

Direction : SURVEILLANCE
Pôle : Gestion du signal
Personne en charge : Evelyne PIERRON

COMITE SCIENTIFIQUE PERMANENT

Surveillance et Pharmacovigilance Formation restreinte SIGNAL

Ordre du jour de la séance du 05 juillet 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 17 mai 2022	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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BEYENS Marie-Noëlle	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BOUQUET Sylvain	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHENAF Chouki	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
CHOUCHANA Laurent	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>
GUILLEMANT-MASSY Nathalie	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LEPELLEY Marion	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ANSM			
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
MOUNIER Céline	Directrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BENKEBIL Mehdi	Directeur adjoint	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>
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"/>
Pôle Sécurisation			
PAGE Annabelle	Référente pharmacovigilance sécurisation	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TONNAY Véronique	Référente pharmacovigilance sécurisation	<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"/>

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Pôle 2 Hématologie, oncohématologie, néphrologie			
ANDREOLI Laura	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GADEYNE Marie	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RAJHI Wafa	Evaluatrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
VERMILLARD Violaine	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle 4 Cardiologie, vaisseaux thrombose réanimation, antidotes stomatologie, ophtalmologie			
BENSAAD Badis-Lakhdar	Chef de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
TIQUET Laure	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle 5 Endocrinologie, gynéco-obstétrique, urologie, allergologie, pneumologie, ORL			
BURRUS Benjamin	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TARDIEU Marie	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 2			
Pôle 3 Dermatologie, déficits enzymatiques, médecine interne, hépatologie, gastro-entérologie			
DUMARCET Nathalie	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
HUEBER Stéphanie	Evaluatrice	<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
9010	BIDAULT Irène	Proche parent ayant des activités au sein du laboratoire Lilly	Type 2	En cours	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
9077	DUBOURDIEU Jean-Louis	Responsabilité dans une structure financée (subventions, conventions...) par une entreprise ou société de conseil du secteur des produits de santé : ROCHE, PFIZER	Type 2	≤ 2 ans	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
9077	ROUBY Franck	Co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude en matière d'essais cliniques, et préclinique : ABBVIE, ROCHE	Type 1	≤ 5 ans	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input checked="" type="checkbox"/>
8964 9061	TEINTURIER Nathalie	Proche parent ayant des activités au sein du laboratoire Novartis	Type 2	En cours	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

1.2. Adoption du compte-rendu de la séance du 17 mai 2022

Pas de commentaires ou corrections.

Dossiers

2.1 Revue des cas marquants et des erreurs médicamenteuses marquantes

RETSEVMO 80 mg, gélule (selpercatinib)

Cytolyse hépatique

Numéro CM	9010
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	DMM 1-POLE 1-ONCO
CRPV ou experts en charge	M. Jean-Luc FAILLIE Mme Haleh BAGHERI

Avis du CSP

Majoration du niveau de risque du fait de la gravité de l'atteinte hépatique (SRF en SRM).
Discussion sur les informations actuellement disponibles dans le RCP en 4.4 et 4.8 concernant le risque hépatique: la question s'est posée de savoir si elles sont suffisamment informatives pour les cliniciens, compte tenu du fait que le terme actuel est dans le SOC investigations.
La réintroduction positive dans ce cas le rend particulièrement robuste et justifierait une mise à jour du RCP pour ajouter le risque de cytolysse hépatique.
Les atteintes hépatiques sont mentionnées dans le PGR comme « risque potentiel important ».

Proposition :

Majoration du niveau de risque.
Commentaire dans le PSUR qui est en cours d'évaluation sur la formulation des atteintes hépatiques en 4.8.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

MITOMYCINE laboratoire non précisé (mitomycine)

Dermite eczémateuse - Éruption eczématiforme

Numéro CM	8991
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	DMM 1-POLE 1-ONCO
CRPV ou experts en charge	Mme Anne DAUTRICHE Mme Marie-Blanche VALNET RABIER

Avis du CSP

Survenue d'une éruption eczématiforme folliculaire sur fond de psoriasis vulgaire (pas de biopsie). Demande de majoration du niveau de risque (SRF en SRM) du fait de la perte de chance pour ce patient car les cliniciens ont contre-indiqué les médicaments de la même famille. D'autres cas sont identifiés dans la BNPV et Vigilyze ainsi que dans la littérature. Le RCP mentionne des effets cutanés mais pas précisément de cette nature. Un prochain PSUR est attendu en octobre 2026. Un commentaire pourra être fait à cette occasion.

Proposition :

Majoration du niveau de risque.
Commentaire dans un prochain PSUR.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

Enzalutamide (enzalutamide)

Hépatite cytolitique

Numéro CM	9066
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DMM 1-POLE 1-ONCO
CRPV ou experts en charge	Mme Elisabeth POLARD Mme Nathalie MASSY

Avis du CSP

Survenue d'une atteinte hépatique cytolitique (transaminases à 11N), avec une évolution favorable à l'arrêt du traitement et sans autres causes identifiées. Proposition de modification du niveau de risque (SRM en SRI), au vu des données publiées, de la disproportionnalité identifiée dans la BNPV, de la similitude de l'enzalutamide avec l'apalutamide pour lequel cet effet indésirable est listé et du caractère potentiellement grave.

Un commentaire sera fait à partir de ce cas dans le prochain PSUR (août 2023) pour demander une revue des cas de toxicité hépatique (avec un focus sur les cas d'hépatite cytolitique), ainsi qu'une discussion sur deux publications récentes issues des données de la BNPV.

Proposition :

Majoration du niveau de risque.
Commentaire dans le prochain PSUR.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

CALQUENCE 100 mg, gélule (acalabrutinib)

Fragilité dentaire

Numéro CM	9023
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	DMM 1-POLE 2-HEMATO
CRPV ou experts en charge	M. Laurent CHOUCHANA M. Franck ROUBY

Avis du CSP

Fragilité dentaire constatée avec cassures spontanées au bout de 2 à 3 mois de traitement. D'autres cas ont été identifiés dans la BNPV avec l'ibrutinib, de la même classe médicamenteuse. Certains articles proposent un rationnel pharmacologique pouvant expliquer un remodelage osseux et dentaire avec ce type de substance. Actuellement, ce risque n'est pas spécifiquement discuté dans les PSURs. Les autres atteintes dentaires rapportées sont plutôt d'ordre infectieux. Proposition de majoration du niveau de risque (de SRF en SRM) du fait de la plausibilité pharmacologique, et de la méconnaissance probable des patients et des professionnels de santé du caractère iatrogène possible pour ce type de symptôme (sous-notification). Il est aussi précisé l'intérêt potentiel de prévoir un bilan dentaire avant ce type de traitement. Il est prévu une publication de ce cas. Un commentaire sera fait dans le prochain PSUR et selon cette évaluation, un contact sera établi avec les chirurgiens-dentistes.

Proposition :

Majoration de niveau de risque.
Commentaire dans le prochain PSUR.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

VENETOCLAX,RITUXIMAB (VENETOCLAX,RITUXIMAB)

Fractures multiples

Numéro CM	9077
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	DMM 1-POLE 2-HEMATO
CRPV ou experts en charge	Mme Martine ALT-TEBACHER M. Chouki CHENAF

Avis du CSP

Survenue de fractures multiples dans les 2 mois suivant le début du traitement pour une leucémie lymphoïde chronique chez une patiente ayant une ostéoporose mais avec une densitométrie stable depuis 11 ans. Il est difficile d'évaluer le rôle du traitement vu ses antécédents. Peu d'éléments sont identifiés avec le venetoclax mais il existe d'autres cas rapportés ou publiés avec le rituximab.

Proposition de majoration du niveau de risque (de SRF en SRM) du fait du nombre élevé de cas identifiés. Un commentaire sera fait dans le prochain PSUR du rituximab pour une revue de données du risque de fracture (novembre 2022).

Proposition :

Majoration de niveau de risque.
Commentaire dans le prochain PSUR du rituximab.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

FERINJECT 50 mg/ml, solution injectable/pour perfusion (carboxymaltose ferrique)

Choc septique

Numéro CM	9081
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DMM 1-POLE 2-HEMATO
CRPV ou experts en charge	Mme Marion LEPELLEY Mme Marie-Noëlle BEYENS

Avis du CSP

Il s'agit de 2 cas de choc septique rapportés chez des patients traités par du fer injectable. Le RCP mentionne qu'il est "conseillé d'interrompre le traitement par Ferinject chez les patients présentant une bactériémie". Il serait important pour le clinicien d'avoir une information plus précise sur ce risque infectieux (en rubrique 4.8), et de pouvoir identifier les patients à risque. Ce risque est suivi dans les PSURs. Un mécanisme est suggéré. Une enquête de pharmacovigilance permettrait de compléter l'évaluation des cas rapportés et ainsi proposer un commentaire documenté dans le prochain PSUR, en distinguant les infections de novo des cas correspondant à des aggravations d'infection.

Proposition :

Expertise des cas rapportés en distinguant les infections de novo des cas d'aggravation d'infection, avec ouverture d'une enquête de pharmacovigilance.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

ATORVASTATINE ARROW GENERIQUES 20 mg, comprimé pelliculé (atorvastatine calcique trihydratée)

Colite lymphocytaire

Numéro CM	8987
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	DMM 1-POLE 4-CARDIO
CRPV ou experts en charge	Mme Elisabeth POLARD Mme Nathalie MASSY

Avis du CSP

Proposition de majoration du niveau de risque (de SRF en SRM) du fait du caractère nouveau et de la gravité.

Une revue des cas de colite microscopique (qui inclut les cas de colite lymphocytaire) sera demandé dans le cadre d'un commentaires du prochain PSUSR (janvier 2024).

Proposition :

Majoration du niveau de risque.
Commentaire dans le prochain PSUR.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

BROMHYDRATE DE SCOPOLAMINE RENAUDIN 0,025 %, solution injectable (bromhydrate de scopolamine)

Coma - Mydriase

Numéro CM	9002
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DMM 1-POLE 5-ENDO
CRPV ou experts en charge	Mme Sophie GAUTIER M. Antoine PARIENTE

Avis du CSP

Survenue d'un coma chez un patient traité pour hypersecrétion bronchique dans un contexte de soins palliatifs. Régression du coma à l'arrêt du traitement. Les effets anti-cholinergiques sont précisés dans le RCP avec un risque de « confusion mentale, agitation, hallucinations, délire ...» mais il n'est pas précisé le risque de troubles de la conscience avec coma. Il a été précisé que cet effet n'est pas forcément recherché dans le cadre de soins palliatifs, et précisément avec ce médicament qui vise seulement à atténuer l'hypersecrétion bronchique bruyante.

Proposition :

Revoir l'information produit afin de préciser le risque de coma.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

COSENTYX 300 mg, solution injectable en stylo prérempli (sécukinumab ((MAMMIFERE/HAMSTER/CELLULES CHO)))

Carcinome papillaire thyroïdien

Numéro CM	9061
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DMM 2-POLE 3-GASTRO
CRPV ou experts en charge	Mme Elisabeth POLARD Mme Nathalie MASSY

Avis du CSP

Voir aussi le cas 8964.

Survenue d'un cancer papillaire de la thyroïde au bout de 2 ans de traitement par sécukinumab pour un psoriasis sévère chez une patiente sans autres antécédents ou traitement. A l'issue de l'enquête de pharmacovigilance présentée en juin 2021, il avait été proposé la réalisation d'une étude pharmaco-épidémiologique sur le risque de cancer secondaire.

Discussion sur la nécessité de mieux cerner ce risque pour le traitement d'une pathologie qui ne met pas en jeu le pronostic vital et de privilégier la réalisation d'une étude pharmacoépidémiologique plutôt que le suivi des notifications spontanées.

L'évaluation du risque de cancer hématologique pourrait être dissocié du risque de cancer solide.

Proposition :

Proposer au GIS-EPIPHARE la réalisation d'une étude pharmacoépidémiologique.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

COSENTYX (sécukinumab ((MAMMIFERE/HAMSTER/CELLULES CHO)))

Lésion hépatique - Lymphome de bas grade

Numéro CM	8964
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DMM 2-POLE 3-GASTRO
CRPV ou experts en charge	Mme Martine ALT-TEBACHER M. Chouki CHENAF

Avis du CSP

Voir aussi le cas 9061.

Découverte fortuite de nodules hépatiques au décours d'un bilan pré-greffe (néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA) avec un diagnostic de lymphome à petites cellules chez une patiente traitée depuis 2 ans (délai court) par sécukinumab mais exposée auparavant à des traitements successifs immunosuppresseurs pour son psoriasis. Il n'est pas précisé le bilan d'extension mais il est constaté une régression au contrôle à 6 mois après l'arrêt du traitement. Proposition de majoration du niveau de risque (SRM en SRI) compte tenu de la nature de l'effet. Ce risque est suivi dans les PSURs.

Discussion sur la nécessité de mieux cerner ce risque pour le traitement d'une pathologie qui ne met pas en jeu le pronostic vital et de privilégier la réalisation d'une étude pharmacoépidémiologique plutôt que le suivi des notifications spontanées.

L'évaluation du risque de cancer hématologique pourrait être dissocié du risque de cancer solide.

Proposition :

Majoration du niveau de risque.


Proposer au GIS-EIPHARE la réalisation d'une étude pharmacoépidémiologique

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 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
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