

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 11 janvier 2022

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 30 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			
BAGHERI Haleh	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"/>
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"/>
GAUTIER Sophie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEPELLEY Marion	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			
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"/>
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			
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"/>
SACCAL-DIAB Dahlia	Référente usage non conforme	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TONNAY Véronique	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle Pilotage			
JACQUOT Baptiste	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cellule Grossesse			
VITTAZ Emilie	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 1			
Pôle 2 Oncohématologie, hématologie, néphrologie			
GADEYNE Marie	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PACAUD Chloé	Attachée scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle 4 Cardiologie, vaisseaux thrombose réanimation, antidotes stomatologie, ophtalmologie			
BENSAAD Badis-Lakhdar	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GOEBEL Françoise	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MARTIN Ludivine	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 2			
Pôle 1 Neurologie, psychiatrie			
DEGUINES Catherine	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DE-KERVASDOUE Camille	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TADDEI Cécile	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"/>
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°8549	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 SHIRE-TAKEDA	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 30 novembre 2021

Cas 8492 : préciser pour les recommandations du PILLY 2020, pour les posologies élevées des infections bactériennes compliquées, qu'il s'agit des endocardites, infections sur matériel...

Dossiers

2.1 Revue des cas marquants et des erreurs médicamenteuses marquantes

SIKLOS 100 mg, comprimé pelliculé (hydroxycarbamide)

Leucémie aiguë lymphoblastique

Numéro CM	8528
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DMM 1-POLE 2-HEMATO
CRPV ou experts en charge	Mme Elisabeth POLARD Mme Nathalie MASSY

Avis du CSP

Discussion sur l'importance d'informer les patients sur ce risque de cancer secondaire. Dans le RCP, le risque est mentionné dans les sections 4.4 et 4.8 : dans la notice, l'information est dans la section 4. Au vu des données disponibles à ce jour, ce risque n'est pas décrit dans les documents additionnels de réduction des risques (guides de traitement destinés aux professionnels de santé et aux patients).

Des rapports intermédiaires de l'étude ESCORT extension sont soumis et analysés annuellement. En fonction des données de la revue des leucémies érythroblastiques, des données sur le risque de leucémie secondaire dans le prochain PSUR (prévu pour novembre 2022), et des résultats de l'étude ESCORT extension, il sera envisagé de mettre à jour les documents d'information.

Proposition :

Dans le cadre du prochain PSUR, revue des données sur le risque de leucémies érythroblastiques et le risque de leucémie secondaire. Revue également des données des rapports intermédiaires de l'étude ESCORT extension.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

SKIACOL 0,5 POUR CENT, collyre (cyclopentolate (chlorhydrate de))

EMM

Numéro CM	8385
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DMM 1-POLE 4-CARDIO
CRPV ou experts en charge	Mme Marion LEPELLEY Mme Marie-Noëlle BEYENS

Avis du CSP

Discussion avec la SFO (Société Française d'Ophtalmologie) en décembre 2021 : projet d'harmonisation et de mise à jour en particulier des recommandations du mode d'administration des collyres mydriatiques, notamment pour la population pédiatrique, et pour toutes les tranches d'âge afin prévenir le risque de surdosage. Une communication destinée aux patients et professionnels de santé sur ces recommandations est en cours de rédaction avec la SFO. Par la suite, il est envisagé de mettre à jour le RCP de Skiacol® en accord avec les recommandations ainsi rédigées.

Proposition :

Revoir l'information produit.

Communication sur la mise à jour des recommandations relatives aux précautions d'emploi.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

ELIQUIS (apixaban)

Hémorragie des surrénales, suspicion de SAPL

Numéro CM	8569
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DMM 1-POLE 4-CARDIO
CRPV ou experts en charge	M. Laurent CHOUCHANA Mme Anne DEFAULT

Avis du CSP

Demande de majoration du niveau de risque de SRM en SRI compte-tenu de la gravité.
Un précédent signal qui avait été évalué au niveau européen indiquait que les patients avec un syndrome des antiphospholipides préexistant re-thrombosaient davantage sous apixaban que sous AVK. Il existe ainsi une recommandation dans le RCP de ne pas utiliser l'apixaban lorsqu'existe cet antécédent.

Premier cas de SAPL avec apixaban dans la BNPV, mais forte disproportionnalité retrouvée dans VigiLyze. Un total de 9 cas avec rivaroxaban retrouvés dans la BNPV. Il faudrait pouvoir préciser pour chaque cas s'il s'agit d'un SAPL de novo ou d'une réactivation d'un trouble pré-existant (risque qui est déjà mentionné dans le RCP).

Avant de déclencher des actions au niveau européen, une expertise a été sollicitée pour évaluer le cas, pour lequel il manque encore certaines informations de suivi pour confirmer le diagnostic de SAPL de novo (antécédents de thrombose, de fausses couches à répétition, taux d'anticorps à 12 semaines, ...).

Existence d'un registre « OBSTINATE » au centre de référence des SAPL à Nancy.

Proposition :

Majoration du niveau de risque de SRM en SRI.

Complément d'investigation sur le cas marquant notamment pour avoir le suivi du cas clinique en vue de confirmer le diagnostic de SAPL.

Revue des données de la BNPV pour les autres AOD (rivaroxaban + apixaban).

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

GLUCOSE 5 % FRESENIUS KABI FRANCE, solution pour perfusion, GLUCOSE 10 % FRESENIUS KABI FRANCE, solution pour perfusion, BIONOLYTE G5 PERFUFLEX, solution injectable pour perfusion en poche, BIONOLYTE G10 PERFUFLEX, solution injectable pour perfusion en poche (glucose monohydraté, glucose monohydraté, chlorure de potassium/chlorure de sodium/glucose monohydraté, chlorure de potassium/chlorure de sodium/glucose monohydraté)

EMM/Sans EI

Numéro CM	8537
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DMM 1-POLE 4-CARDIO
CRPV ou experts en charge	Mme Anne DAUTRICHE Mme Marie-Blanche VALNET RABIER

Avis du CSP

Problème récurrent de confusion entre les poches de spécialités différentes mais appartenant à un même laboratoire : similitude des noms de spécialité et des conditionnements primaires. Une réunion est prévue avec le laboratoire Fresenius Kabi pour discuter des pistes d'amélioration afin de prévenir ce risque d'erreur médicamenteuse : au niveau du conditionnement (mais les informations semblent suffisamment visibles sur les poches), mais également pour renforcer la communication sur le contenu des poches pour attirer l'attention sur la présence de glucose associé à certains ions (NaCl, KCl, ...). EIGS remonté à l'HAS.

Proposition :

Echanges avec le laboratoire pour de nouvelles mesures de réduction du risque : revoir le conditionnement et la communication sur le contenu.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

QUASYM (chlorhydrate de méthylphénidate)

Hypertension artérielle pulmonaire

Numéro CM	8549
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DMM 2-POLE 1-SYNAPS
CRPV ou experts en charge	Mme Elisabeth POLARD Mme Nathalie MASSY

Avis du CSP

Retour d'information suite à la présentation du rapport d'enquête nationale de pharmacovigilance sur le méthylphénidate au « CSP - formation restreinte Expertise » de décembre 2021. Le 28 avril 2017, à l'issue d'un Comité Scientifique Spécial Temporaire (CSST) sur le risque d' d'Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP) et Valvulopathies d'origine médicamenteuse, le lien entre le méthylphénidate et l'HTAP avait été réfuté.

Ce cas marquant est le premier cas d'HTAP considéré comme relié au méthylphénidate sans facteur confondant. Sollicité dans le cadre de ce cas marquant, le centre de référence n'a pas retrouvé d'autre cas d'HTAP. Le relevé de décision est en cours de relecture et sera partagé à l'ensemble des CRPV. Le plan d'action prévu quant à ce signal potentiel d'HTAP est le suivant : commentaire dans le prochain PSUSA (avril 2022) informant sur ce cas marquant de pharmacovigilance et demande de suivi étroit des cas d'HTAP.

Un complément d'information a été recueilli pour ce cas et aucun facteur de risque génétique n'a été mis en évidence chez la patiente.

Proposition :

Pas d'actions supplémentaires.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

PHLOROGLUCINOL/TRIMETHYLPHLOROGLUCINOL ARROW solution injectable, NORADRENALINE MYLAN solution à diluer pour perfusion (phloroglucinol dihydraté/triméthylphloroglucinol/phloroglucinol dihydraté/triméthylphloroglucinol, tartrate de noradrénaline)

EMM/Hypertension artérielle

Numéro CM	8581
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DMM 1-POLE 4-CARDIO / DMM 2-POLE 3-GASTRO
CRPV ou experts en charge	Mme Elisabeth POLARD Mme Nathalie MASSY

Erreur de confusion entre le phloroglucinol et la noradrénaline qui entraîne le plus fréquemment une erreur d'administration de la noradrénaline et souvent en rapport avec un problème de rangement. Besoin d'améliorer le visuel de ces ampoules sans pouvoir changer l'écriture sur l'étiquetage (étiquette trop petite).

Un code couleur (bandeau violet pour la noradrénaline) est prévu pour tous les flacons et ampoules utilisés en anesthésie selon la nouvelle norme ISO (avec une couleur différente selon la classe thérapeutique). Une rencontre est prévue avec les laboratoires pour prévoir le changement des étiquettes.

Les laboratoires ayant le plus de parts de marché pour la noradrénaline ont déjà été contactés pour appliquer ces mesures dans les meilleurs délais possibles. Les nouvelles ampoules seront disponibles pour mi-mai 2022 pour Renaudin, et pour novembre 2022 pour Mylan. Au vu du délai de mise à disposition des nouvelles ampoules par Mylan, il est proposé d'adresser un courrier aux PUI informant sur les changements à venir avec le calendrier prévu.

Proposition :

Modification des ampoules avec apposition d'un bandeau selon le code couleur prévu pour les médicaments utilisés en anesthésie.

Communication auprès des PUI sur les modifications.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

COUMADINE (warfarine sodique)

Absence congénitale de voûte crânienne / Acrânie

Numéro CM	8519
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DMM 1-POLE 4-CARDIO / GROSS
CRPV ou experts en charge	Mme Anne DAUTRICHE Mme Marie-Blanche VALNET RABIER

Avis du CSP

Les anomalies de fermeture du tube neural ne sont pas répertoriées parmi les malformations fœtales décrites dans le RCP des anti-vitamines K (AVK). L'analyse chromosomique a montré une translocation 13-14 d'origine maternelle mais qui n'explique pas la malformation fœtale. Les requêtes dans la BNPV et dans VigiLyze n'ont pas retrouvé d'autres cas d'anencéphalie.

Les libellés dans le RCP mentionnent la contre-indication de la prise d'AVK pendant la grossesse, avec une recommandation de switch vers un autre produit lorsque la grossesse est anticipée (« *excepté chez les femmes enceintes portant une valve cardiaque mécanique, qui présentent un risque élevé de thromboembolie et pour lesquelles les bénéfices potentiels de COUMADINE peuvent l'emporter sur les risques [...] En cas de poursuite d'antivitamines K pendant la grossesse, le passage à l'héparine s'impose à partir de la 36ème semaine d'aménorrhée.* »)

Quand on procède au switch de l'AVK, la prise en compte de la demi-vie d'élimination (de 15 jours par exemple pour la coumadine) n'est actuellement pas suffisamment précise dans le RCP. Ces précisions pourraient être apportées dans la section 4.6, la notice et sur la page internet de l'ANSM (<https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/medicaments-et-grossesse/medicaments-utilises-en-cardiologie-hypertension-insuffisance-cardiaque>). Ce dossier a été programmé pour discussion au CSP Reproduction-Grossesse- Allaitement du 2 février 2022.

Proposition :

Revoir l'information produit (RCP, notice et site internet de l'ANSM).

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
EIGS :	Événement indésirable grave associé aux soins
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 public 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
PUI :	Pharmacie à usage intérieur
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