

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 9 mai 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 4 avril 2023	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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
FAILLIE Jean-Luc	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GAUTIER Sophie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GUILLEMANT-MASSY Nathalie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
FAIDI Souad	Chargée de mission SURV	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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"/>
PIERRON Evelyne	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle Sécurisation			
PAGE Annabelle	Référente pharmacovigilance sécurisation	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TONNAY Véronique	Référente pharmacovigilance sécurisation	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle Pilotage			
EVAN Keva	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cellule Grossesse			
BERBAIN Thomas	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 1			
Pôle 1 Oncologie solide			
BRETON Emilie	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BRUNEL Liora	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Pôle 2 Hématologie, oncohématologie, néphrologie			
GADEYNE Marie	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VERMILLARD Violaine	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle 4 Cardiologie, vaisseaux thrombose réanimation, antidotes stomatologie, ophtalmologie			
BENSAAD Badis-Lakhdar	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LY Sylvie	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SFEDJ Emmanuelle	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TIQUET Laure	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 2			
Pôle 1 Neurologie, psychiatrie			
DEGUINES Catherine	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DE-KERVASDOUE Camille	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle 3 Dermatologie, déficits enzymatiques, médecine interne, hépatologie, gastro-entérologie			
CAMHAJI Nicolas	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUMARCET Nathalie	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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°9673	TEINTURIER Nathalie	PROCHES PARENTS ACTUELLEMENT SALARIÉS OU POSSÉDANT DES INTÉRÊTS FINANCIERS ≥ 5000€ d'une entreprise relevant du champ de compétence de l'ANSM : laboratoire Novartis	Type 2	En cours	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
N°9742	TEINTURIER Nathalie	PROCHES PARENTS ACTUELLEMENT SALARIÉS OU POSSÉDANT DES INTÉRÊTS FINANCIERS ≥ 5000€ d'une entreprise relevant du champ de compétence de l'ANSM : laboratoire Novartis	Type 2	En cours	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
N°9814	TEINTURIER Nathalie	PROCHES PARENTS ACTUELLEMENT SALARIÉS OU POSSÉDANT DES INTÉRÊTS	Type 2	En cours	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

		FINANCIERS ≥ 5000€ d'une entreprise relevant du champ de compétence de l'ANSM : laboratoire Novartis			
--	--	--	--	--	--

1.2. Adoption du compte-rendu de la séance du 4 avril 2023

Pas de commentaire. Le compte-rendu est adopté.

Dossiers

2.1 Revue des cas marquants et des erreurs médicamenteuses marquantes

LYSODREN (mitotane)

Puberté précoce

Numéro CM	9662
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DMM 1-POLE 1-ONCO
CRPV ou experts en charge	Mme Martine TEBACHER-ALT M. Chouki CHENAF

Avis du CSP

La discussion a porté sur la majoration du niveau de risque de SRM en SRI du fait de la gravité du cas et du caractère irréversible de l'installation de la puberté précoce.

Une revue des cas rapportant des effets œstrogénique chez les patients pédiatriques traités par mitotane, dont des cas de puberté précoce, ainsi qu'une revue de la littérature sur ce sujet a été soumise à l'EMA en juin 2022. L'évaluation de cette revue a conduit à des modifications du RCP et de la notice du mitotane avec, concernant la population pédiatrique, l'ajout de la phrase « Des effets de type œstrogénique (tels que gynécomastie chez les hommes et développement des seins et/ou saignements vaginaux chez les femmes) ont été observés ». Le terme de « puberté précoce » n'a pas été retenu.

Il est proposé que le CRPV rapporteur publie ce cas, s'il estime que les modifications apportées au RCP du mitotane sont insuffisantes, et afin que celui-ci soit commenté dans le cadre d'un prochain PSUR.

Une mise à jour du cas indique des signes d'une puberté précoce d'un point-de-vue clinique, et un avis spécialisé a conclu à un effet œstrogène-like de mitotane.

Un bilan hormonal est effectué avant chaque début de traitement par mitotane. La possibilité de mettre en place un suivi endocrinologique dès le début du traitement par mitotane a été discutée.

Propositions :

- Majoration du niveau de risque de SRM en SRI.
- Proposer au CRPV notificateur de publier le cas.

Conclusion

Propositions adoptées à l'unanimité.

JAKAVI (phosphate de ruxolitinib)

Lymphome ou récurrence de lymphome non Hodgkinien - Aggravation de la maladie

Numéro CM	9673
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	DMM 1-POLE 2-HEMATO
CRPV ou experts en charge	M. Laurent CHOUCHANA M. Franck ROUBY

Avis du CSP

Voir également les cas 9742 et 9814 : même problématique rapportant la survenue de cancers secondaires sous ruxolitinib (respectivement adénocarcinome pancréatique métastatique et carcinome épidermoïde cutané).

La discussion a porté sur la majoration du niveau de risque de SRF en SRM du fait du type de cas et de la gravité du cas.

Le risque de cancer secondaire est suivi et a été discuté à plusieurs reprises dans les PSURs. Le RCP contient déjà une mise en garde sur le risque de cancer cutané non-mélanomateux, mais précise que le lien avec le ruxolitinib n'a pas été établi. Le risque de lymphome en particulier a également fait l'objet de discussions dans les PSURs et de variations, mais le lien n'a pas été établi compte-tenu des éléments fournis.

Les données de la littérature sont contradictoires : plusieurs publications ne retrouvent pas d'association entre le ruxolitinib et la survenue de lymphome, alors que d'autres mettent en évidence une augmentation du risque.

Les essais cliniques n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de lymphome chez les patients traités par ruxolitinib comparé à la population générale.

Le RCP américain de ruxolitinib a été mis à jour dans la période du dernier PSUR afin d'y ajouter une mise en garde concernant l'augmentation du risque de survenue de lymphome et autres cancers avec un autre inhibiteur de JAK utilisé en traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Dans le cadre de l'évaluation européenne du PSUR et au vu de l'ensemble des données disponibles, il a été considéré que cette mise à jour ne s'appliquait pas à Jakavi, car elle concerne un autre inhibiteur de JAK dans une indication qui diffère de celle de l'AMM.

Un PSUR doit être déposé prochainement (mai 2023) : à partir de ces 3 cas (9673, 9742 et 9814) et de la littérature, il est proposé de faire un commentaire pour insister sur la nécessité de continuer à suivre le risque de cancer cutané non-mélanomateux afin d'élargir les recommandations en matière de surveillance des patients. Une demande pourra également être faite pour ajouter un libellé dans le RCP sur le risque de lymphome, à l'instar de la mise à jour récente du RCP de fedratinib (autre inhibiteur de JAK).

Il a également été proposé de ré-ouvrir l'enquête sur ruxolitinib (close en 2017) afin de suivre l'ensemble des effets indésirables remontés par les autres cas marquants ou effets d'intérêts (HTAP, anomalies plaquettaires, cancers secondaires, etc.).

Propositions :

- Majoration du niveau de risque de SRF en SRM.
- Commentaire dans le prochain PSUR.
- Réouverture de l'enquête sur ruxolitinib.

Conclusion

Propositions adoptées à l'unanimité.

JAKAVI 10 mg, comprimé (phosphate de ruxolitinib)

Carcinome épidermoïde cutané

Numéro CM	9814
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

Voir également les cas 9673 et 9742 : même problématique rapportant la survenue de cancers secondaires sous ruxolitinib (respectivement lymphome/récidive de lymphome non Hodgkinien et adénocarcinome pancréatique métastatique).

Conclusion

Propositions adoptées à l'unanimité.

JAKAVI 10 mg, comprimé (phosphate de ruxolitinib)

Adénocarcinome pancréatique métastatique

Numéro CM	9742
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DMM 1-POLE 2-HEMATO
CRPV ou experts en charge	M. Laurent CHOUCHANA M. Franck ROUBY

Avis du CSP

Voir également les cas 9673 et 9814 : même problématique rapportant la survenue de cancers secondaires sous ruxolitinib (respectivement lymphome/récidive de lymphome non Hodgkinien et carcinome épidermoïde cutané).

Conclusion

Propositions adoptées à l'unanimité.

INHIXA 2 000 UI (20 mg) dans 0,2 ml, solution injectable en seringue préremplie (énoxaparine sodique ((MAMMIFERE/PORC/MUQUEUSE INTESTINALE)))

CLUSTER de 3 cas : Inefficacité médicamenteuse/thérapeutique - Thromboses - Embolie pulmonaire

Numéro CM	9801
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DMM 1-POLE 4-CARDIO
CRPV ou experts en charge	M. Laurent CHOUCHANA M. Franck ROUBY

Avis du CSP

Ce cas marquant rapporte un cluster de 3 cas d'inefficacité avec la spécialité Inhixa (énoxaparine sodique - biosimilaire du Lovenox) en post-opératoire chez des patients avec des facteurs de risque : deux cas de thromboses profondes et un cas d'embolie pulmonaire. Il n'y a pas eu ici de switch du princeps vers le biosimilaire. Aucun problème de pratique relevé. La sollicitation du pôle défaut qualité de l'ANSM n'a pas mis en évidence d'écart de qualité sur les 3 différents numéros de lot impliqués.

Ce cas pose la question plus globale de l'interchangeabilité entre les biosimilaires.

Le sujet inefficacité et résistance des héparines a été discuté en CSP Thérapie et risque cardiovasculaire : les experts mentionnent bien un risque d'inefficacité, mais qui serait lié à des problèmes de résistance des patients à l'HBPM (sur un plan pharmacologique). Il est toutefois possible de confondre un problème d'inefficacité avec un problème de résistance, et inversement.

La proposition a été faite de se rapprocher d'EPI-PHARE pour vérifier la faisabilité d'une étude pharmaco-épidémiologique sur l'incidence des thromboses avec le princeps versus les biosimilaires.

Proposition :

Evaluer la faisabilité d'une étude pharmaco-épidémiologique (EPI-PHARE).

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

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

Mélanome

Numéro CM	9794
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DMM 2-POLE 3-GASTRO
CRPV ou experts en charge	M. Laurent CHOUCHANA M. Franck ROUBY

Avis du CSP

La discussion a porté sur la majoration du niveau de risque de SRM en SRI devant la gravité du cas.

Le risque de cancer secondaire est suivi dans les PSURs (périodicité des rapports : 1 an). Ce risque est classé en « risque important potentiel » dans le PGR de guselkumab et des autres molécules de la même classe pharmacologique (anti-IL23).

Un signal « mélanome » issu de la littérature avait été ouvert en mars 2022 avec risankizumab : l'analyse n'avait pas identifié de signal avec les autres anti-IL23 dont guselkumab.

Le rapporteur n'a pas identifié de signal concernant les cancers dans le dernier PSUSA. Ce risque a été évalué dans 3 études (PASS), et les résultats des études ne concluaient pas à une augmentation du risque de cancer secondaire chez les patients traités par guselkumab par rapport à la population générale. Deux autres PASS sont actuellement en cours pour évaluer ce risque sur le long terme.

Les nouveaux cas vont être suivis et évalués dans les prochains PSUSA.

Propositions :

- Majoration du niveau de risque de SRM en SRI.
- Suivi de ce risque dans le prochain PSUR.

Conclusion

Propositions adoptées à l'unanimité.

DEPAKINE CHRONO 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée (sodium (valproate de)/acide valproïque)

Atrophie testiculaire - Infertilité masculine

Numéro CM	9745
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	GROSS
CRPV ou experts en charge	M. Laurent CHOUCHANA M. Franck ROUBY

Avis du CSP

La discussion a porté sur la majoration du niveau de risque de SRM en SRI. Chez l'animal, une étude avec des doses élevées montre les mêmes effets d'atrophie testiculaire et d'infertilité.

Ces effets indésirables sont suivis dans les PSUR. Dans le RCP, il est bien mentionné dans la section 4.6 :

« Chez l'homme, l'administration du valproate peut nuire à la fertilité (diminution de la mobilité des spermatozoïdes en particulier). Dans quelques cas, ces troubles de la fertilité sont réversibles après au moins 3 mois d'arrêt du traitement. Dans un nombre limité de cas, il a été rapporté qu'une réduction importante de la posologie est susceptible d'améliorer la fertilité. Cependant, dans d'autres cas, la réversibilité de ces troubles de la fertilité masculine n'est pas connue. »

Différents travaux ont déjà été menés (notamment par la MHRA et l'EMA) sur la fertilité masculine et l'exposition au valproate : ce cas ne change pas les conclusions de l'EMA sur le sujet (publiées sur le site de l'ANSM en 2022 : <https://ansm.sante.fr/actualites/topiramate-pregabaline-et-valproate-publication-de-nouvelles-donnees-sur-les-risques-lies-a-l'exposition-a-ces-medicaments>), qui continue de suivre le sujet.

Il a également été question d'ouvrir une enquête de pharmacovigilance spécifique sur les troubles de la reproduction chez les patients sous valproate (et apparentés), et de solliciter EPI-PHARE pour une étude pharmaco-épidémiologique, mais le nombre de cas rapportés ne justifie pas de telles mesures.

Proposition :

Majoration du niveau de risque de SRM en 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
HBPM :	Héparine de bas poids moléculaire
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.
MHRA :	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
OMS :	Organisation mondiale de la santé
PASS :	Post-authorisation safety studies
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