

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

### Comité scientifique permanent de surveillance et pharmacovigilance – Formation plénière Séance du 19 avril 2022

#### 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 (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Excusé
<b>Membres</b>			
ALT-TEBACHER Martine	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
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"/>
BEYENS Marie-Noëlle	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BOUQUET Sylvain	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHENAF Chouki	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHOUCHANA Laurent	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DISSON-DAUTRICHE	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DRICI Milou-Daniel	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 Hélène	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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>
PARIENTE Antoine	Membre suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
PELÉ Gérard	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PERAULT-POCHAT Marie-Christine	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
PIERSON Marie-Michèle	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PINEL Sylvine	Membre suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
POLARD-RIOU Elisabeth	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ROBERT Nathalie	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ROUBY Franck	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TEINTURIER Nathalie	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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"/>
YELEHE-OKOUMA Melissa	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>ANSM</b>			

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent		Excusé	
		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>					
MOUNIER Céline	Directrice / Modérateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle sécurisation</b>					
FERARD Claire	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEVRAUT Mathieu	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PAGE Annabelle	Référente	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PERRIOT Sylvain	Référent	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TONNAY Véronique	référente	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle pilotage</b>					
FERDAVOUS Shifa	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JACQUOT Baptiste	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle gestion du signal</b>					
BIDAULT Irène	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EMERY MOREL Frédérique	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MOLONEY Linda	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIERRON Evelyne	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input 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 Jean-Louis	Direction d'activités qui ont bénéficié d'un financement par PFIZER	1	01/01/2019-19/04/2021	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
2.2	PELÉ Gérard	Administrateur d'activités qui ont bénéficié d'un financement par JANSSEN	1	2017	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

## Dossiers

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

Un bilan semestriel des travaux des deux formations restreintes du CSP a été réalisé par la direction de la surveillance.

L'ANSM a présenté un bilan quantitatif et qualitatif de chaque formation restreinte. Depuis la création du CSP en juillet 2019, il y a eu un total de 26 réunions pour la formation restreinte signal et 19 pour la formation restreinte expertise.

Concernant la formation restreinte expertise :

- Depuis le dernier bilan présenté, soit pour les 4 derniers CSP expertise (septembre, octobre, décembre et janvier), 9 enquêtes nationales de pharmacovigilance ont été présentées. Les membres ont été favorables à la proposition des CRPV rapporteurs et de l'ANSM d'en poursuivre 6 et de clore 3 d'entre elles. Les actions proposées à la suite de la présentation de leurs résultats en comité consistaient majoritairement à la rédaction de commentaires, en lien avec le CRPV rapporteur, dans le cadre de l'évaluation des rapports actualisés de sécurité européens de pharmacovigilance par l'ANSM. Ces commentaires permettent de demander notamment des revues cumulatives de données aux laboratoires sur les signaux potentiels remontés dans le cadre des enquêtes nationales.

Concernant la formation restreinte signal :

- Depuis le dernier bilan présenté, soit pour les 6 derniers CSP signal (septembre, octobre, novembre (2), janvier et février), sur un total de 194 cas reçus, 35 cas marquants de pharmacovigilance ou erreurs médicamenteuses marquantes (hors vaccins COVID-19) ont été présentés en séance, permettant de proposer 33 mesures. Pour rappel, le niveau de risque du signal est classé en 4 niveaux : signal de haut risque (SHR), signal de risque important (SRI), signal de risque moyen (SRM) et signal de risque faible (SRF). Parmi les 35 cas présentés, 54% avaient un niveau de risque important.
- Les principales mesures proposées consistent à transmettre un commentaire dans le cadre de l'évaluation d'un prochain rapport actualisé de sécurité européen, ou de réaliser des investigations supplémentaires afin de compléter l'évaluation du cas. La discussion en séance a porté sur une demande de majoration du niveau de risque dans 8 cas avec maintien en signal de risque moyen (SRM) une fois ; modification du niveau de risque de SRI en SRM pour 2 cas et de SRM en SRI pour 5 cas.
- Les membres du CSP se sont interrogés sur l'issue des commentaires réalisés dans les rapports périodiques de sécurité européens à partir de ces cas marquants afin de pouvoir identifier les arguments pris en compte pour conclure à un signal potentiel et pour retenir les actions proposées. Le CSP reste force de proposition avec, pour l'ensemble des cas, des propositions de mesures additionnelles à la suite de discussions collégiales en séance avec les parties prenantes.

Comme précisé lors du dernier comité en formation plénière, l'ANSM a suivi le nombre de cas marquants « hors COVID » enregistrés dans le cadre des différents CSP PV signal qui se sont déroulés depuis. Ce nombre était en diminution mais il est observé une tendance à son augmentation depuis le dernier CPS plénier.

- Les membres de la formation restreinte signal proposent de mettre en place un retour d'information sur des cas marquants de haut risque et sur le suivi de mesures discutées précédemment.

Ces deux bilans montrent à nouveau la forte implication des membres et un large consensus sur les avis rendus. Un retour plus régulier sur les actions menées par l'agence à la suite des avis du comité de surveillance et pharmacovigilance reste une piste d'amélioration.

Par la suite, des exemples de mesures mises en place à la suite de cas marquants ont été présentés. Il s'agissait d'ouverture d'enquête nationale de PV, de procédure de signal transmise au niveau européen pour prendre des mesures de réduction des risques ou encore de publication de point d'information sur le site de l'ANSM.

- Un membre s'est interrogé sur les critères de choix entre les deux mesures suivantes à l'issue de la présentation d'un cas marquant : la revue des cas par les laboratoires dans le cadre des rapports actualisés de sécurité européens et l'ouverture d'une enquête nationale de PV et ceci soit dans le but de confirmer un signal potentiel, soit de mieux caractériser un signal avéré ou encore de surveiller le profil de risque d'un médicament en complément du suivi européen. Ce choix se fait au cas par cas notamment au regard des données nécessitant d'être analysées et la méthodologie d'analyse la plus adaptée au regard de la problématique soulevée.

Les critères réglementaires ont été demandés afin de comprendre ce qui régit le fait qu'un risque soit mentionné en rubrique 4.4 (mises en garde et précautions d'emploi) et/ou en rubrique 4.8 (effets indésirables) du résumé des caractéristiques du produit (RCP). Les risques sont généralement cités en 4.8 s'il y a des éléments de « preuves » suffisants pour les justifier, et selon les recommandations du guideline européen du RCP [<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/product-information/how-prepare-review-summary-product-characteristics>].

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

Suite à la mise à disposition des vaccins contre la Covid-19, l'ANSM a mis en place un dispositif de surveillance renforcée comprenant notamment un comité de suivi initialement hebdomadaire (ANSM, CRPV, experts):

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>

Des outils de pharmacovigilance ainsi que les actions de l'ANSM au niveau européen ont été présentés.

L'ANSM analyse des SSR (summary safety report / rapport de sécurité sommaire), PSUR (Periodic safety update report / Rapport périodique actualisé de sécurité), signaux EPITT (European pharmacovigilance issues tracking tool / Outil européen de suivi des problèmes de pharmacovigilance) et commentaires. Elle remonte systématiquement les données de sécurité détectées au niveau national constituant un signal potentiel et participe à la discussion collégiale mensuelle au PRAC avec tous les Etats membres sur le profil de sécurité et les nouveaux signaux des vaccins contre la COVID-19. Si à l'issue de l'évaluation européenne un signal de sécurité est validé, l'EMA émet des recommandations pouvant conduire à une mise à jour du RCP et de la notice et/ou des mesures additionnelles de réduction du risque adaptées à la nature du risque.

Un exemple de signaux français et européens a été présenté : les myocardites/péricardites ont été signalées fin avril 2021 pour Comirnaty, ajouté au RCP/notice des vaccins à ARNm en juillet 2021 et en décembre 2021, après analyse complète et approfondie des données par le PRAC (cas, plusieurs études pharmaco-épidémiologiques de pays européens, base de données O/E), une nouvelle modification RCP/notice a été effectuée au niveau européen afin de mentionner la fréquence des myocardites et péricardites pour Comirnaty et Spikevax.

Compte tenu des connaissances sur le profil de risque des vaccins au niveau national, européen et mondial et de la dynamique de la campagne vaccinale, des propositions d'évolution de la méthodologie vaccin Covid-19 pour l'année 2022 sont présentées.

### Point divers : Mise à jour des bonnes pratiques de PV

La mise à jour concerne principalement les points suivants :

- Projet « ouverture » : création des comités surveillance et pharmacovigilance (CSP)
  - Formation restreinte signal
  - Formation restreinte expertise
- Modification du circuit des erreurs médicamenteuses,
- Intégration des précisions émanant du document questions/réponses publié sur le site internet de l'ANSM le 29 juin 2018 dans le chapitre rôle du titulaire et de l'exploitant : organisation du système de pharmacovigilance, obligation d'enregistrement et de déclaration des cas d'effets indésirables, gestion des signaux, système de gestion des risques, système de management de la qualité, archivage.
- Intégration des nouvelles modalités d'accès dérogatoire : autorisation d'accès précoce (AAP), autorisation d'accès compassionnel (AAC) et cadre de prescription compassionnel (CPC).

La réforme des vigilances (décret n°2021-125 du 5 février 2021 sur les vigilances des produits de santé) n'est pas intégrée à ce stade compte tenu des discussions encore en cours pour adapter les textes. Il sera intégré dans un second temps. Un membre du CSP a suggéré qu'une saisine officielle des partenaires concernés par les bonnes pratiques de PV soit effectuée lors d'une prochaine mise à jour des BPPV même si certaines personnes ont amené des contributions en amont compte tenu de l'importance du sujet. L'ANSM a effectué une telle consultation lors de la sortie des BPPV en 2016 mais ne l'a pas réalisée en 2022 car il s'agit d'une mise à jour de certains points et non d'une refonte complète.