient un EI non listé. L'âge moyen était de 60,9 ans (min-max : 26-91), le sex ratio H/F de 1,23, 4,2% des cas (n=18) étaient décédés et pour 5,4% (n=24) le pronostic vital avait été mis en jeu. L'analyse des effets d'intérêt graves identifiés dans la méthodologie ou au cours de l'analyse rapporte : 124 cas de pancréatite (28,9% des cas), 40 cas d'atteinte rénale (9,3%), 20 cas de cancer pancréatique (4,7%), 14 cas d'hépatite (3,3%), 13 cas de troubles du rythme et de la conduction cardiaque (3,0%), 10 cas de cholécystite/cholangite (2,3%), 6 cas d'obstruction intestinale (1,4%), 3 cas de ralentissement de la vidange gastrique (0,7%), 1 cas de mésusage avec EIG (0,2%), 1 cas d'effets sur la fonction thyroïdienne (0,2%), aucun cas d'utilisation au cours de la grossesse, de cancer des voies biliaires ou de cancer thyroïdien.

Conclusions du rapporteur

Le risque de troubles du rythme et de la conduction cardiaque est un nouveau signal potentiel identifié à étudier plus en détail.

La force du signal a été jugée élevée pour le risque d'obstruction intestinale, le risque de pancréatite et le risque de cholécystite/cholangite. Le rapporteur considère qu'un signal se confirme pour le risque de cancer thyroïdien (à partir de la bibliographie, la physiopathologie et la pharmacovigilance internationale) et le risque de cancer pancréatique.

Le RCP du dulaglutide ne mentionne pas en 4.8 les risques de cancer pancréatique, de cancer thyroïdien d'insuffisance rénale aiguë, d'aggravation de l'insuffisance rénale chronique et d'augmentation de la créatinine sérique. Le RCP ne met pas en garde sur le risque de pathologie biliaire, sur le risque d'insuffisance rénale et sur le risque de cancer thyroïdien.

Les RCP des agonistes des récepteurs au GLP-1 ne sont pas harmonisés concernant le risque d'obstruction intestinale, l'élévation des enzymes pancréatiques, le risque de cancer pancréatique, le risque de pathologie biliaire et le risque de cancer thyroïdien.

Le CRPV rapporteur propose la poursuite du suivi national de pharmacovigilance, sans modification du périmètre.

Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

- Les atteintes rénales ;
- Le risque d'erreur médicamenteuse. Celui-ci est rare ; il est identifié comme risque potentiel important dans le plan de gestion des risques. Aucun cas n'a été rapporté sur la période ;
- Le risque de cancer pancréatique. Les données actuelles sont contradictoires sur ce risque. Ce risque est inscrit dans le plan de gestion du risque et identifié comme risque important potentiel. Les membres suggèrent la réalisation d'une étude de pharmaco-épidémiologie. Le design de cette étude devra être préalablement étudié pour prendre en compte les multiples biais tel que le biais protopathique. Ce biais est possible avec tous les antidiabétiques donc il pourrait être utile de mener une étude sur toutes les spécialités indiquées dans le diabète ;
- Les contenus des résumés des caractéristiques de produit qui diffèrent entre la version de l'EMA (agence européenne du médicament) et la FDA (Food and drug administration). Les données sont évaluées indépendamment par les deux agences et des différences existent ;
- Les spécialités à base de sémaglutide. Le CRPV rapporteur ainsi que certains membres ont proposé l'ouverture d'une enquête nationale de pharmacovigilance pour cette spécialité.

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP ont proposé de poursuivre cette enquête nationale de pharmacovigilance

Références documentaires

Rapport du CRPV de Montpellier

Point divers

Aucun point divers.

Le compte-rendu est adopté à l'unanimité.