

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

### Comité scientifique permanent de surveillance et pharmacovigilance – Formation plénière Séance du 21 septembre 2021

#### Ordre du jour

##### Programme de séance

|           | Sujets abordés  | Action           |
|-----------|---|------------------|
| <b>1.</b> | <b>Introduction</b>   |                  |
| 1.1       | Ordre du jour   | Pour adoption    |
| 1.2       | Gestion des liens d'intérêts  | Pour information |
| <b>2.</b> | <b>Dossiers</b>   |                  |
| 2.1       | Bilan semestriel des travaux des deux formations restreintes du comité scientifique permanent | Pour information |
| 2.2       | Point sur la pharmacovigilance des vaccins contre la COVID-19                                 | Pour information |
| <b>3.</b> | <b>Point divers</b>   |                  |

## Participants

| Nom des participants                | Statut<br>(modérateur, membre, évaluateur, ...) | Présent                             | Excusé                              |
|-------------------------------------|---|-------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Membres</b>                      |   |                                     |                                     |
| BABAI Samy                          | Membre suppléant                                | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| BAGHERI Haleh                       | Membre suppléant                                | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| BAUDRU Patrick                      | Membre titulaire                                | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| BOUQUET Sylvain                     | Membre titulaire                                | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| CHENAF Chouki                       | Membre suppléant                                | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| CHOUCHANA Laurent                   | Membre titulaire                                | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| DEFAULT Anne                        | Membre suppléant                                | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| DISSON-DAUTRICHE                    | Membre titulaire                                | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| DRICI Milou-Daniel                  | Membre titulaire                                | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| DUBOURDIEU Jean-Louis               | Membre titulaire                                | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| FAILLIE Jean-Luc                    | Membre titulaire                                | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| FEDRIZZI Sophie                     | Membre suppléant                                | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| GAUTIER Sophie                      | Membre titulaire                                | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| GENIAUX Héléne                      | Membre suppléant                                | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| GERSON Michel                       | Membre titulaire                                | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| GUILLEMANT-MASSY Nathalie           | Membre suppléant                                | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| JONVILLE BERA Annie-Pierre          | Membre titulaire                                | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| LAGARCE Laurence                    | Membre titulaire                                | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| LE BELLER Christine                 | Membre suppléant                                | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| LEBRUN-VIGNES Bénédicte             | Membre titulaire                                | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| LEPELLEY Marion                     | 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 checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| PELÉ Gérard                         | Membre suppléant                                | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| PERAULT-POCHAT Marie-Christine      | Membre titulaire                                | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| PIERSON Marie-Michèle               | Membre titulaire                                | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| PINEL Sylvine                       | Membre suppléant                                | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| POLARD-RIOU Elisabeth               | Membre titulaire                                | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| ROBERT Nathalie                     | Membre suppléant                                | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| TEINTURIER Nathalie                 | Membre titulaire                                | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| TRENQUE Thierry                     | Membre suppléant                                | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| VALNET RABIER Marie-Blanche         | Membre suppléant                                | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| <b>ANSM</b>                         |   |                                     |                                     |
| <b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b> |   |                                     |                                     |
| BENKEBIL Medhi                      | Directeur adjoint                               | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| MOUNIER Céline                      | Directrice / Modérateur                         | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| FAIDI Souad                         | Chargée de mission                              | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| <b>Pôle sécurisation</b>            |   |                                     |                                     |

| Nom des participants   | Statut<br>(modérateur, membre, évaluateur, ...) | Présent                             | Excusé                   |
|--|---|-------------------------------------|--------------------------|
| ALLUE Delphine   | Référente                                       | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| BOIDIN Célestine   | Évaluatrice                                     | <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   | Référente                                       | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| TONNAY Véronique   | Évaluatrice                                     | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>Pôle pilotage</b>   |   |                                     |                          |
| JACQUOT Baptiste   | Évaluateur                                      | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| LAGUIDE Christine  | Chargée de supervision                          | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| PION Charlotte   | Évaluatrice                                     | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| THERY Anne-Charlotte   | Cheffe de pôle                                  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>Pôle gestion du signal</b>  |   |                                     |                          |
| BIDAULT Irène  | Évaluatrice                                     | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| BIENVENUE Jean-Baptiste  | Évaluateur                                      | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| MAZZIA Thibaud   | Stagiaire                                       | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| MIZES Albane   | Apprentie                                       | <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"/> |
| RANNOU Frédéric  | Chef de Projet                                  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>DIRECTION MEDICALE MEDICAMENT 2</b>   |   |                                     |                          |
| <b>POLE 3 : Dermatologie, déficits enzymatiques, médecine interne, hépatologie, gastro-entérologie</b> |   |                                     |                          |
| CROMMELYNCK Samuel   | Évaluateur                                      | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>POLE 4 : vaccins, anti-infectieux</b>   |   |                                     |                          |
| JACQUET Alexis   | Évaluateur                                      | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| LAMBART Léo  | Évaluateur                                      | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| SHAIM Youssef  | Évaluateur                                      | <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.

| Lien(s) identifié(s) |                          |   |                |                           |   |
|----------------------|--------------------------|---|----------------|---------------------------|---|
| Dossier              | Nom Prénom               | Type de lien  | Niveau de lien | Période                   | Si lien niveau 2  |
| 2.2                  | DUBOURDIEU<br>Jean-Louis | Direction d'activités qui ont bénéficié d'un financement par PFIZER       | 1              | 01/01/2019-<br>31/12/2020 | Sorti <input type="checkbox"/><br>Absent <input type="checkbox"/><br>Présent <input type="checkbox"/> |
| 2.2                  | PELÉ Gérard              | Administrateur d'activités qui ont bénéficié d'un financement par JANSSEN | 1              | En cours                  | Sorti <input type="checkbox"/><br>Absent <input type="checkbox"/><br>Présent <input type="checkbox"/> |

## Dossiers

### Bilan semestriel des travaux des deux formations restreintes du comité scientifique permanent

Un bilan semestriel des travaux dans les deux formations restreintes du CSP a été réalisé par la direction de la surveillance. La direction de la surveillance a également fait un point sur la mise en place du nouveau processus pour l'évolution du CSP Surveillance et Pharmacovigilance.

Chaque formation restreinte a présenté un bilan quantitatif et qualitatif, concernant la formation restreinte signal :

- Depuis le dernier bilan présenté, soit pour les 4 derniers CSP signal (mars, avril, mai et juillet), 44 cas marquants de pharmacovigilance ou erreurs médicamenteuses marquantes ont été présentés avec proposition de 49 mesures, sur un total de 187 cas reçus. Parmi les 44 cas présentés dont 45% avaient un niveau de risque important, 35 étaient des cas marquants et 9 des erreurs médicamenteuses marquantes.
- Les mesures proposées ont été en majorité de modifier le niveau de risque ou de prévoir une revue des données existantes. Sinon, il s'agissait soit de compléter les investigations ou de proposer un commentaire sur le cas marquant dans le cadre de la procédure d'évaluation du prochain rapport périodique de pharmacovigilance, soit de revoir l'information disponible sur un médicament et de communiquer sur un risque identifié. Dans un cas, sur cette période, une enquête nationale a été initiée.
- Il est prévu de suivre la diminution constatée sur cette période du nombre des cas marquants « hors COVID » expertisés par les binômes dans le cadre du CSP signal. La proportion de cas qualifiés de cas marquants « hors COVID » par les CRPV sur le nombre de cas enregistrés dans la base est restée stable entre 2 à 3% du nombre total de cas enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance.
- Il est proposé de poursuivre la réflexion sur l'évolution des critères de présentation en considérant le besoin pour certains cas d'avoir une discussion essentiellement sur le plan clinique et plus récemment la demande de présentation en séance d'un retour d'informations sur les mesures prises.

Concernant la formation restreinte expertise :

- Huit enquêtes nationales de pharmacovigilance ont été présentées en séance ces 6 derniers mois. Les membres ont proposé à l'ANSM de clore 7 d'entre elles et d'en poursuivre une. Parmi toutes ces enquêtes, 62,5% ont fait l'objet d'actions à la suite de leur présentation en comité. Ces actions consistaient majoritairement à la rédaction de commentaires dans les rapports périodiques de pharmacovigilance par l'ANSM, en lien avec le CRPV rapporteur. Ces commentaires doivent permettre de demander des revues cumulatives de données par les laboratoires sur des signaux potentiels dans le cadre de ces rapports périodiques de pharmacovigilance.

- Un retour a été réalisé au sujet des actions déjà prises par l'ANSM ou en cours de réalisation suite à la présentation de l'enquête nationale relative aux spécialités à base de vitamine D chez les enfants de moins de 2 ans. Un point d'information a été publié au début de l'année 2021 : « Vitamine D chez l'enfant : recourir aux médicaments et non aux compléments alimentaires pour prévenir le risque de surdosage » <https://ansm.sante.fr/actualites/vitamine-d-chez-lenfant-recourir-aux-medicaments-et-non-aux-complements-alimentaires-pour-prevenir-le-risque-de-surdosage>. L'ANSM travaille en partenariat avec l'ANSES et la DGCCRF sur ces produits. D'autres actions sont en cours, notamment une demande au laboratoire Crinex de réviser la formulation d'ADRIGYL® qui contient du butylhydroxytoluène (BHT) ainsi que l'élaboration de recommandations nationales.
- Un retour a également été fait sur l'enquête nationale de pharmacovigilance sur les toxicités graves des spécialités contenant du 5-fluorouracile (5-FU) / capécitabine en lien avec un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), suite aux nouvelles recommandations des conditions de Prescription et de Dispensation d'avril 2019. Les actions en cours de réalisation par l'ANSM sont l'harmonisation des RCP, la publication d'un point d'informations axé sur la prévention des effets indésirables graves liés à un déficit en DPD, sur le rappel des conditions de prescription et de délivrance nécessitant la mention sur l'ordonnance d'un dépistage ainsi que sur le rappel de l'existence d'un antidote uridine triacétate (Vistogard) en cas de surdosage et/ou de survenue d'une toxicité précoce et sévère après l'administration des produits à base de 5-fluorouracile par voie parentérale. <https://ansm.sante.fr/actualites/chimiotherapies-a-base-de-5-fu-ou-capecitabine-des-pop-up-pour-alerter-pharmaciens-et-medecins-sur-lobligation-dun-depistage-avant-tout-traitement>. Un SAM (Système d'Aide à la décision indexée par Médicament) a été mis en place par la HAS en collaboration avec l'ANSM afin d'assurer une sécurisation de la dispensation des fluoropyrimidines : rappel de la réalisation du dépistage DPD avant initiation du traitement via les logiciels de prescription/logiciels de dispensation.
- Il est proposé de réaliser un retour d'expérience du nouveau processus de la formation restreinte expertise concernant les critères de présentation des enquêtes de pharmacovigilance en comité en considérant le nombre d'enquêtes présentées depuis sa mise en place et le besoin de collégialité sur celles-ci.
- Cette formation restreinte a permis d'éclairer l'ANSM en rendant par exemple des avis sur la poursuite ou la clôture des enquêtes de pharmacovigilance présentées par les experts des centres régionaux de pharmacovigilance. Les membres se sont également positionnés sur la force des différents signaux identifiés au cours des enquêtes et sur les pistes d'action en termes de pharmacovigilance, au regard de l'utilisation en « vie réelle » dont ils ont connaissance.
- Un membre de la formation restreinte Expertise suggère de se doter d'outils de gestion et de suivis plus fins permettant de suivre régulièrement les évolutions et les suites données aux différents dossiers présentés.

Les bilans de ces deux formations restreintes ont montré une forte implication des membres et un large consensus des membres votant sur les avis rendus. Un retour plus régulier aux membres sur les actions menées par l'agence à la suite des avis du comité de surveillance et pharmacovigilance constitue une piste d'amélioration.

Le fonctionnement du CSP surveillance et pharmacovigilance a récemment fait l'objet d'évolutions dans son fonctionnement. La phase pilote démarrée en décembre 2020 est toujours en cours, comprenant la mise en place d'une analyse de risque globale des enquêtes de pharmacovigilance. Cette analyse de risque prend en compte différents critères et a pour objectif de définir le besoin de collégialité et de passage d'une enquête en CSP.

## Point sur la pharmacovigilance des vaccins contre la COVID-19

Les rapports de pharmacovigilance ainsi qu'une fiche de synthèse sont publiés à l'issue de chaque comité de suivi sur le site internet de l'ANSM à l'aide du lien : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/covid-19-suivi-hebdomadaire-des-cas-deffets-indesirables-des-vaccins>

Une synthèse des données de l'enquête nationale de pharmacovigilance a été présentée. Il en est ressorti que la majorité des effets indésirables déclarés avec l'ensemble des vaccins sont des effets non graves. Néanmoins, certains signaux ont été identifiés au niveau national et/ou européen, ce qui a entraîné des mises à jour du résumé des caractéristiques du produit et/ ou des communications à destination des professionnels de santé et du grand public.

Le périmètre de l'enquête nationale de pharmacovigilance a évolué du fait de l'élargissement des populations cibles notamment avec des points particuliers sur les effets chez les femmes enceintes et allaitantes ainsi que chez les adolescents.

A la suite de cette présentation, plusieurs membres du CSP continuent de s'interroger sur la surreprésentation des femmes parmi les cas d'effets indésirables figurant dans les rapports d'enquête. A ce stade, aucune explication ne peut être apportée à cette constatation.