

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 4 octobre 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 20 septembre 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 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"/>
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 checked="" type="checkbox"/>	<input 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"/>
Expert(s)			
JOURDAIN Hugo	Statisticien GIS EPI-PHARE	<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	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BIENVENU Jean-Baptiste	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EMERY-MOREL Frédérique	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MOLONEY Linda	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIERRON Evelyne	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle Sécurisation			
ALLUE Delphine	Référente erreurs médicamenteuses	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SACCAL-DIAB Dahlia	Référente usage non conforme	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
FERARD Claire	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
TONNAY Véronique	Référente pharmacovigilance sécurisation	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 1			
Pôle 1 Oncologie solide			
BRETON Emilie	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle 2 Hématologie, oncohématologie, néphrologie			
ANDREOLI Laura	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GADEYNE Marie	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Pôle 4 Cardiologie, vaisseaux thrombose réanimation, antidotes stomatologie, ophtalmologie			
BENSAAD Badis-Lakhdar	Chef de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GOEBEL Françoise	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"/>
LE MONNIER-CHABERT Aude	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TARDIEU Marie	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 2			
Pôle 4 Maladies infectieuses et émergente			
BARIL Laurence	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
VITORES Aurélie	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
N° 9280	DUBOURDIEU Jean-Louis	Responsabilité dans une structure financée (subventions, conventions...) par une entreprise ou société de conseil du secteur des produits de santé : ROCHE	2	inférieur ou égal à 2 ans	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
N° 9280	ROUBY Franck	Co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude en matière d'essais cliniques, et préclinique : ROCHE	1	inférieur ou égal à 5 ans	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input checked="" type="checkbox"/>
N° 9252	JOURDAIN Hugo	Activité principale, rémunérée ou non, exercée actuellement et au cours des 5 dernières années, à temps plein ou à temps partiel : ASTRAZENECA	2	inférieur ou égal à 5 ans	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

1.2. Adoption du compte-rendu de la séance du 20 septembre 2022

L'adoption du compte-rendu du CSP Signal du 20 septembre 2022 est reportée lors de la séance du **CSP Signal du 8 novembre 2022**.

Dossiers

2.1 Revue des cas marquants et des erreurs médicamenteuses marquantes

IVOSIDENIB

Aphasie

Numéro CM	9299
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DMM 1-POLE 1-ONCO
CRPV ou experts en charge	Mme Martine ALT-TEBACHER M. Chouki CHENAF

Avis du CSP

Discussion sur la majoration du niveau de risque de SRM en SRI, du fait du niveau de preuve sur le signal potentiel suite à la publication dans le *Journal of Clinical Oncology* de juin 2020 de résultats d'une étude de phase 1 mentionnant un taux de 15,6% de cas d'aphasie chez les patients de cette étude. A noter que dans le protocole d'utilisation thérapeutique de l'accès compassionnel, le risque d' « aphasie » est mentionné parmi les événements indésirables les plus fréquemment rapportés dans les indications de LAM et de cholangiocarcinome.

Discussion autour de la nécessité d'informer de ce risque les patients pris en charge dans le cadre de cet accès compassionnel.

Une demande de revue qualitative des données (caractéristiques cliniques, délai de survenue, évolution, antécédents, ...) des cas d'aphasie rapportés dans cette étude va être demandée au laboratoire. Ce cas va également être transmis au CRPV rapporteur en charge du suivi de l'accès précoce.

Proposition :

Majoration du niveau de risque.
Demande de revue de données au laboratoire.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

RIXATHON 500 mg, solution à diluer pour perfusion (rituximab ((MAMMIFERE/HAMSTER/CELLULES CHO)))

2 cas - Réaction liée à la perfusion (urticaire et œdème de la lchette) switch MABTHERA vers RIXATHON

Numéro CM	8750
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DMM 1-POLE 2-HEMATO
CRPV ou experts en charge	M. Laurent CHOUCHANA M. Franck ROUBY

Avis du CSP

Ces 2 cas de réactions liées à la perfusion (urticaire et œdème de la lchette) lors du passage chez le patient de Mabthera® vers Rixathon® (biosimilaire) s'inscrivent dans une problématique déjà remontée d'un possible sur-risque de réaction d'hypersensibilité lors du switch du princeps vers le biosimilaire.

Une étude sur cette problématique a été menée par le GIS EPI-PHARE à partir des données du SNDS (sur une période d'inclusion débutée en octobre 2017 et clôturée en décembre 2021). Quatre analyses ont été réalisées dans cette étude : l'association entre le risque d'hypersensibilité et l'injection de rituximab (princeps ou biosimilaire) à l'initiation, lors du switch princeps vers biosimilaire, au moment de la première injection et lors d'injection répétées dans le temps.

Les résultats de cette étude n'ont pas montré un sur-risque d'hypersensibilité à l'initiation d'un biosimilaire (par rapport au princeps), lors d'un switch du princeps vers un biosimilaire et au cours du temps.

Les résultats de l'étude devraient être publiés prochainement dans la revue Biodrugs.

Proposition :

Pas d'action supplémentaire.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

NICARDIPINE (chlorhydrate de nicardipine)

Hypoxie - Désaturation

Numéro CM	9272
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

Discussion sur la majoration du niveau de risque de SRF en SRM du fait de la gravité du cas et du rationnel pharmacologique.

Les cas d'hypoxémie seront surveillés dans le prochain PSUSA de nicardipine. Un commentaire sera fait selon les données disponibles.

Proposition :

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

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

NUCALA 100 mg, poudre pour solution injectable (mépolizumab ((MAMMIFERE/HAMSTER/CELLULES CHO)))

Kérato-uvéïte herpétique

Numéro CM	9265
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	DMM 1-POLE 5-ENDO
CRPV ou experts en charge	Mme Sophie GAUTIER M. Antoine PARIENTE

Avis du CSP

Discussion sur la majoration du niveau de risque de SRF en SRM.

Le risque d'herpès/zona n'est pas un effet indésirable mentionné dans le RCP européen alors qu'il est référencé dans le RCP étausien.

La proposition est faite de colliger les données disponibles sur ce risque pour un commentaire dans le prochain PSUSA (prévu en décembre 2022) afin de demander une revue des cas au laboratoire. Par la suite, en fonction des données qui seront transmises, il pourra être demandé une mise à jour du RCP européen.

Proposition :

Majoration du niveau de risque.
Demande de revue de données.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

FORXIGA 10 mg, comprimé pelliculé (dapagliflozine propanediol monohydraté)

Ulcération génitale

Numéro CM	9252
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	DMM 1-POLE 5-ENDO
CRPV ou experts en charge	Mme Elisabeth POLARD Mme Nathalie MASSY

Avis du CSP

Les cas sont peu documentés mais la chronologie est évocatrice avec des ulcérations génitales survenues rapidement après l'instauration du traitement, avec un déchallenge positif. Un autre cas similaire a été retrouvé dans la BNPV. Le RCP de dapagliflozine rapporte déjà un risque d'infections génitales.

La discussion a porté sur la majoration du niveau de risque de SRF en SRM de par les conséquences potentielles : l'ulcération peut être une porte d'entrée vers des infections plus graves, comme la gangrène de Fournier (effet indésirable référencé dans le RCP de la molécule), les urines sucrées pouvant être un terrain favorable au développement d'infections. Le lien n'est cependant pas encore établi entre la molécule et l'effet indésirable (le mécanisme n'est pas encore clair), mais ne peut cependant pas être exclu.

Besoin d'explorer ce risque car les extensions d'indications vont augmenter la taille de la population exposée à la dapagliflozine.

Un commentaire sera fait dans le prochain PSUSA (prévu pour 2023) pour demander une revue des cas d'ulcérations génitales.

Les cas seront pris en compte dans le cadre de l'enquête nationale en cours.

Proposition :

Majoration du niveau de risque.

Demande de revue de données au laboratoire.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

ACTIFED RHUME, comprimé (paracétamol/chlorhydrate de pseudoéphédrine/chlorhydrate de triprolidine)

AVC sur sd de vasoconstriction cérébrale

Numéro CM	9276
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DMM 1-POLE 5-ENDO
CRPV ou experts en charge	Mme Marion LEPELLEY Mme Marie-Noëlle BEYENS

Avis du CSP

Le cas rapporte la survenue d'un syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (SVCR) chez une patiente (sans antécédents ou facteurs de risque) après 1 semaine de prise d'Actifed rhume (paracétamol, pseudoéphédrine, triprolidine).

Il s'agit d'un effet indésirable connu et suivi avec les vasoconstricteurs. Une réunion a eu lieu avec les professionnels de santé (pharmaciens, médecins généralistes) et les associations de patients pour mettre en place des mesures de réduction du risque supplémentaires. Une communication sera faite auprès des parties prenantes sur ces mesures.

Proposition :

Pas d'action supplémentaire.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

ROVALCYTE 50 mg/ml, poudre pour solution buvable (chlorhydrate de valganciclovir)

EMM / Erreur de dose du médicament administré

Numéro CM	9280
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DMM 2-POLE 5-VIROGEN
CRPV ou experts en charge	Mme Marion LEPELLEY Mme Marie-Noëlle BEYENS

Avis du CSP

Ce cas rapporte à la fois une erreur de prescription et une erreur de reconstitution. Si le facteur humain est bien mis en évidence dans la survenue de ces erreurs, une mauvaise compréhension des instructions sur la reconstitution, pas suffisamment mises en exergue dans la notice, semble être un facteur contributif.

Une requête dans la BNPV a permis de retrouver d'autres cas d'erreurs médicamenteuses rapportant des problèmes de reconstitution et d'administration en lien possiblement avec une mauvaise compréhension de la notice.

Il est recommandé que le produit soit reconstitué par pharmacien et manipulé avec précaution (l'inhalation doit être évitée) en raison du risque tératogène. Cette recommandation semble peu connue des praticiens et en pratique difficilement réalisable en officines. La présentation du médicament pourrait être améliorée en introduisant par exemple un trait de jauge sur le flacon pour faciliter la reconstitution. Les modalités de reconstitution devraient être davantage mises en exergue dans la notice et complétées par un schéma explicatif.

Le produit étant autorisé via une procédure de reconnaissance mutuelle, il est proposé d'échanger sur cette problématique avec le pays rapporteur au niveau européen, afin de voir si de possibles actions seraient envisageables auprès du laboratoire (notamment un renforcement des messages dans la notice voire sur l'étiquetage) et ce, avant la soumission du prochain PSUR attendu en 2026.

Proposition :


Echange sur ces erreurs médicamenteuses avec le pays rapporteur européen.

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



SNDS :	Systeme National des Données de Santé
SOC :	System Organ Class
SRF :	Signal de risque faible
SRM :	Signal de risque moyen
SRI :	Signal de risque important