

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 7 février 2023

Points prévus à l'ordre du jour		Pour information/avis/adoption
<b>1. 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 6 décembre 2022	pour adoption
1.3	Adoption du compte-rendu de la séance du 10 janvier 2023	pour adoption
<b>2. 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 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 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 checked="" type="checkbox"/>	<input 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

<b>ANSM</b>			
<b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>			
BENKEBIL Mehdi	Directeur adjoint	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>
PIERRON Evelyne	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NDIAYE Joachim	Interne SURV	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle Sécurisation</b>			
PAGE Annabelle	Référente pharmacovigilance sécurisation	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PERRIOT Sylvain	Référent pharmacovigilance sécurisation	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TONNAY Véronique	Référente pharmacovigilance sécurisation	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle Pilotage</b>			
PION Charlotte	Évaluatrice pilotage expertise et réseau addictovigilance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 1</b>			
<b>Pôle 1 Oncologie solide</b>			
BRETON Emilie	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TAUPIN Noémie	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle 2 Hématologie, oncohématologie, néphrologie</b>			
GADEYNE Marie	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ABOU-SAMRA Maria	Apprentie évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VERMILLARD Violaine	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle 4 Cardiologie, vaisseaux thrombose réanimation, antidotes stomatologie, ophtalmologie</b>			
BENSAAD Badis-Lakhdar	Chef de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
FRANCO Sara	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 2</b>			
<b>Pôle 1 Neurologie, psychiatrie</b>			
DEGUINES Catherine	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
PERRIN Marion	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle 2 Antalgie, anesthésie, médicaments des addictions, rhumatologie</b>			
ABOU-TAAM Malak	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
COROSINE Sonia	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MORVAN Anne sophie	Apprentie Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle 3 Dermatologie, déficits enzymatiques, médecine interne, hépatologie, gastro-entérologie</b>			
DUMARCET Nathalie	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SANCTUSSY Dina	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°9623	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 : ROCHE	2	inférieur ou égal à 2 ans	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
N°9608	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 : TAKEDA	2	inférieur ou égal à 2 ans	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
N°9595	TEINTURIER Nathalie	Proches parents : NOVARTIS EUROPHARM LIMITED	2	En cours	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
N°9623	ROUBY Franck	CO-INVESTIGATEUR, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude en matière d'essais cliniques, et précliniques : ROCHE	1	Lien sans restriction de participation	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input checked="" type="checkbox"/>
N°9605	ROUBY Franck	CO-INVESTIGATEUR, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude en matière d'essais cliniques, et précliniques : BIOGEN FRANCE	1	Lien sans restriction de participation	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input checked="" type="checkbox"/>

## **1.2. Adoption du compte-rendu de la séance du 6 décembre 2022**

Adoption à l'unanimité du compte-rendu de la séance du 6 décembre 2022.

## **1.3. Adoption du compte-rendu de la séance du 10 janvier 2023**

Adoption à l'unanimité du compte-rendu de la séance du 10 janvier 2023 après la correction suivante à propos du cas marquant n°9557 (TREMFYA (guselkumab) et syndrome dépressif) : préciser les noms des autres inhibiteurs de l'interleukine pour la référence aux PSURs et aux Plans de Gestion de Risque (PGR). Le compte-rendu est adopté avec cette modification.

## Dossiers

---

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

---

#### ALECENSA (chlorhydrate d'alectinib)

#### Cluster (5 cas) - Anémie à acanthocytes - Anémie hémolytique à test de Coombs direct négatif

Numéro CM	9623
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

---

La discussion a porté sur une demande de majoration du niveau de risque de SRF en SRM du fait de la gravité et de la potentielle perte de chance des patients en cas d'arrêt du traitement. Les anémies hémolytiques sont documentées dans la littérature, avec modifications du RCP en 2020 (ajout aux rubriques Effets indésirables et Mises en en garde avec arrêt du traitement) et en 2021 avec ajout des conduites à tenir pour les anémies hémolytiques.

L'ajout au RCP d'informations concernant les modifications de la membrane des érythrocytes induites par alectinib selon un mécanisme qui semble spécifique n'a pas été discuté malgré l'existence d'articles scientifiques.

Proposition :

Majoration du niveau de risque en SRM.

### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité

## JAKAVI (phosphate de ruxolitinib)

### Anomalies plaquettaires - Hémorragie vésicale - Thrombopénie avec dépendance transfusionnelle / Suspicion de thrombopathie acquise

Numéro CM	9595
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. Les thrombopénies sont connues, mais ici d'autres mécanismes sont suspectés (atteinte de l'agrégation plaquettaire), étayés par la littérature dans deux études in-vitro. Il est aussi difficile de différencier le rôle de la pathologie sous-jacente.

Un commentaire sera fait dans le prochain PSUR (soumission en mai 2023) pour demander une revue des cas de saignements sans thrombopénie afin de mieux caractériser les thrombopathies.

Proposition :

Majoration du niveau de risque.

Revue de données dans le cadre d'un commentaire dans prochain PSUR.

### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

## TAKHZYRO 300 mg, solution injectable (lanadélumab ((MAMMIFERE/HAMSTER/CELLULES CHO)))

### Thrombose veineuse profonde de la jambe

Numéro CM	9608
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	DMM 1-POLE 4-CARDIO
CRPV ou experts en charge	Mme Anne DISSON-DAUTRICHE Mme Marie-Blanche VALNET RABIER

### Avis du CSP

La discussion a porté sur une demande de majoration du niveau de risque de SRF en SRM en raison d'un possible effet antifibrinolytique avec un rationnel pharmacologique (action sur la kallikréine).

Discussion sur le mode d'action du lanadelumab qui tendrait également à inhiber la voie intrinsèque de la coagulation et rappel sur la mise en garde du RCP qui mentionne une interférence avec le test de coagulation :

#### Interférence avec le test de coagulation

*Le lanadelumab peut augmenter le temps de céphaline activée (TCA) en raison d'une interaction du lanadelumab avec le test de TCA. Les réactifs utilisés dans l'analyse biologique du TCA déclenchent la coagulation intrinsèque par l'intermédiaire de l'activation de la kallikréine plasmatique dans le système contact. L'inhibition de la kallikréine plasmatique par le lanadelumab peut augmenter le TCA dans ce test. Aucune des augmentations du TCA chez les patients traités par TAKHZYRO n'a été associée à un événement indésirable de saignement anormal. Il n'y a eu aucune différence en termes de Rapport international normalisé (INR) entre les groupes de traitement.*

De plus, le risque hémorragique est un risque important potentiel décrit dans le Plan de Gestion des Risques (PGR) japonais. Dans le dernier PSUR également, les autorités canadienne ont sollicité une revue de données et un suivi rapproché des cas d'effets hémorragiques (l'hémorragie au site d'injection étant un effet listé dans le RCP canadien). Quelques cas de thromboses ont été décrits en Europe dans le dernier PSUR (55 cas d'effets indésirables enregistrés), sans mise en évidence d'une disproportionnalité dans Eudravigilance.

Un commentaire sera fait dans le PSUSA actuellement en cours de diffusion pour demander une revue des cas de thromboses.

#### Proposition

Majoration du niveau de risque.

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

### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.



## ZOMIGORO,ESCITALOPRAM (zolmitriptan,oxalate d'escitalopram)

### Syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible

Numéro CM	9631
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DMM 2-POLE 1-SYNAPS
CRPV ou experts en charge	Mme Martine TEBACHER-ALT M. Chouki CHENAF

### Avis du CSP

---

Discussion collégiale sur 3 points principaux :

- La classe des inhibiteurs de la recapture de sérotonine (ISRS) : Le diagnostic de syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (SVRC) ne peut être effectué qu'avec des arguments d'imagerie (angiographie), la clinique n'étant pas spécifique. Clotûre de l'enquête en l'absence d'éléments conclusifs et d'imagerie. Cet effet est suivi dans les PSURs pour ces molécules ; le PRAC avait conclu à l'absence de signal. A noter que cet effet est présent dans le RCP de la sertraline (en procédure nationale suite à la demande du laboratoire) ;
- La classe des triptans : prochain PSUR Zomigoro en 2027 : le risque de SVCR sera remonté dans les PSURs des triptans. Question sur la posologie reçue par le patient (2 comprimés) ; la dose conforme au RCP est de 10 mg/24h en deux prises espacées mais pas d'information sur les conditions de prise pour ce cas marquant ;
- Interaction pharmacodynamique potentielle : la question va être soumise à la cellule interaction pour évaluer ce risque d'interaction.

Propositions :

ISRS Suivi dans les prochains PSURs - Recherche dans les PSURs Sertraline du rationnel expliquant la mention du risque de vasoconstriction cérébrale réversible dans le rcp Sertraline

Triptans : pas d'actions supplémentaires à celles déjà prévues par l'ANSM à savoir suivi et commentaires dans les différents PSURS de la classe en 2023/2024 dans l'attente du prochain PSUR Zomigoro en 2027

### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

## BENEPALI (étanercept ((MAMMIFERE/HAMSTER/CELLULES CHO)))

### Fibrillation auriculaire

Numéro CM	9605
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	DMM 2-POLE 3-GASTRO
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 en raison du risque potentiel important de cet effet. Peu de données existantes sur le risque de fibrillation auriculaire avec les anti-TNF. Plausibilité d'un effet de classe à évaluer car pour les autres anti-TNF, (adalimumab, certolizumab, golimumab, infliximab) le risque d'arythmie est mentionné, dont pour certolizumab le risque de fibrillation auriculaire.

Un commentaire sera fait lors de l'évaluation du prochain PSUR relatif à l'étanercept pour demander une revue des cas. Un retour va être fait auprès du CRPV notificateur afin de compléter le cas notamment avec des données de la littérature pour renforcer l'argumentaire en vue du commentaire dans le PSUSA.

Proposition :

Majoration du niveau de risque.


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

### 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



SOC : System Organ Class  
SRF : Signal de risque faible  
SRM : Signal de risque moyen  
SRI : Signal de risque important