

Direction de la surveillance
Pôle pilotage
Personne en charge : B. Jacquot

Comité scientifique permanent de surveillance et pharmacovigilance – Formation plénière Séance du 07 mars 2023

Ordre du jour

Programme de séance

	Sujets abordés	Action
1.	Introduction	
1.1	Ordre du jour	Pour adoption
1.2	Gestion des liens d'intérêts	Pour information
2.	Dossiers	
2.1	Bilan semestriel des travaux des deux formations restreintes du comité scientifique permanent	Pour information
2.2	Point sur la pharmacovigilance des vaccins et des traitements contre la COVID-19	Pour information
2.3	Présentation du projet DataMed	Pour information
3.	Point divers	

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Excusé
Membres			
ALT-TEBACHER Martine	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BABAI Samy	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BAGHERI Haleh	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BAUDRU Patrick	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BEYENS Marie-Noëlle	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BOUQUET Sylvain	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
CHENAF Chouki	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHOUCHANA Laurent	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DISSON-DAUTRICHE	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DRICI Milou-Daniel	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUBOURDIEU Jean-Louis	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FAILLIE Jean-Luc	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FEDRIZZI Sophie	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GAUTIER Sophie	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GENIAUX Hélène	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GERSON Michel	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GUILLEMANT-MASSY Nathalie	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JONVILLE BERA Annie-Pierre	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LAGARCE Laurence	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LE BELLER Christine	Membre suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LEBRUN-VIGNES Bénédicte	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEPELLEY Marion	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MASMOUDI Kamel	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MIREMONT-SALAME Ghada	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
PARIENTE Antoine	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PELÉ DEDIEU Gérard	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PERAULT-POCHAT Marie-Christine	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIERSON Marie-Michèle	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PINEL Sylvine	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
POLARD-RIOU Elisabeth	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ROBERT Nathalie	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ROUBY Franck	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TEINTURIER Nathalie	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TRENQUE Thierry	Membre suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
VALNET RABIER Marie-Blanche	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
YELEHE-OKOUMA Melissa	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM			

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Excusé
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
BENKEBIL Mehdi	Directeur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VIAL Thierry	Conseiller médical	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle sécurisation			
ALLUE Delphine	Référente	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FERARD Claire	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PAGE Annabelle	Référente	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PERRIOT Sylvain	Référent	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TONNAY Véronique	Référente	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle pilotage			
EVEN Keva-Isaïa	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JACQUOT Baptiste	Evaluateur / Modérateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
THERY Anne-Charlotte	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle gestion du signal			
BIDAULT Irène	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BIENVENUE Jean-Baptiste	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MOLONEY Linda	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIERRON Evelyne	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DELEGATION SCIENTIFIQUE			
COUTINHO Thais	Designer UX/UI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LELEU Christopher	Data scientist	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MAISON Patrick	Responsable de la délégation scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENT 2			
POLE 4 : vaccins, anti-infectieux			
CROMMELYNCK Samuel	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Introduction

1.1. Adoption de l'ordre du jour

L'ordre du jour a été adopté.

1.2. 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, a précisé qu'aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard des dossiers à l'ordre du jour.

Dossiers

Bilan semestriel des travaux des deux formations restreintes du comité scientifique permanent

Un bilan semestriel des travaux des deux formations restreintes du CSP a été réalisé par la direction de la surveillance.

L'ANSM a présenté un bilan quantitatif et qualitatif de chaque formation restreinte. Depuis la création du CSP en juillet 2019, il y a eu un total de 34 réunions pour la formation restreinte signal et 25 pour la formation restreinte expertise.

Concernant la formation restreinte expertise :

- Depuis le dernier bilan présenté, soit pour les 4 derniers CSP expertise (septembre, octobre, novembre et décembre), 9 enquêtes nationales de pharmacovigilance ont été présentées. Les membres ont été favorables à la proposition des CRPV rapporteurs et de l'ANSM d'en poursuivre cinq et d'en clore deux. Les actions proposées à la suite de la présentation de leurs résultats en comité consistaient majoritairement en la remontée de signaux soulevés dans le cadre de l'enquête, en lien avec le CRPV rapporteur, dans le cadre de l'évaluation des rapports actualisés de sécurité européens de pharmacovigilance par l'ANSM. Ces commentaires permettent de demander notamment des revues cumulatives de données aux laboratoires sur les signaux potentiels remontés dans le cadre des enquêtes nationales.

Depuis la dernière séance, l'ANSM a ouvert une nouvelle enquête nationale de pharmacovigilance relative aux spécialités à base d'eskétagamine indiquées en anesthésie. Elle a aussi inclus la spécialité EVUSHELD dans l'enquête nationale de PV relatives aux anticorps monoclonaux (ACM) indiqués contre le COVID-19.

Concernant la formation restreinte signal :

- Depuis le dernier bilan présenté, soit pour les 6 derniers CSP signal (septembre, octobre, novembre, décembre, janvier et février), sur un total de 503 cas reçus, 35 cas marquants et 5 erreurs médicamenteuses marquantes (hors cas impliquant un vaccin COVID-19, car transmis directement aux CRPV en charge du suivi de ceux-ci) ont été présentés en séance, permettant de proposer 39 mesures. Pour rappel, le niveau de risque du signal est classé en 4 niveaux : signal de haut risque (SHR), signal de risque important (SRI), signal de risque moyen (SRM) et signal de risque faible (SRF). Tous les cas marquants ayant un niveau de risque SRF et SRI ainsi que les cas marquants SRM sans actions proposées par l'ANSM sont transmis aux binômes d'experts CRPV. Parmi les 40 cas présentés, 35% (14 cas) avaient un niveau de risque important.
- Les principales mesures proposées consistent à commenter le prochain rapport actualisé de sécurité européen, de demander des investigations supplémentaires ou des expertises externes au sein du réseau des centres régionaux de pharmacovigilance. La discussion en séance a porté sur une demande de majoration du niveau de risque dans 21 cas, avec modification du niveau de risque de SRF en SRM pour 14 cas, et de SRM en SRI pour 7 cas.
- Le CSP est toujours force de proposition avec, pour l'ensemble des cas, des propositions de mesures additionnelles à la suite de discussions collégiales en séance avec les parties prenantes.

- Comme précisé lors du dernier comité en formation plénière, l'ANSM a suivi le nombre de cas marquants « hors vaccins COVID-19 » enregistrés dans le cadre des différents CSP PV signal qui se sont déroulés depuis. Ce nombre était en augmentation depuis le dernier CSP plénier ; cette augmentation perdure et s'intensifie.

Ces deux bilans montrent une nouvelle fois la forte implication des membres du CSP et un large consensus sur les avis rendus.

Par la suite, des exemples de mesures de réduction du risque mises en place à la suite de cas marquants ont été présentés.

Il s'agissait :

- D'un exemple de risque d'erreur médicamenteuse avec la spécialité XARELTO 1 mg/mL, granulés pour suspension buvable. Il est question d'un risque de confusion entre deux présentations différentes avec la même concentration (flacon de 100 et 200 mL). Le flacon de 100mL est réservé aux enfants de moins de 4kg alors que le flacon de 250 mL est destiné à des enfants pesant 4kg ou plus (la seringue fournie ne permet pas l'administration de posologie adaptée à des poids plus faibles). Ce risque a été qualifié en signal de risque modéré, deux autres erreurs médicamenteuses similaires avaient déjà été rapportées alors que le nombre de patients traités en France est faible du fait de l'indication restreinte en pédiatrie. Ce risque a donc été discuté en CSP et a fait ressortir un besoin de communication sur ce risque et les mesures de réduction de celui-ci. En séance, au-delà du besoin de communication, les membres ont évoqué le besoin de formation des professionnels de santé et de rappeler l'existence du guide de prescription, de la carte de surveillance du patients ainsi que des vidéos éducationnelles. Ces actions seront portées par l'ANSM à travers la publication d'un point d'actualité sur le site de l'ANSM en demandant le relais par les parties prenantes concernées.
- D'un exemple de signal potentiel nécessitant une expertise complémentaire spécialisée. En effet, l'ANSM a reçu un cas marquant concernant un homme, entre 20 et 30 ans, traité en prophylaxie préalable à une exposition VIH par EMTRICITABINE TENOFOVIR DISOPROXIL MYLAN 200 mg/245 mg, comprimé pelliculé et qui a développé une névralgie du nerf trijumeau le jour même de l'initiation du traitement. L'évolution était favorable mais après reprise du traitement, les symptômes ont récidivé (rechallenge positif). Ce signal était qualifié de risque important. Le binôme d'expert du CSP a retrouvé quelques cas similaires avec rechallenge positif mais in fine, cela concernait peu de cas au vu de l'utilisation en curatif chez de nombreux patients. Dans le cadre du CSP, les membres avaient alors convenu de la nécessité de revoir les cas similaires en prenant l'avis d'un expert neurologue pour confirmer le tableau clinique avant une éventuelle demande de revue des cas de névralgie du trijumeau au niveau européen auprès du laboratoire, en prenant en compte tous les cas, que ce soit dans le cadre d'une utilisation préventive ou curative. L'ANSM a donc sollicité un expert neurologue qui a analysé les 3 cas provenant de la BNPV, un cas issu du laboratoire ainsi qu'un cas issu de la littérature. Aucun des 4 premiers cas n'était évocateur d'un tableau classique de névralgie du nerf trijumeau malgré la douleur de l'hémiface ou de la face rapportée, en l'absence de bilan étiologique complet ou en raison de l'absence de documentation. Le cas issu de la littérature était compatible avec une névralgie du nerf trijumeau mais le bilan était incomplet (notamment l'imagerie cérébrale non réalisée permettant d'écarter une maladie inflammatoire) chez ce jeune patient consommant par ailleurs des toxiques et ayant été vacciné avant l'apparition des effets indésirables. Ce signal reste donc de faible niveau et est basé sur ce seul cas.

Point sur la pharmacovigilance des vaccins contre la COVID-19

Le dispositif de surveillance renforcée des vaccins contre la Covid-19 perdure notamment à travers la poursuite des enquêtes de PV et la tenue du comité de suivi initialement hebdomadaire et désormais mensuel constitué de l'ANSM, de plusieurs CRPV et de différents experts. Les enquêtes en cours concernent les vaccins COMIRNATY, SPIKEVAX, NUVAXOVID, VYDPREVTYN et les effets indésirables survenant chez la femme enceinte et allaitante. Les spécialités JCOVDEN et VAXZEVRIA ont été exclues de l'enquête de PV en raison respectivement d'une faible utilisation de l'un et d'un arrêt de la vaccination avec l'autre. Il est à noter que ce dispositif est évolutif et qu'en cas de mise à disposition de nouveaux vaccins contre la COVID-19 sur le territoire national, ceux-ci seront inclus dans l'enquête PV.

Au 07/02/2022, plus de 156 millions de doses de vaccins contre la COVID-19 ont été administrées et plus de 192 000 cas de pharmacovigilance ont été déclarés pour les vaccins contre la COVID-19. Cinquante-sept comités de suivi ont été tenus et ceux-ci ont tous été suivis d'une communication sur le site de l'ANSM.

L'ANSM a mobilisé 25 experts dans le cadre des différentes expertises de pharmacovigilance pour les différents vaccins utilisés en France, ce qui a permis notamment de remonter au niveau européen plus d'une quarantaine de signaux.

La fiche de synthèse publiée à l'issue de chaque comité de suivi a été simplifiée, en reprenant les éléments saillants, pour plus de visibilité et a été présentée aux membres du CSP. Elle reprend les signaux et événements sous surveillance détectés à l'aide du dispositif de surveillance renforcée avec un renvoi vers les expertises les plus récentes des rapporteurs pour une meilleure diffusion de l'information. Elle renvoie également vers un dossier comprenant l'ensemble des recommandations et conduites à tenir édités par l'ANSM. Ces fiches sont disponibles sur le site de l'ANSM avec les différents rapports de pharmacovigilance : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/covid-19-suivi-hebdomadaire-des-cas-deffets-indesirables-des-vaccins>

Point sur la pharmacovigilance des traitements contre la COVID-19

Le dispositif de surveillance renforcée des traitements contre la Covid-19 continue également et notamment à travers la poursuite des enquêtes de PV et la tenue du comité de suivi initialement hebdomadaire et désormais bimestriel constitué de l'ANSM, de plusieurs CRPV et de différents experts. Les enquêtes en cours concernent les spécialités PAXLOVID, XEVUDY, EVUSHELD, ainsi que les médicaments utilisés dans la prise en charge du Covid-19 en dehors d'autorisations réglementaires. La spécialité RONAPREVE a été exclue de l'enquête de PV concernant les anticorps monoclonaux en raison d'une faible utilisation et de l'absence de signal confirmé mis en évidence à travers celle-ci. Il est à noter que ce dispositif est évolutif comme celui concernant les vaccins et qu'en cas de mise à disposition d'un nouvel anticorps, nouvel antiviral ou d'un autre traitement, celui-ci sera inclus dans l'enquête de PV ou une nouvelle enquête sera ouverte.

Les fiches de synthèse concernant les traitements sont disponibles sur le site de l'ANSM avec les différents rapports de pharmacovigilance : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-medicaments-et-dispositifs-medicaux/covid-19-dispositif-renforce-de-pharmacovigilance-et-daddictovigilance>

Présentation du projet DataMed

L'ANSM souhaite mettre en place des outils lui permettant de rendre plus accessibles aux patients, professionnels de santé et plus largement au grand public ses données sur les médicaments. Ce projet s'inscrit dans la politique d'ouverture des données de santé du gouvernement et de l'agence. L'un des enjeux est également de promouvoir le système de déclaration des effets indésirables en effectuant un retour sur les déclarations effectuées auprès de l'agence et des CRPV.

Dans le cadre de ses missions, l'ANSM détient une grande quantité de données et les objectifs de ce projet sont de :

- Partager de manière pédagogique des données ANSM et respecter la confidentialité : Données de déclaration de pharmacovigilance (erreurs médicamenteuses, effets indésirables) et de disponibilité des médicaments
- Accompagner au mieux la lecture des données et favoriser une bonne compréhension (éviter les mauvaises interprétations)

C'est dans ce cadre que le projet DataMed a été lancé, DataMed est un outil à destination du grand public et des professionnels de santé. Il agrègera en un seul espace, accessible depuis le site de l'ANSM, plusieurs types de données, dont des données exclusives à l'ANSM.

Les objectifs pour la pharmacovigilance ont été présentés et concernent :

- L'intérêt des patients et des professionnels de santé autour des données liées aux effets indésirables
- La transparence des données de pharmacovigilance
- La confidentialité des données

L'architecture technique a été décrite et les prochaines étapes concernent le partage de ce projet avec les comités et partenaires de l'agence puis viendra le lancement officiel au printemps accompagné d'un plan de communication.

Point divers

Le mandat des actuels comités scientifiques prendra fin cet été, L'ANSM lancera donc dans les jours à venir un appel à candidatures externes pour recruter les membres de ses comités scientifiques permanents pour le prochain mandat. L'ANSM relayera l'appel à candidatures aux membres actuels ainsi qu'au réseau des CRPV.

Le CSP Surveillance et Pharmacovigilance deviendra Pharmacovigilance et Bon Usage et intégrera les missions de l'actuelle formation restreinte Bon Usage du CSP Sécurisation de l'utilisation du médicament qui disparaîtra.