

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

COMITE SCIENTIFIQUE PERMANENT

Surveillance et Pharmacovigilance
Formation restreinte SIGNAL

Séance du 08 février 2022

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 11 janvier 2022	pour adoption
1.3	Présentation d'un nouveau membre, invité pour cette séance.	pour information
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 checked="" type="checkbox"/>	<input 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"/>
ROUBY Franck	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TEINTURIER Nathalie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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"/>
MOLONEY Linda	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIERRON Evelyne	Cheffe de pôle / Modérateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
POLLINA Monica	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle Sécurisation			
ALLUE Delphine	Évaluatrice/référente EM	<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"/>
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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MAHUNGU Janine	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MATTON Alexandre	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 2			
Pôle 3 Dermatologie, déficits enzymatiques, médecine interne, hépatologie, gastro-entérologie			
DUMARCET Nathalie	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CAMHAJI Nicolas	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION des AFFAIRES JURIDIQUES et REGLEMENTAIRES			
Pôle IMPEX			
COCRY Marie-Astride	Évaluatrice qualification des produits de santé	<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 l'absence de situations de conflit d'intérêts.

1.2. Adoption du compte-rendu de la séance du 11 janvier 2022.

A propos du cas marquant Coumadine / exposition grossesse / N° 8519 : commentaires de Me Anne DAUTRICHE sur la rédaction proposée quant à la discussion qui s'est tenue sur la nécessité de prendre en compte la demi-vie (longue) lors du switch de cet AVK, du fait de sa contre-indication (CI) pendant la grossesse tout en précisant aussi la situation d'exception de cette CI telle que libellée dans le RCP. Il est proposé d'échanger avec Me DAUTRICHE après la séance sur une rédaction précise d'un nouveau libellé qui sera adopté par courriel avec les membres.

Pas d'autres commentaires.

1.3 Présentation d'un nouveau membre, invité pour cette séance.

Présentation de M. Franck ROUBY, du CRPV de Marseille, nommé comme membre suppléant de M. Laurent CHOUCHANA, en remplacement de Me Anne DEFAUT partie à la retraite.

Dossiers thématiques

2.1 Revue des cas marquants et des erreurs médicamenteuses marquantes

FLUOROURACILE (fluorouracile)

Coma avec acidose lactique

Numéro CM	8615
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DMM 1-POLE 1-ONCO
CRPV ou experts en charge	M. Laurent CHOUCHANA Me Anne DEFAUT

Avis du CSP

Il s'agit d'un cas de coma avec acidose lactique sans hyperammoniémie dans un contexte d'adénocarcinome colique. Le risque de coma/encéphalopathie est connu avec le 5-FU, avec un mécanisme associant le plus souvent une hyperammoniémie. Depuis la transmission de ce cas, il y a eu, en janvier 2022, une mise à jour de l'information dans le RCP avec ajout de l'effet indésirable "acidose lactique" avec une mention en 4.4 et en 4.8.

Proposition :

Pas de proposition d'actions supplémentaires.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité

PAZENIR 5 mg/mL, poudre pour dispersion pour perfusion (paclitaxel albumine)

EMM/Risque erreur

Numéro CM	8637
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DMM 1-POLE 1-ONCO
CRPV ou experts en charge	Mme Anne DAUTRICHE Mme Marie-Blanche VALNET RABIER

Numéro CM	8638
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DMM 1-POLE 1-ONCO
CRPV ou experts en charge	M. Laurent CHOUCHANA M. Franck ROUDY

Avis du CSP

Il s'agit de 2 signalements de risque d'erreur du fait de l'absence de précision du libellé de la dci sur le conditionnement : il est indiqué "paclitaxel" alors qu'il s'agit de « paclitaxel-albumine » (paclitaxel dans une formulation de nanoparticules liées à l'albumine), et qui n'ont pas les mêmes indications. Ce risque existe aussi avec une autre spécialité : ABRAXANE.

Proposition de majoration du niveau de risque et de modifier le conditionnement secondaire. Cette demande a déjà été transmise pour une prise en compte dans le cadre de l'AMM européenne.

Proposition :

Majoration du niveau de risque de SRM en SRI.

Revoir l'information produit en modifiant le conditionnement secondaire pour préciser le nom complet de la dci.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité

ENFORTUMAB-VEDOTIN 30 mg, poudre pour concentré pour solution à diluer pour perfusion (enfortumab vedotin)

pour solution à diluer pour perfusion)

Exanthème médicamenteux symétrique intertrigineux et des plis de flexion (SDRIFE) - Pancytopenie Fébrile d'évolution fatale - Insuffisance rénale aiguë sur insuffisance rénale chronique

Numéro CM	8616 – 8716 – 8717
Niveau de risque	SRI – SHR
Directions concernées	DMM 1-POLE 1-ONCO
CRPV ou experts en charge	Mme Sophie GAUTIER M. Antoine PARIENTE

Avis du CSP

Notification de 6 cas de toxicités cutanées sévères dont 3 d'issue fatale, associé pour certains à des manifestations extra-cutanées (hématotoxicité, atteinte rénale, atteinte hépatique) avec Enfortumab Vedotin dans le cadre de l'accès compassionnel en France. Les lésions bulleuses constatées dans ces cas ne s'inscrivent pas dans un syndrome de Stevens-Johnson ou un syndrome de Lyell, effets cutanés d'issue fatale mentionnés dans le RCP américain. La question d'une nouvelle entité clinico-biologique se pose pour ces toxicités. A date, 155 patients ont été traités par Enfortumab Vedotin dans le cadre de l'accès compassionnel en France. Une AMM est en cours au niveau européen (en attente de l'avis de la commission européenne).

Suite à la survenue de ces cas dont 3 cas d'issue fatale, différentes mesures ont été prises/sont en cours, dans l'attente de résultats des investigations complémentaires : suspension des autorisations d'initiation de nouveaux traitements par Enfortumab Vedotin en accès compassionnel en France ; échanges avec les promoteurs menant des essais cliniques avec Enfortumab Vedotin en France en vue d'une suspension des inclusions ; communication sur le site de l'ANSM ; information de l'Agence Européenne du Médicament (EMA), des professionnels de santé et des associations de patients.

Un CRPV a déjà été désigné pour suivre Enfortumab Vedotin quand il aura son AMM. Ce même CRPV sera sollicité pour expertiser d'ici là les nouveaux cas graves rapportés chez les patients en cours de traitement dans le cadre de l'accès compassionnel et chez les nouveaux patients en cas de reprise des initiations.

Proposition :

Pas de proposition d'actions supplémentaires.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité

PERMANGANATE DE POTASSIUM COOPER

Brûlures cutanées - Oedème des organes génitaux - Erreur de méthode d'utilisation du produit

Numéro CM	8583
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DMM 2-POLE 3-GASTRO
CRPV ou experts en charge	Mme Marion LEPELLEY Mme Marie-Noëlle BEYENS

Avis du CSP

Notification d'un nouveau cas grave de brûlures associé à une erreur lors de l'application cutanée de poudre de permanganate de potassium COOPER non diluée chez un enfant.

Il s'agit d'un médicament ayant un statut de matière première, à usage pharmaceutique à destination uniquement des professionnels de santé. Il ne doit pas être délivré directement aux patients et doit faire l'objet d'une préparation magistrale conformément à une prescription médicale. Les sachets de 0.25, 0.5 et 1 g sont conditionnés en boîte de 100, avec la mention "diluer avant emploi" sans notice.

Au total, 4 autres cas graves similaires ont fait l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance en France.

Le laboratoire COOPER s'est engagé à communiquer un bilan de leurs cas et un projet de communication aux pharmaciens.

Proposition :


Communication avec rappel de la réglementation sur le statut du produit, les conditions de préparation et de délivrance et des modalités de bon usage afin de prévenir le risque de brûlures.

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