

Direction Médicale Médicaments 1 (DMM1)  
Pôle 4 : Médicaments utilisés en cardiologie-vaisseaux-thrombose,  
réanimation, antidotes, stomatologie, ophtalmologie  
Personne en charge : Badis BENZAAD

### Comité Scientifique Permanent « Thérapie et risque vasculaire »

Séance du 16 juin 2022

#### Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>	
	Point sur les déclarations d'intérêts (DPI) et les situations de conflits d'intérêts	Information & Validation avant la séance
<b>2.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances</b>	
2.1	PEDIAVEN	Information
2.2	SCLEROSANT - AETOXISCLEROL	Information
2.3	THERASOLV	Information
2.4	HEA ou HES	Information


## Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
<b>Membres</b>			
Théodora BEJAN-ANGOULVANT	Membre présent ANSM St Denis	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christophe DECOENE	Membre présent ANSM St Denis	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Milou DRICI	Membre présent ANSM St Denis	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Albert TRINH-DUC	Membre présent ANSM St Denis	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Joseph EMMERICH	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne Isabelle TROPEANO	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stéphane TELLEZ	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gilbert BOUNAUD-DEVILLERS	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Claude COTTET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Brahim AZZOUC	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>ANSM</b>			
Isabelle YOLDJIAN		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Badis BENZAAD		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Fanny FILLEY		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Françoise GOEBEL		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bénédicte HAY		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne LAURENT		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laure TIQUET		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascale VEDRENNE		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sara FRANCO		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ludivine MARTIN		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Syrine KERIBI		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Coline RAGUIN		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 1-Introduction

### Point sur les déclarations d'intérêts (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, précise qu'aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard des dossiers à l'ordre du jour.

 Aucun lien n'a été identifié pour les membres et les experts

## 2-Dossiers

### 2.1 Nom du dossier : PEDIAVEN

Numéro/type/nom du dossier	PEDIAVEN -
Laboratoire(s)	FRESENIUS KABI
Direction produit concernée	DMM1
Expert(s)	CSP Cardio

### Présentation du dossier

Pediaven est une gamme de solutions de nutrition parentérale destinées aux nourrissons, enfants et adolescents. Des erreurs de reconstitution avant perfusion ont été signalées entre novembre 2021 et avril 2022 par un CRPV. Les spécialités Pediaven sont des poches à deux compartiments avec d'un côté le compartiment des Acides Aminés (AA) et de l'autre le compartiment Glucosé. Il est indispensable de « craquer » la soudure centrale avant l'administration au patient. Les poches sont disponibles en 5 dosages Pediaven Nouveau-né 1, Pediaven Nouveau-né 2, Pediaven AP-HP G15, Pediaven AP-HP G20, et Pediaven AP-HP G25,.

Le premier cas rapporté en novembre 2021 a concerné un enfant de 9 mois, traité pour une leucémie en rechute, qui a reçu uniquement le compartiment glucosé d'une spécialité Pediaven G25 et dont l'issue a été fatale.

Puis au cours du printemps 2022 deux autres cas d'erreur de reconstitution du produit avant administration (non craquage de la soudure centrale) ont été signalés par le même CRPV. L'évolution des cas a été favorable.

Une étude de la BNPV a mis en évidence 60 cas d'erreurs médicamenteuses avec les spécialités Pediaven dont 39 cas liés à des problèmes de reconstitution. Parmi ces 39 cas, 37 cas sont dus à l'absence de rupture de la soudure centrale, un cas est dû à la non homogénéisation du contenant après rupture de la soudure centrale, le dernier cas, non documenté, n'est pas exploitable. Enfin parmi les 21 cas restants il y a notamment des cas d'erreurs de débit de perfusion et des cas d'extravasation.

Le CRPV lors de la transmission des cas a demandé à ce que les mentions inscrites sur les poches soient améliorées de façon à en accroître la lisibilité et que des mesures soient prises pour éviter les erreurs de reconstitution.

Les pistes de travail identifiées ont été :

- A quel moment le suremballage avec étiquette rouge d'alerte est-il retiré ?
- Comment rendre plus lisible la mention spécifique sur la reconstitution imprimée directement sur les poches ?
- Comment identifier les deux compartiments à base d'AA et Glucose ?

Des mesures ont été prises sur ces points en relation avec le laboratoire producteur (déplacement et agrandissement des caractères des mesures de sécurité directement sur les poches, identification des compartiments au-dessus des points de perfusion) et en lui demandant d'appliquer ces modifications sur l'ensemble de la gamme Pediaven Nourrissons et Enfants.

Des échanges ont également été initiés avec les Professionnels de Santé impliqués dans l'utilisation de ces poches de néonatalogie et réanimation pédiatrique. Ceux-ci outre les points mentionnés ci-dessus ont insisté sur le rappel de la vitesse de perfusion bien indiquée dans le RCP et sur le fait de ne pas oublier de l'adapter en fonction de l'âge du patient et de la concentration en glucose.

D'autres propositions ont été celles d'utiliser les logiciels d'aide à la prescription pour y introduire des messages d'alertes lors de la prescription de Pediaven, d'exiger que l'infirmière qui va administrer la poche soit celle qui l'aura préparée et aura donc lu l'alerte rouge se trouvant sur le suremballage, d'identifier des zones dédiées à la préparation des perfusions de Pediaven.

Une lettre d'information reprenant les points ci-dessus et destinée aux médecins et aux cadres infirmiers des services de néonatalogie, de réanimations néonatalogiques et pédiatriques, de pédiatrie générale et spécialisée, ainsi qu'aux pharmaciens hospitaliers des établissements de santé concernés est prévue pour une diffusion en juillet 2022 [Note post réunion cette diffusion a bien été effectuée en juillet 2022 sur le site de l'ANSM].

Au cours du CSP un des membres a particulièrement insisté sur le fait que la seule possibilité d'éviter ces erreurs serait de ne pouvoir perfuser que si la soudure a été préalablement craquée et de créer ainsi la seule vraie barrière efficace. Ceci avait été également évoqué par le CRPV demandeur et donc déjà remonté au fabricant de Pediaven. Techniquement, à ce jour, ceci n'est pas faisable. En effet cette demande implique la création d'un nouveau mode d'administration c'est-à-dire un développement technologique complet impliquant également celui des lignes de production. Ce membre souligne alors que a minima la seule autre solution serait de bloquer le site de perfusion par un sticker à enlever au moment de la perfusion rappelant la nécessité absolue du craquage avant perfusion. Ces deux propositions sont d'ordre technologique et concernent l'ensemble des producteurs de poches bi ou tri compartimentées.

Enfin une étude de pharmacovigilance ayant débuté en 2022, et portant sur les erreurs de reconstitution et les risques d'extravasation en France des spécialités de nutrition parentérale chez les nourrissons et les enfants, permettra d'identifier si cette problématique est propre à un type de poche ou pas, à un fabricant ou pas.

## Conclusion du CSP

---

### Question posée : Pas de question posée

#### Votes

Nombre de votants

Ce dossier n'a pas fait l'objet d'un vote

#### Explication des votes

#### Conclusions

#### Références documentaires

## 2.2 Nom du dossier : SCLEROSANT

Numéro/type/nom du dossier	SCLEROSANT – ATOXISCLEROL Point d'étape
Laboratoire(s)	KREUSSLER
Direction produit concernée	DMM1
Expert(s)	CSP Cardio

### Présentation du dossier / point d'étape

---

Le CR du CSP du 3 mars 2022 dédié spécifiquement à ces produits a été édité après validation notamment par les membres du CSP, en date du 19 mai 2022. La NUI prévue a été envoyée aux Etats Membres Europe en date du 1 juin 2022 avec retours attendus jusqu'au 1 juillet 2022 donc pas d'exploitation possible à la date de ce CSP. Les actions seront décidées fonction des retours à cette NUI avec l'alternative suivante : soit remonter la problématique à l'Europe soit la traiter au niveau national.

Un des membres souligne la nécessité d'investiguer la toxicité propre de la molécule qui pourrait être favorisée par des facteurs patients pré-disposants. En effet l'hypothèse d'une embolie pulmonaire massive semble peu crédible surtout chez une jeune femme de 41 ans. Il semble nécessaire de contacter une équipe spécialisée dans « la mort subite ». Toutefois répond un autre membre dans ce cas d'hypothèse de canalopathie due à la toxicité du lauromacrogol étant donné le nombre d'injections réalisées par an, les cas devraient être beaucoup plus nombreux. Ce qui doit être investigué selon ce dernier membre, seraient plutôt les pratiques car il semble que ces cas se produisent essentiellement depuis que la forme mousse est arrivée sur le marché et que le traitement des gros diamètres a été mis en place.

Enfin la demande qu'en cas de décès une autopsie soit systématiquement réalisée de façon à pouvoir identifier la cause du décès a été réitérée.

### Conclusion du CSP

---

#### Question posée : Pas de question

#### Votes

Nombre de votants

Ce dossier n'a pas fait l'objet d'un vote

#### Explication des votes

#### Conclusions

#### Références documentaires

## 2.3 Nom du dossier : THERASOLV – recommandations de bon usage en lien avec la rupture de stock d'ACTOSOLV (urokinase)

Numéro/type/nom du dossier	THERASOLV - urokinase
Laboratoire(s)	THERADIAL
Direction produit concernée	DMM1
Expert(s)	CSP Cardio

### Présentation du dossier

---

Une présentation a été faite concernant 6 cas d'utilisation non conforme de THERASOLV survenus dans deux centres hospitaliers différents, dans le contexte de la rupture de stock d'ACTOSOLV.

ACTOSOLV et THERASOLV sont deux spécialités distinctes à base d'urokinase qui possèdent des RCPs différents et qui ne sont donc pas strictement substituables. THERASOLV est présent sur le marché depuis 2021, et représente donc une nouvelle alternative thérapeutique à ACTOSOLV, utilisé comme thrombolytique depuis 20 ans environ.

Cependant, il ne s'agit pas d'un générique d'ACTOSOLV, et les RCPs de ces deux spécialités présentent des différences, notamment au niveau de la posologie et du mode d'administration. Les présentations ne sont également pas toutes disponibles aux mêmes dosages.

Les cas d'erreurs médicamenteuses rapportés semblent justement liés au non-respect de la posologie et du mode d'administration de THERASOLV dans l'indication de lyse intravasculaire des caillots sanguins en cas d'artériopathie périphérique oblitérante aiguë avec menace d'ischémie d'un membre.

Un projet de communication du laboratoire à destination des professionnels de santé est en cours de préparation afin de rappeler les informations nécessaires au bon usage de cette spécialité, du fait des différences qui existent avec ACTOSOLV.

Les points identifiés à rappeler sont les suivants :

Dans l'indication la « lyse intravasculaire des caillots sanguins en cas d'artériopathie périphérique oblitérante aiguë avec menace d'ischémie d'un membre », conformément au RCP et aux recommandations en vigueur, THERASOLV devra être administré localement par voie intra artérielle par cathéter. La voie intraveineuse ne doit pas être utilisée.

La posologie devra être adaptée en fonction de la réponse clinique.

Enfin, il est important de consulter le RCP de THERASOLV avant utilisation. Le praticien peut également se référer aux recommandations européennes ou internationales en vigueur sur les protocoles d'administration selon l'état clinique du patient.

## Conclusions du CSP

---

### Question posée :

#### Votes

Nombre de votants

Ce dossier n'a pas fait l'objet d'un vote

#### Explication des votes

#### Conclusions

Les membres du CSP ont souligné l'importance de respecter le RCP de THERASOLV, lors de l'administration aux patients, surtout qu'il existe des particularités d'utilisation par rapport à l'ACTOSOLV. En effet, une utilisation non conforme expose les patients à un risque d'accidents hémorragiques. Ils sont favorables à une communication ciblée auprès des médecins spécialisés en chirurgie vasculaire et des pharmaciens hospitaliers, incluant un rappel de bon usage pour l'indication dans l'artériopathie périphérique oblitérante aiguë.

#### Références documentaires

Présentation faite par la DMM1 – pôle 4

Courrier d'information destinée aux médecins spécialisés en chirurgie vasculaire et aux pharmaciens hospitaliers

## 2.4 Nom du dossier : Produits à base d'hydroxyethylamidon HEA

Numéro/type/nom du dossier	Produits à base d'hydroxyethylamidon (HEA) (hydroxyethylamidon starch (HES)) Décision de suspension des AMMs
Laboratoire(s)	Fresenius Kabi / BBraun
Direction produit concernée	DMM1
Expert(s)	CSP Cardio

### Présentation du dossier

---

Un rappel sur l'historique du dossier a été fait pour expliquer la décision actuelle de suspendre les produits à base d'hydroxyethylamidon (HES).

En 2012, des études cliniques randomisées avaient montré un risque accru de mortalité et d'atteintes rénales chez des patients présentant un sepsis ou un état critique ayant reçu des solutions pour perfusion à base d'HES. Le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) avait alors engagé en 2012 et en 2013, des procédures de réévaluation du rapport bénéfice/risque de ces médicaments. A l'issue de ces réévaluations, la Commission européenne avait estimé que le rapport bénéfice/risque des médicaments concernés demeurait positif, sous réserve de la mise en œuvre de mesures complémentaires de réduction des risques : Ainsi deux études d'utilisation (DUS), imposées en tant que conditions aux AMM, avaient été demandées aux titulaires d'AMM de ces médicaments.

En 2018, les résultats de ces deux premières DUS avaient conduit à l'ajout de nouvelles mesures : renforcement du RCP précisant que ces médicaments ne doivent pas être utilisés chez les patients atteints de sepsis, d'insuffisance rénale ou chez les patients de réanimation, et mise en place d'un programme d'accès contrôlé (PAC) ayant pour objectif de s'assurer que ces médicaments ne soient délivrés qu'à des hôpitaux agréés avec des professionnels de santé formés à leur utilisation.

Une autre DUS portant sur l'efficacité de ces nouvelles mesures de réduction des risques, avait également été demandée afin de s'assurer d'une utilisation conforme en termes d'indication, de contre-indications et de posologie.

En février 2022, l'analyse des données de cette DUS européenne s'est avérée très hétérogène entre les pays et a encore révélé une utilisation hors AMM des produits. L'utilisation chez des patients ayant des contre-indications, représentant 6,6% des prescriptions hors AMM de l'étude, a été jugée particulièrement préoccupante. La persistance de l'utilisation, bien que contre-indiquée, des produits à base d'HES chez des patients admis en soins intensifs, présentant une insuffisance rénale ou une septicémie et pour lesquels il a été démontré l'existence d'effets nocifs graves, y compris un risque accru de mortalité, a soulevé d'importantes préoccupations de santé publique. De nouvelles mesures de minimisation de risque ont été jugées insuffisantes et inefficaces au regard de celles déjà mises en place et qui n'avaient pas permis de mieux juguler l'utilisation hors AMM des produits. Par conséquent, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des produits à base d'HES n'était plus favorable et à demander leur suspension.

La commission européenne a entériné la décision du PRAC et du CMDh au cours de la réunion du 18 mai 2022. La suspension des produits pouvant être immédiatement effective ou pouvant s'opérer dans un délai maximum de 18 mois, chaque pays de l'union européenne commercialisant ces produits a le choix du délai de mise en œuvre de la suspension.

L'ANSM a décidé de procéder à une suspension différée des produits et a sollicité les sociétés savantes (SFAR, SFMU et SRLF) pour le choix du délai afin de prévenir les prescripteurs et leur permettre d'adapter leurs pratiques. Compte-tenu des réponses obtenues, la suspension des produits à base d'HES pourra être effective à l'automne prochain.

Un des membres est intervenu pour rappeler que les anesthésistes réanimateurs français ne comptaient plus sur ces produits depuis longtemps et que, par conséquent, un arrêt immédiat ne devait pas poser de problème. Les problèmes d'insuffisance rénale et de saignements lors de l'utilisation des HES, qui sont des produits hyper osmotiques, avaient été identifiés précocement dans les publications. Si des études étaient réalisées sur les produits à base de gélatine, on retrouverait probablement la même chose. Les anesthésistes réanimateurs ont appris à utiliser et à gérer les cristalloïdes qui sont les produits préconisés en première intention en cas de remplissage chez les patients en réanimation.

## Conclusion du CSP

---

### Question posée : Pas de question

#### Votes

Nombre de votants

Ce dossier n'a pas fait l'objet d'un vote

#### Explication des votes

#### Conclusion

#### Références documentaires