

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 6 décembre 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 novembre 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHOUCHANA Laurent	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ROUBY Franck	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ALT-TEBACHER Martine	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
POROKHOV Béatrice	Chargée de mission	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle Gestion du signal</b>			
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"/>
NDIAYA Joachim	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIERRON Evelyne	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle Sécurisation</b>			
PERRIOT Sylvain	Réfèrent pharmacovigilance sécurisation	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TONNAY Véronique	Référente pharmacovigilance sécurisation	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 1</b>			
<b>Pôle 1 Oncologie solide</b>			
MAHUNGU Janine	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PATRAS-DE-CAMPAIGNO Emilie	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle 2 Hématologie, oncohématologie, néphrologie</b>			
ABOU-SAMRA Maria	Apprentie évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANDREOLI Laura	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle 5 Endocrinologie, gynéco-obstétrique, urologie, allergologie, pneumologie, ORL</b>			
BURRUS Benjamin	Evaluateur	<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°9447	DUBOURDIEU Jean-Louis	Responsabilité dans une structure financée (subventions, conventions...) par une entreprise ou société de conseil du secteur des produits de santé : PFIZER.	2	inférieur ou égal à 2 ans	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

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

L'adoption du compte-rendu de la séance du 8 novembre 2022 a été reportée à la séance du CSP Signal du 10 janvier 2023.

## Dossiers

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

#### IBRANCE (palbociclib)

#### Atteinte hépatique mixte ictérique - Atteinte cytolytique-cholestatique mixte - Ictère

Numéro CM	9447
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	DMM 1-POLE 1-ONCO
CRPV ou experts en charge	Mme Elisabeth POLARD-RIOU Mme Nathalie GUILLEMANT-MASSY

#### Avis du CSP

La discussion a porté sur une demande de majoration du niveau de risque de SRF en SRM du fait du rechallenge positif (réapparition de l'atteinte hépatique après réintroduction du palbociclib, avec ictère à bilirubine conjuguée sans insuffisance hépatocellulaire).

Le palbociclib est suivi en enquête par le CRPV d'Angers. Dans le dernier rapport d'enquête de décembre 2021, le rapporteur indiquait que les données disponibles ne permettaient pas de caractériser le risque potentiel hépatique, mais qu'un focus serait fait sur ce risque dans les prochains rapports.

Il y a déjà dans la section 4.8 du RCP des données sur les troubles hépatiques, mais qui sont renseignées dans le tableau des effets indésirables sur la base des données issues des essais cliniques dans le SOC « Investigations » et dans un autre tableau qui décrit les anomalies biologiques (élévation de l'ALAT et élévation de l'ASAT de grade 3 et 4) mais il n'y pas de description clinique de ces atteintes hépatiques (pas de rubrique relative au SOC « Affections hépatobiliaires ». Les médecins ne seraient cependant pas suffisamment alertés par ces rubriques car il manque une description clinique de ces atteintes hépatiques.

Il a été rappelé l'importance de prendre connaissance du contenu du RCP, de l'interprétation des différentes rubriques, notamment dans le cadre de la formation initiale des professionnels de santé.

Proposition :

Majoration du niveau de risque en SRM.

Revue des données dans le cadre d'un commentaire dans le prochain PSUSA.

#### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

## ERBITUX (cétuximab ((MAMMIFERE/SOURIS/SP2/O)))

### Réaction anaphylactique à la 1ère cure

Numéro CM	9499
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DMM 1-POLE 1-ONCO
CRPV ou experts en charge	M. Laurent CHOUCHANA M. Franck ROUBY

### Avis du CSP

Il a déjà été discuté de la nécessité de mettre en place un test de détection des IgE alpha gal pour prévenir le risque de survenue d'une réaction anaphylactique chez les patients traités par cétuximab.

Les valeurs prédictives des tests sont déjà connues et publiées dans la littérature, et considérées comme insuffisamment robustes pour identifier les patients à haut risque et proposer une conduite à tenir précise au vu du résultat sous la forme d'une contre-indication ou d'une désensibilisation. Le CSP Oncologie avait précédemment indiqué aussi que le test était très peu connu des praticiens, et utilisé plutôt pour compléter un diagnostic après une réaction plutôt qu'à titre prédictif.

Un bilan avait été réalisé avec les CRPV de Caen et de Dijon en janvier 2021 pour faire un état des lieux des données disponibles et définir un plan d'action.

Ce cas n'apporte pas de nouvelles données par rapport à ce qui est déjà connu (au niveau de la performance diagnostique des tests), mais un nouveau état des lieux est prévu pour le prochain PSUR de 2023 suite à notre dernier commentaire, à partir notamment des nouvelles données publiées sur la qualité des tests (<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa074943>, <https://www.snfge.org/content/le-dosage-des-ige-specifiques-anti-cetuximab-pe>).

L'ANSM participera aux discussions en tant qu'Etat-Membre concerné par l'AMM de cette substance.

Il est déjà prévu dans la section 4.4 du RCP une surveillance lors de la première injection pour prévenir des conséquences potentiellement graves d'une réaction anaphylactique (matériel de réanimation disponible, surveillance renforcée). A noter que jusqu'à présent, il n'a pas été signalé de problème de prise en charge lors de la survenue de cet effet indésirable.

Les sociétés françaises de cancérologie mais aussi de gastro-entérologie et d'allergologie seraient à solliciter pour les prochaines discussions sur la mise en place d'éventuelles recommandations.

Proposition :

Un commentaire sera fait dans le prochain PSUSA en fonction des nouveaux éléments sur les réactions anaphylactiques.

Solliciter les sociétés savantes de gastro-entérologie (SNFGE) et d'allergologie lors de prochaines discussions en complément des autres institutions consultées jusque-là.

### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

## VIDAZA (azacitidine)

### Insuffisance cardiaque aiguë - Syndrome de Tako-Tsubo

Numéro CM	9495
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DMM 1-POLE 2-HEMATO
CRPV ou experts en charge	M. Laurent CHOUCHANA M. Franck ROUBY

### Avis du CSP

---

La discussion a porté sur une demande de majoration du niveau de risque de SRM en SRI. Il est mentionné dans le RCP une augmentation significative du risque d'effets indésirables cardiaques chez les patients traités par azacitidine avec des antécédents connus de maladie cardiovasculaire ou pulmonaire.

Une revue des données européennes des cas d'insuffisance cardiaque n'avait pas permis d'établir un lien avec l'azacitidine.

Quant au risque plus spécifique de syndrome de Tako-Tsubo avec l'azacitidine, Il existe un faible nombre de cas : 5 cas dans EudraVigilance dont 2 cas pouvant être retenus : ce cas et 1 cas japonais. Ce cas pourra être transmis dans le cadre de la revue au niveau européen prévue pour 2024.

Proposition :

Majoration du niveau de risque en SRI.

Transmettre les cas de syndrome de Tako-Tsubo au PRAC rapporteur en prévision du prochain PSUSA.

### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

**SYMKEVI 100 mg/150 mg, comprimé pelliculé, KALYDECO, KAFTRIO  
(tezacaftor/ivacaftor, ivacaftor, élexacaftor/tezacaftor/ivacaftor)**

**Cataracte (gauche) - Trouble de l'humeur**

<b>Numéro CM</b>	<b>9464</b>
<b>Niveau de risque</b>	<b>SRM</b>
<b>Directions concernées</b>	<b>DMM 1-POLE 5-ENDO</b>
<b>CRPV ou experts en charge</b>	<b>Mme Elisabeth POLARD-RIOU Mme Nathalie GUILLEMANT-MASSY</b>

**Avis du CSP**

Le risque potentiel de cataracte est mentionné dans la section 4.4 du RCP de ces médicaments avec la nécessité d'un suivi ophtalmique, mais ces mises en garde ne concernent que la population pédiatrique faisant suite aux données des essais non cliniques sur le rat juvénile chez qui avait été observé cet effet indésirable.

Il n'existe pas de recommandations actuellement chez les patients adultes concernant le risque de cataracte. A noter également que s'agissant de médicaments peu prescrits, l'effet indésirable est peu connu des prescripteurs, d'autant que les patients atteints de mucoviscidose sont déjà identifiés comme à risque majoré de développer une cataracte.

A partir de ce cas, il va être fait un commentaire au rapporteur dans le prochain PSUR pour que la caractérisation de ce risque comme risque potentiel ou risque identifié (et par conséquent son possible ajout en rubrique 4.8 du RCP) soit rediscuté sur la base des données cumulatives, et que la pertinence d'étendre les recommandations actuelles de suivi ophtalmique régulier à la population adulte (rubrique 4.4).

Concernant les troubles de l'humeur, l'évaluation de ce risque a été reconduite dans le prochain PSUR (périodicité : 6 mois). Il s'agit d'une complication qui semble déjà avoir été identifiée par certains professionnels de santé qui adaptent la posologie en fonction des troubles, et il est proposé d'informer sur ce risque, sans attendre l'évaluation prévue, par diffusion auprès du réseau des CRPV de la brève publiée par le CRPV de Lille (<https://pharmacovigilance-ndpc.fr/wp-content/uploads/2022/11/Breves-n%C2%B075-juillet-octobre-2022.pdf>) afin de favoriser la notification des cas. Le besoin de faire une publication scientifique sur ce risque a été également évoqué.

Proposition :

Revue des données dans le cadre d'un commentaire dans le prochain PSUR pour confirmer le risque de cataracte chez la population pédiatrique, et également pour évaluer la nécessité d'étendre ce risque à l'adulte et de faire des recommandations de surveillance et de suivi.

Prévoir une information aux professionnels de santé sur le risque des troubles de l'humeur avec ces traitements.

**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

SNFGE : Société Nationale Française de Gastro-Entérologie  
SOC : System Organ Class  
SRF : Signal de risque faible  
SRM : Signal de risque moyen  
SRI : Signal de risque important