

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 12 avril 2022

Points prévus à l'ordre du jour		Pour information/avis/adoption
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>	
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 8 février 2022	pour adoption
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>	
2.1	Revue des cas marquants et des erreurs médicamenteuses marquantes	pour discussion

## Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
<b>Membres</b>			
BAGHERI Haleh	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BEYENS Marie-Noëlle	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BOUQUET Sylvain	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
CHENAF Chouki	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
CHOUCHANA Laurent	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DEFAULT Anne	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DISSON-DAUTRICHE Anne	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>
GUILLEMANT-MASSY Nathalie	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LEPELLEY Marion	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ROUBY Franck	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ALT-TEBACHER Martine	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TEINTURIER Nathalie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VALNET- RABIER Marie-Blanche	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>ANSM</b>			
<b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>			
BENKEBIL Mehdi	Directeur adjoint	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle Gestion du signal</b>			
BIDAULT Irène	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BIENVENU Jean-Baptiste	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EMERY-MOREL Frédérique	Évaluatrice	<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"/>
<b>Pôle Sécurisation</b>			
ALLUE Delphine	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"/>
PERRIOT Sylvain	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SACCAL-DIAB Dahlia	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TONNAY Véronique	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 1</b>			
<b>Pôle 1 Oncologie solide</b>			
BRETON Emilie	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
<b>Pôle 2 Oncohématologie, hématologie, néphrologie</b>			
GADEYNE Marie	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ROMEILI Sarah	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VERMILLARD Violaine	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle 3 Transfusion, MDS, greffe, thérapie cellulaire et génique, médecine nucléaire</b>			
FRANCO Sara	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MATKO Caroline	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TERENDIJ Carline	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle 4 Cardiologie, vaisseaux thrombose réanimation, antidotes stomatologie, ophtalmologie</b>			
BENSAAD Badis-Lakhdar	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TIQUET Laure	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle 5 Endocrinologie, gynéco-obstétrique, urologie, allergologie, pneumologie, ORL</b>			
LE MONNIER Aude	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TARDIEU Marie	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 2</b>			
<b>Pôle 1 Neurologie, psychiatrie</b>			
DEGUINES Catherine	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PERRIN Marion	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle 2 Antalgie, Anesthésie, médicaments des addictions, rhumatologie</b>			
DESPREAUX Camille	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JACQUET Alexis	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle 3 Dermatologie, déficits enzymatiques, médecine interne, hépatologie, gastro-entérologie</b>			
DUMARCET Nathalie	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HUEBER Stéphanie	Évaluatrice	<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°8734	BIDAULT Irène	Proches parents <u>actuellement</u> salariés ou possédant des intérêts financiers ≥ 5000€ d'une entreprise relevant du champ de compétence de l'ANSM	2	En cours	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
N°8761	TEINTURIER Nathalie	Proches parents <u>actuellement</u> salariés ou possédant des intérêts financiers ≥ 5000€ d'une entreprise relevant du champ de compétence de l'ANSM	2	En cours	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
N°8761	SACCAL-DIAB Dahlia	Activités de consultant, de conseil ou d'expertise pour une entreprise ou société de conseil du secteur des produits de santé	2	Inférieur ou égal à 5 ans	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
N°8711	ROUBY Franck	Co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à	1	En cours	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input checked="" type="checkbox"/>

		l'étude en matière d'essais cliniques, et précliniques			
--	--	--	--	--	--

## **1.2. Adoption du compte-rendu de la séance du 8 février 2022**

Aucun commentaire

## **1.3 Questions diverses**

Discussion sur la nécessité d'échanger directement entre les binômes d'experts et les CRPV ayant transmis le cas marquant si des éléments étaient manquants pour leur expertise.

## Dossiers

---

### 2.1 Revue des cas marquants et des erreurs médicamenteuses marquantes

---

#### LURBINECTEDIN 4 mg, poudre pour solution pour perfusion (lurbinedin)

#### ACFA (arythmie complète par fibrillation auriculaire)

Numéro CM	8713
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DMM 1-POLE 1-ONCO
CRPV ou experts en charge	Mme Elisabeth POLARD Mme Nathalie MASSY

### Avis du CSP

---

Patient ayant présenté une arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire sous lurbinectédine. La lurbinectédine est disponible en France en accès compassionnel. Il n'y a pas d'essais cliniques en cours avec lurbinectédine en France et il n'y a pas d'AMM en cours d'instruction. La lurbinectédine dispose d'une AMM aux Etats Unis d'Amérique, ou le document de référence ne mentionne pas l'effet indésirable « fibrillation auriculaire ».

Le risque de cardiotoxicité est documenté pour son analogue la trabectédine, mais la trabectédine est administrée soit en association avec une anthracycline soit en monothérapie après échec de traitements à base d'anthracyclines et d'ifosfamide ou chez des patients ne pouvant pas recevoir ces médicaments.

Les données ne sont pas suffisantes pour entrainer des actions, malgré sa proximité avec la trabectédine. Cas à garder en mémoire dans l'attente de remontée d'autres cas similaires.

Proposition :  
Pas d'actions supplémentaires.

#### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

## VENETOCLAX, PARACETAMOL, KETOCONAZOLE HRA 200 mg, comprimé (venetoclax, paracétamol, kétoconazole)

### Hépatite fulminante ayant entraîné le décès

Numéro CM	8711
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DMM 1-POLE 2-HEMATO
CRPV ou experts en charge	Mme Anne DAUTRICHE Mme Marie-Blanche VALNET RABIER

### Avis du CSP

---

Discussion sur l'utilisation hors AMM du vénétoclax qui n'a pas encore d'indication dans le myélome multiple et de celle du kétoconazole qui a été prescrit pour potentialiser les effets du vénétoclax. Le RCP informe du risque lors de cette association. Une étude pharmacocinétique a montré la potentialisation du vénétoclax par le kétoconazole, et recommande de réduire la dose de vénétoclax en cas d'association avec le kétoconazole. Selon les informations disponibles, il ne s'agit pas d'une pratique répandue dans cet objectif. Le laboratoire envisage de soumettre une demande d'extension d'AMM pour l'indication myélome multiple. Ce cas grave reste isolé dans les bases.

Proposition:

Se rapprocher du laboratoire commercialisant le venetoclax afin d'encadrer la prescription du médicament dans le myélome multiple dans l'attente d'une extension d'indication de l'AMM.

### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

## AETOXISCLEROL TAMPONNE 0,5 POUR CENT (10 mg/2 ml), solution injectable (IV) en ampoule (macrogol 9 (éther laurique de))

### Accident ischémique transitoire - AVC - Hémiparésie (droite) - Aphasie

Numéro CM	8776
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DMM 1-POLE 4-CARDIO
CRPV ou experts en charge	Mme Martine ALT-TEBACHER M. Chouki CHENAF

### Avis du CSP

Retour d'informations suite à la présentation des résultats de l'enquête PV au CSP PV formation restreinte expertise de janvier et de la présentation des conclusions de cette enquête au CSP cardiovasculaire de mars (le relevé de décision de ce CSP est en cours d'adoption). Il n'y a pas de nouveau signal mis en évidence selon les données sur la période concernée (2017-2021) mais le taux de notification suggère un risque accru d'évènements thromboemboliques veineux et de troubles de rythme selon les produits utilisés. Il a été souligné que les effets indésirables étaient souvent observés lors de l'utilisation hors AMM. Proposition de poursuivre l'enquête PV, avec un suivi particulier de l'usage hors AMM. Réflexion sur les mesures additionnelles de réduction du risque qui peuvent être mises en place et sollicitation des états membres pour connaître les recommandations relatives à la sclérothérapie en Europe, si un usage hors AMM existe dans d'autres pays et si des cas similaires ont été rapportés. Un groupe pluridisciplinaire a revu les modalités d'utilisation de ce produit et il y a une réflexion plus globale en cours concernant la recherche systématique d'un foramen ovale perméable.

Proposition:

Pas d'action supplémentaire.

### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.



## EXACYL (tranexamique (acide))

### Infarctus du myocarde

Numéro CM	8755
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DMM 1-POLE 4-CARDIO
CRPV ou experts en charge	Mme Sophie GAUTIER M. Antoine PARIENTE

### Avis du CSP

---

Discussion sur le rôle de l'obésité comme facteur de risque pour cette patiente. Publication récente (2020) de 7 cas d'infarctus du myocarde après la prise d'acide tranexamique chez des patients qui ont des facteurs de risque mais également chez des patients qui n'en n'ont pas. Discussion sur la disponibilité des informations des explorations coronarographiques de la patiente. Discussion plus large sur l'utilisation hors AMM de ce produit (utilisation orthopédique dans le cadre de la chirurgie du genou pour éviter les saignements) et la possibilité de récupérer les données de ventes.

#### Propositions:

- Revue de données par le laboratoire en précisant aussi les volumes de ventes et le repérage des usages hors AMM.
- Commentaires dans le prochain PSUR.

### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

## CYMBALTA (duloxétine (chlorhydrate de))

### Cytolyse hépatique et greffe hépatique

Numéro CM	8734
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DMM 2-POLE 1-SYNAPS
CRPV ou experts en charge	Mme Marion LEPELLEY Mme Marie-Noëlle BEYENS

### Avis du CSP

---

Discussion sur le compte rendu anatomopathologique qui a confirmé le diagnostic d'hépatite auto-immune. Les effets indésirables hépatiques sont référencés dans le RCP mais il n'y a aucune donnée sur les hépatites auto-immunes. Un cas a été discuté dans le dernier PSUR mais peu documenté. Dans le cadre du prochain PSUR, il y aura une évaluation spécifique sur les cas d'hépatites auto-immunes et les cas graves et fatals d'insuffisance hépatique. Sollicitation d'un expert hépato-gastro afin d'analyser les cas français et les données pré-cliniques en amont de l'analyse européenne.

Proposition:

- Demande d'expertise par un expert gastro entérologue pour savoir si le calendrier du PSUR est suivi ou s'il convient de remonter le signal à l'EMA avant cette échéance.
- Commentaire dans le prochain PSUR.

### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

## ACLASTA (acide zolédronique monohydraté)

### Thrombose veineuse superficielle (veine basilique)

Numéro CM	8761
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	DMM 2-POLE 2-DOLOR
CRPV ou experts en charge	Mme Martine ALT-TEBACHER M. Chouki CHENAF

### Avis du CSP

---

Proposition de majorer le risque de SRF en SRM en raison d'un effet de classe potentiel. Certains bisphosphonates mentionnent le risque de thrombose veineuse superficielle dans le RCP. Discussion sur le pH et l'osmolarité de la solution pour perfusion (données non disponibles à présent) et la possibilité de récupérer ces caractéristiques physico-chimiques auprès du laboratoire. Il a été souligné que le patient présentait des facteurs de risque.

Proposition:

- Majoration du niveau de risque.
- Se rapprocher du rapporteur afin de demander une revue cumulative de l'ensemble des cas de thrombose veineuse superficielle avec cette spécialité (voir avec tous les bisphosphonates) pour le prochain PSUR.
- Récupérer les caractéristiques physico-chimiques d'Aclasta auprès du laboratoire.

### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

## ULTRA-LEVURE (*saccharomyces boulardii* CNCM I-745)

### Fongémie

Numéro CM	8801
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DMM 2-POLE 3-GASTRO
CRPV ou experts en charge	M. Jean-Luc FAILLIE Mme Haleh BAGHERI

### Avis du CSP

---

Prise ponctuelle et fréquente d'Ultra-levure depuis une dizaine d'années en automédication. Discussion sur le rôle du terrain du patient (le patient a beaucoup de comorbidités) et une probable altération de la barrière digestive. Au vu des antécédents (patient cirrhotique), il peut être considéré comme immunodéprimé. Le patient peut être considéré comme immunodéprimé compte tenu de ces antécédents cirrhotique.

Discussion sur la souche : l'Ultra-levure contient du *Saccharomyces boulardii* mais la fongémie porte sur *Saccharomyces cerevisiae*. Le risque de développer une fongémie à *Saccharomyces* lors d'un traitement par Ultra-levure est documenté dans la littérature. Quelques cas dans la BNPV dont certains chez des patients immunocompétents (souches non indiquées). L'impact de la durée du traitement sur la flore intestinale a été soulevé ainsi que la notion d'une contamination possible du produit avec des souches différentes.

A la lumière de la discussion, il a été proposé de majorer le niveau de risque de SRM en SRI de ce cas et de solliciter un avis infectiologue/mycologue.

Proposition:

- Majoration du niveau risque de SRM en SRI.
- Solliciter un avis infectiologue/mycologue du Centre National de Référence Mycoses Invasives et Antifongiques.
- Solliciter un avis de l'ANSES

*Note post-réunion : Sollicitation du Centre National de Référence Mycoses Invasives et Antifongiques le 21/04/2022 après le CSP : Saccharomyces boulardii est la dénomination d'une variété de Saccharomyces cerevisiae. C'est la même espèce avec > 99% d'homologie.*

### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

**XENETIX 250 (250 mg d'iode/mL), solution injectable, METFORMINE ACCORD 1000 mg, comprimé pelliculé sécable (iobitridol, chlorhydrate de metformine)**

### **EMM / acidose lactique apres Xenetix sans arrêt Metformine**

<b>Numéro CM</b>	<b>8796</b>
<b>Niveau de risque</b>	<b>SRI</b>
<b>Directions concernées</b>	<b>EM</b>
<b>CRPV ou experts en charge</b>	<b>Mme Anne DAUTRICHE Mme Marie-Blanche VALNET RABIER</b>

### **Avis du CSP**

Discussion sur les recommandations des sociétés savantes. Le radiologue a suivi les recommandations de la Société Européenne de Radiologie (ESUR) au lieu de suivre les RCP des 2 spécialités qui prévoyaient la suspension du traitement par metformine lors de l'utilisation de Xenetix, produit de contraste iodé. Les recommandations de l'ESUR sont alignées avec celles de la société savante « American College of Radiology ».

Le CRPV a fait une analyse de comparaison des RCPs entre Xenetix et metformine permettant d'identifier le besoin d'harmonisation .

L'acidose lactique est un effet indésirable sous-estimé avec la metformine d'après une étude réalisée dans les services de réanimation dans le Nord-Pas-de-Calais.

Proposition:


- Communication ciblée et pédagogique afin de sensibiliser les patients et les professionnels de santé sur le risque d'acidose lactique sous Xenetix plus metformine, sur la base de la communication déjà faite en 2018.
- Se rapprocher de la société savante en terme d'analyse de ces recommandations.

### **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