

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 10 janvier 2023

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 8 novembre 2022	pour adoption
1.3 Adoption du compte-rendu de la séance du 6 décembre 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 checked="" type="checkbox"/>	<input 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
CHOUCHANA Laurent	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GAUTIER Sophie	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 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			
BENKEBIL Mehdi	Directeur adjoint	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>
N'DIAYE Joachim	Interne	<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"/>
PAGE Annabelle	Référente pharmacovigilance sécurisation	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TONNAY Véronique	Référente pharmacovigilance sécurisation	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Projet Cannabis Médical			
RICHARD Nathalie	Directrice du projet	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MONZON Emilie	Chargée de mission	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 1			
Pôle 3 Greffe, thérapie cellulaire, transfusion, médicaments dérivés du plasma, radio-pharmaceutiques, agents de contraste			
MATKO Caroline	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
TERENDIJ Carline	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Pôle 4 Cardiologie, vaisseaux thrombose réanimation, antidotes stomatologie, ophtalmologie			
BENSAAD Badis-Lakhdar	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GOEBEL Françoise	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TIQUET Laure	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle 5 Endocrinologie, gynéco-obstétrique, urologie, allergologie, pneumologie, ORL			
TARDIEU Marie	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 2			
Pôle 3 Dermatologie, déficits enzymatiques, médecine interne, hépatologie, gastro-entérologie			
CAMHAJ Nicolas	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUMARCET Nathalie	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HUEBER Stéphanie	Évaluatrice	<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°9519	DUBOURDIEU Jean-Louis	Direction d'activités qui ont bénéficié d'un financement par un organisme à but lucratif dont l'objet social entre dans le champ de compétence. Laboratoire Bayer.	Type 2	inférieur ou égal à 2 ans	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
N°9556	DUBOURDIEU Jean-Louis	Direction d'activités qui ont bénéficié d'un financement par un organisme à but lucratif dont l'objet social entre dans le champ de compétence. Laboratoire Novo Nordisk.	Type 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

Pas de commentaire. Le compte-rendu est adopté.

1.3. Adoption du compte-rendu de la séance du 6 décembre 2022

Document à adopter non encore finalisé. Adoption reportée au CSP Signal du 7 février 2023.

Dossiers

2.1 Revue des cas marquants et des erreurs médicamenteuses marquantes

[¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 1000 MBq/mL, solution injectable/pour perfusion (Lutécium (177Lu) vipivotide tetraxetan)

Cytolyse hépatique - Cholestase - Anémie - Thrombopénie - Insuffisance rénale aiguë - Détérioration générale de l'état de santé

Numéro CM	9483
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DMM 1-POLE 3-STARC
CRPV ou experts en charge	Mme Elisabeth POLARD-RIOU Mme Nathalie GUILLEMANT-MASSY

Avis du CSP

Le cas concerne un patient suivi pour un adénocarcinome de la prostate ayant présenté une dégradation rapide des fonctions hépatique et rénale 38 jours après une première administration de Lutécium-PSMA-617 (statut d'autorisation d'accès précoce : AAP). Le patient avait des métastases hépatiques mais une fonction hépatique normale avant le début du traitement.

Discussion collégiale sur la question de savoir si la présence de métastases hépatiques est un facteur de risque pouvant induire une insuffisance hépatique majeure conduisant au décès, même en cas de bilan normal initial. Les patients avec métastases hépatiques ont été inclus dans les essais cliniques et dans le cadre de l'AAP (ils font partie de l'indication préconisée). Selon le RCP, une surveillance hépatique doit être réalisée avant chaque administration et 3 semaines après chaque administration. A noter que la surveillance lors des essais cliniques était plus rapprochée.

La rubrique 4.2 du RCP (Posologie et mode d'administration) contient un tableau détaillé sur la prise en charge de la toxicité. En fonction de l'événement hépatique (élévation isolée de la bilirubinémie totale, élévation isolée de l'ASAT ou ALAT ou élévations combinées de l'ASAT ou de l'ALAT et de la bilirubinémie totale), le traitement est maintenu, réduit ou interrompu. Il est proposé de solliciter l'avis d'un médecin spécialiste hépatologue pour avis sur le rythme de surveillance du bilan hépatique, même en cas de bilan hépatique normal à l'initiation du traitement et aussi sur la conduite à tenir pour les patients avec métastases hépatiques. Discussion à prévoir également avec un hépatologue sur la référence à l'état initial du patient dans la rubrique 4.2 (en ce qui concerne une élévation isolée de l'ASAT ou ALAT) et la difficulté d'interpréter la conduite à tenir. Proposition de faire un commentaire dans le prochain PSUR (février 2023) pour demander les données du laboratoire sur les effets hépatiques du produit.

Proposition :

Commentaire dans le prochain PSUR pour demander les données du laboratoire sur les effets hépatiques.

Sollicitation de l'avis d'un médecin spécialiste hépatologue.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

XARELTO 1 mg/mL, granulés pour suspension buvable (rivaroxaban)

EMM / Circonstance ou information susceptible de mener à une erreur médicamenteuse - Confusion de conditionnement de produit

Numéro CM	9519
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DMM 1-POLE 4-CARDIO
CRPV ou experts en charge	M. Laurent CHOUCHANA M. Franck ROUBY

Avis du CSP

Discussion sur le risque d'erreur médicamenteuse potentielle de cette spécialité à marge thérapeutique étroite dans une population à risque (pédiatrique).

Il existe deux présentations pour la spécialité XARELTO 1 mg/mL, granulés pour suspension buvable qui diffèrent par la couleur, la taille et le contenu de l'emballage extérieur.

<u>Pour les enfants pesant moins de 4 kg</u>	<u>Pour les enfants pesant 4 kg et plus</u>
- Couleur rose	- Couleur violette
- Boîte plus petite	- Boîte plus grande
- Flacon de 100 mL	- Flacon de 250 mL
- 2 seringues de 1 mL	- 2 seringues de 5 mL
- 1 seringue à eau de 50 mL	- 2 seringues de 10 mL
	- 1 seringue à eau de 100 mL

La concentration des deux présentations est identique. La prescription initiale de cette spécialité est réservée aux médecins hospitaliers. Le produit s'administre en volume en utilisant une seringue sécurisée spécifique (avec une seringue de secours dans la boîte). Un bouton rouge bloque le volume de solution défini lors de la première administration, ce qui entraîne des doses incorrectes répétées si la seringue est bloquée à la mauvaise graduation à la première administration. Discussion sur la possibilité de faire préparer la première dose par le pharmacien avec blocage de la seringue.

Discussion sur les mesures additionnelles de réduction du risque (MARR) publiées sur le site de l'Agence le 28/11/2022. Ce produit étant en procédure centralisée, les MARRs ont été décidées au niveau européen : elles comprennent un guide de prescription, une carte de surveillance du patient et deux vidéos éducationnelles (en fonction de la présentation de Xarelto 1 mg/mL) qui expliquent la reconstitution et l'administration de la suspension buvable (disponibles sur le site du laboratoire).

Communication proposée par les participants sur le risque d'erreur médicamenteuse potentielle et les MARR. Réflexion sur la population cible, le contenu de la communication et le mode de communication. La population cible devra comprendre les médecins, les pharmaciens (PUI et officine) et les infirmiers. Il faut rappeler l'obligation de ne pas déconditionner le contenu de l'emballage extérieur (pour ne pas mélanger les seringues sécurisées) et la nécessité de faire l'éducation thérapeutique aux familles des patients. Il est proposé de se rapprocher du laboratoire pour rappeler le besoin de formations des équipes soignantes. Un relai de la communication et des MARR aux représentants des professions concernées est proposé.

Proposition :

Communication sur les mesures additionnelles de réduction du risque publiées (MARR) en insistant sur l'importance de ne pas déconditionner le contenu de l'emballage extérieur.

Se rapprocher du laboratoire pour informer du besoin de formations des équipes soignantes.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

WEGOVY (sémaglutide ((LEVURE/SACCHAROMYCES CEREVISIAE)))

Élévation taux des triglycérides

Numéro CM	9556
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	DMM 1-POLE 4-CARDIO
CRPV ou experts en charge	Mme Elisabeth POLARD-RIOU Mme Nathalie GUILLEMANT-MASSY

Avis du CSP

Le cas marquant concerne l'utilisation de la spécialité WEGOVY (sémaglutide) chez 2 patientes en complément d'un régime hypocalorique dans le cadre d'un accès précoce. Une élévation de taux des triglycérides a été observée dans le mois qui suit le début du traitement. Demande de majoration du niveau de risque du fait du risque important potentiel d'une pancréatite induite par une hypertriglycéridémie. Discussion sur l'intérêt de solliciter les endocrinologues sur le suivi des triglycérides avant et pendant le traitement. Sujet à discuter dans le cadre de l'enquête de pharmacovigilance par le CRPV de Montpellier de tous les analogues du glucagon-like peptide 1 (aGLP-1). Le prochain rapport d'enquête pour le sémaglutide est prévu pour novembre/décembre 2023. Il est proposé de faire un commentaire dans le prochain PSUR dans le contexte de cette complication avec toutes les substances de la classe le cas échéant.

Proposition :

Majoration du niveau de risque de SRF en SRM.

Commentaire dans le prochain PSUR.

Discuter dans le cadre de l'enquête nationale, la possibilité de réaliser un suivi des triglycériques avant et pendant le traitement.

Rechercher des cas similaires (pour un éventuel effet de classe) pour les autres analogues du GLP1 dans le cadre de l'enquête.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

TREMFYA (guselkumab ((MAMMIFERE/HAMSTER/CELLULES CHO)))

Syndrome dépressif

Numéro CM	9557
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	DMM 2-POLE 3-GASTRO
CRPV ou experts en charge	M. Jean-Luc FAILLIE Mme Haleh BAGHERI

Avis du CSP

Demande de majoration du niveau de risque de ce cas de syndrome dépressif en raison du nombre non négligeable de cas de troubles psychiatriques. Discussion sur la plausibilité de la chronologie du cas, les antécédents de la patiente (sans terrain dépressif) et le rôle potentiel de la pathologie (le psoriasis) comme facteur favorisant. Le risque de troubles psychiatriques ne fait pas partie du plan de gestion des risques (PGR) de Tremfya. Le risque de suicide/dépression est suivi dans les PSUR des autres inhibiteurs de l'interleukine (Stelara (ustékinumab) et Ilumetri (tildrakizumab) et figure dans les plans de gestion de risque aussi.

Une recherche dans les bases de données de pharmacovigilance (EVDAS et VigiLyze) n'a pas retrouvé de signal pour le guselkumab avec les PTs du SMQ "Dépression et suicide/automutilation". Le risque d'idées et de comportements suicidaires est surveillé dans chaque PSUR (fréquence de publication d'un an). Dans le dernier PSUSA (reçu mi-décembre 2022), il n'y a pas de nouvel élément permettant de conclure à un signal (présence de facteurs confondants ou manque d'information pour la plupart des cas). Ce cas a été remonté au PRAC rapporteur pour information le 10 janvier 2023. Le suivi rapproché de ce risque sera poursuivi dans le prochain PSUR.

Proposition :

Majoration du niveau de risque de SRF en SRM.
Commentaire dans le cadre du PSUSA

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

LACTULOSE (lactulose)

Colite ischémique - Pneumatose colique

Numéro CM	9490
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DMM 2-POLE 3-GASTRO
CRPV ou experts en charge	Mme Sophie GAUTIER M. Antoine PARIENTE

Avis du CSP

Absence du binôme d'experts en charge du dossier pour le présenter. Décision de report à une prochaine séance du CSP Signal pour discussion d'éventuelles mesures à mettre en place en attendant les nouvelles données du prochain PSUSA prévu pour 2026.

CBD 50 LGP CLASSIC - CANNABIDIOL (cannabidiol)

Syndrome coronaire aigu

Numéro CM	9548
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	CANNABIS MEDICAL
CRPV ou experts en charge	M. Jean-Luc FAILLIE Mme Haleh BAGHERI

Avis du CSP

Syndrome coronaire aigu à 6 semaines de l'introduction de CBD 50 LGP classic prescrit dans le cadre du suivi de l'expérimentation française de l'usage médical du cannabis. Proposition de majorer le niveau de risque du fait de la gravité de l'effet indésirable. Il a été souligné que la patiente avait des facteurs de risque (obésité, hypertension artérielle et hypercholestérolémie). Il s'agit du deuxième cas de syndrome coronarien reçu depuis le début de l'expérimentation. L'autre cas concernait la forme équilibrée THC/CBD et, au vu de la littérature et de ce qui est connu sur le cannabis, un rôle possible du THC a été évoqué. En revanche, le produit concerné par le cas en question est un produit CBD dominant.

Le syndrome coronaire n'est pas listé dans les documents qui sont destinés aux professionnels de santé et aux patients dans le cadre de l'expérimentation. Les "Maladies ou antécédents de troubles cardio ou cérébro-vasculaires sévères" sont listés dans les contre-indications.

Le cannabis médical est suivi dans le cadre d'une enquête de pharmacovigilance et addictovigilance (réalisé par le CRPV et CEIP-A de Lyon) et via un point mensuel lors du Comité Scientifique Temporaire « Suivi de l'expérimentation française de l'usage médical du cannabis ». Il y a eu un premier rapport d'enquête qui a été présenté en CSP mixte en juillet 2022. Le prochain rapport est prévu pour juillet 2023. Il est prévu un focus sur les risques cardiovasculaires. Dans le cadre du suivi, les rapporteurs de l'enquête ont mentionné les résultats d'une cohorte danoise ne montrant pas une augmentation de risque du syndrome coronaire aigu et de l'insuffisance cardiaque.

Proposition :


Majoration du niveau de risque de SRM et SRI.

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
PUI :	Pharmacie à usage intérieur
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