

Direction : SURVEILLANCE
Pôle : Gestion du signal
Personne en charge : Evelyne PIERRON

COMITE SCIENTIFIQUE PERMANENT

Pharmaco-Surveillance et Bon Usage Formation restreinte SIGNAL

Ordre du jour de la séance du 10 octobre 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 de la séance du 19 septembre 2023	pour adoption
2.	Dossiers thématiques	
2.1	Revue de cas marquants et erreurs médicamenteuses marquantes	pour discussion

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Présentiel / Webconférence	Absent / excusé
Membres				
BAGHERI Haleh	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
CHOUCHANA Laurent	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
DISSON-DAUTRICHE Anne	Membre	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
DUBOURDIEU Jean-Louis	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
FAILLIE Jean-Luc	Membre	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
GAUTIER Sophie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
GUILLEMANT-MASSY Nathalie	Membre	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
LACOIN François	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
LAMBERT Aude	Membre	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
MAHE Julien	Membre	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
MOREL Aurore	Membre	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
POLARD-RIOU Elisabeth	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
ROUBY Franck	Membre	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
SALVO Francesco	Membre	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
TEINTURIER Nathalie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
VALNET- RABIER Marie-Blanche	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
VEYRAC Gwenaëlle	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>

ANSM				
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE				
LAFOREST-BRUNEAUX Agnès	Directrice-adjointe	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel	<input type="checkbox"/>
Pôle Gestion du signal				
BIDAULT Irène	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel	<input type="checkbox"/>
BIENVENU Jean-Baptiste	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
EMERY-MOREL Frédérique	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel	<input type="checkbox"/>
MOLONEY Linda	Evaluatrice	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
PIERRON Evelyne	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel	<input type="checkbox"/>
Pôle Sécurisation				
PERRIOT Sylvain	Référent pharmacovigilance sécurisation	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
TONNAY Véronique	Référente pharmacovigilance sécurisation	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
Cellule Grossesse				
BERBAIN Thomas	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 1				
Pôle 1 Oncologie solide				
BRUNEL Liora	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
PATRAS-DE-CAMPAIGNO Emilie	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
Pôle 2 Hématologie, oncohématologie, néphrologie				
GADEYNE Marie	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
VERMILLARD Violaine	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 2				
Pôle 1 Neurologie, psychiatrie				
DEGUINES Catherine	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
LOUKIL Mariem	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
Pôle 2 Antalgie, anesthésie, médicaments des addictions, rhumatologie				
ABOU-TAAM Malak	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
COROSINE Sonia	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
DIRECTION DES METIERS SCIENTIFIQUES				
Pôle Non-clinique, pharmacocinétique clinique et interactions médicamenteuses				
BOSTON Anaïs	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
LOUIN Gaëlle	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°10187	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 Roche.	Type 2	Inférieur ou égal à 2 ans	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
N°10206	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 Sanofi Aventis.	Type 2	Inférieur ou égal à 2 ans	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
N°10304	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"/>

1.2. Adoption du compte-rendu de la séance du 19 septembre 2023

Pas de commentaire. Le compte-rendu est adopté.

Dossiers

2.1 Revue des cas marquants et des erreurs médicamenteuses marquantes

LIBTAYO 350 mg, solution à diluer pour perfusion (cémipimab ((MAMMIFERE/HAMSTER/CELLULES CHO)))

Accident vasculaire cérébral ischémique

Numéro CM	10206
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DMM 1-POLE 1-ONCO
CRPV ou experts en charge	Mme Sophie GAUTIER Mme Aurore MOREL

Avis du CSP

Discussion sur le risque thrombo-embolique veineux avec les inhibiteurs de check-point à partir d'un cas d'accident vasculaire cérébral ischémique survenu chez un patient avec de nombreux facteurs favorisants (antécédents thrombo-emboliques, alitement, ...).

Le risque thrombo-embolique n'est pas mentionné dans les RCP des inhibiteurs de check-point mais ce risque a déjà été discuté avec cette classe, sans pouvoir conclure à un sur-risque chez les patients avec facteurs favorisants. Il s'agit d'une problématique complexe car multifactorielle du fait notamment de la pathologie, de la chirurgie, de l'alitement, de traitements de chimiothérapie souvent associés. Ce risque a déjà été mentionné dans la littérature et il est également suivi dans les différents PSUR des spécialités de cette classe, mais à ce stade les données disponibles ne permettent pas de statuer.

La mise sous traitement préventif des patients traités par ces médicaments est préférentiellement discutée au regard du contexte (pathologie, antécédents, ...) que par rapport à un risque médicamenteux spécifique. Il existe un référentiel en cours de rédaction par l'INCa pour cette classe de traitement. La question leur a été transmise afin de mieux intégrer le rôle du médicament sur ces questions plutôt que de raisonner essentiellement sur le contexte de la pathologie.

Des enquêtes de pharmacovigilance sont en cours actuellement sur deux substances de cette classe : le nivolumab et le pembrolizumab. Il est proposé de faire un focus sur ce risque thrombo-embolique (délai de survenue, facteurs de risque, en distinguant les événements thrombo-emboliques survenus en début de traitement de ceux survenus à distance de la mise en route du traitement chez des patients en rémission ou stabilisés, etc.) dans les prochains rapports de ces 2 spécialités avant de rouvrir la discussion dans les prochains PSUR (prochaine date de soumission : 26/12/2024).

Proposition :

Expertise par les CRPV responsables des enquêtes des cas rapportant des effets indésirables thrombo-emboliques dans les prochains rapports d'enquête sur nivolumab et pembrolizumab.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

TECFIDERA 240 mg, gélule gastro-résistante (fumarate de diméthyle)

Gynécomastie

Numéro CM	10352
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	DMM 2-POLE 1-SYNAPS
CRPV ou experts en charge	Mme Marie-Blanche VALNET RABIER Mme Anne DISSON-DAUTRICHE

Avis du CSP

Cas de gynécomastie chez un homme d'une trentaine d'années sous fumarate de diméthyle pour une sclérose en plaques. Les principaux éléments de diagnostic différentiel sont négatifs. Le patient ne prenait aucun autre traitement au moment de la survenue de cet effet indésirable.

Discussion sur une majoration du niveau de risque de SRF en SRM du fait de la douleur associée à cet effet indésirable (ayant nécessité des examens supplémentaires chez ce patient), de l'impact psychologique ainsi que des problèmes esthétiques que ce type d'effet indésirable occasionne chez un jeune homme.

Peu de cas ont été rapportés dans la littérature et il s'agit du premier cas notifié dans la BNPV. Au niveau international, 32 cas de mastopathie ont été retrouvés dans Eudravigilance (dont 6 cas chez des hommes), et une soixantaine de cas dans Vigilyse. Il est discuté une probable sous-notification de ces cas, y compris chez les femmes qui ont un taux d'incidence de survenue de sclérose en plaques plus important et qui peuvent relier cet effet à d'autres causes notamment hormonales.

Le PSUSA sur le fumarate de diméthyle est en cours de revue par les Etats membres : il est proposé de faire un commentaire dans le cadre de ce PSUSA pour demander une revue des cas de gynécomastie et de mastopathie à partir de ce cas marquant et des autres cas rapportés dans les bases de données.

Propositions :

- majoration du niveau de risque de SRF en SRM ;
- commentaire dans le PSUSA en cours pour demander la revue des cas de gynécomastie et de mastopathie.

Conclusion

Propositions adoptées à l'unanimité.

PROPOFOL,IMATINIB (propofol,mésilate d'imatinib)

Rhabdomyolyse par interaction

Numéro CM	10304
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DMM 2-POLE 2-DOLOR
CRPV ou experts en charge	Mme Gwenaëlle VEYRAC M. Julien MAHE

Avis du CSP

Survenue d'une rhabdomyolyse du membre inférieur gauche au décours d'une anesthésie générale par propofol pour résection d'un carcinome colique chez un patient traité par imatinib chez qui le traitement devait être interrompu. Le risque de rhabdomyolyse est connu pour chaque spécialité mais il n'y a pas de données sur un effet potentialisateur en cas d'association : l'imatinib est inhibiteur du CYP2C9 *in vitro* et une faible fraction du propofol est métabolisée par le CYP2C9.

Il n'existe pas de recommandations concernant l'arrêt de l'imatinib avant une chirurgie dans le RCP d'imatinib. L'INCa a émis des recommandations pour l'arrêt des médicaments ciblant Bcr-Abl (dont l'imatinib) la veille d'une intervention :

« Les patients doivent être informés de la nécessité de signaler aux professionnels de santé concernés tout traitement par ITK avant un geste invasif et de suspendre celui-ci la veille ».

Il y a eu également des discussions sur les facteurs favorisant de survenue d'une rhabdomyolyse, notamment en cas de chirurgie longue et du risque de complication en « syndrome des loges ». Il est proposé de faire une revue des cas de rhabdomyolyse dans un contexte chirurgical dans le prochain PSUR de l'imatinib (date de soumission : 08/08/2024).

Il est demandé de majorer le niveau de risque de SRM en SRI devant la gravité de l'effet indésirable nécessitant une prise en charge en urgence (syndrome des loges).

Propositions :

- demande de majoration du niveau de risque de SRM en SRI ;
- revue des cas de rhabdomyolyse survenue dans un contexte chirurgical dans le prochain PSUR d'imatinib.

Conclusion

Propositions adoptées à l'unanimité.

**VENCLYXTO,GAZYVARO 1000 mg, solution à diluer pour perfusion
(vénétoclax,obinutuzumab ((MAMMIFERE/HAMSTER/CELLULES CHO)))**

Insuffisance ovarienne / Chute du taux d'hormone anti-mullérienne => impact sur la fertilité

Numéro CM	10187
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	GROSS
CRPV ou experts en charge	Mme Marie-Blanche VALNET RABIER Mme Anne DISSON-DAUTRICHE

Avis du CSP

Discussion sur un cas d'insuffisance ovarienne rapporté chez une jeune femme dans la trentaine traitée par Venclyxto (vénétoclax) et Gazyvaro (obinutuzumab) pour un lymphome non-Hodgkinien.

Le bilan de réserve ovarienne fait montrait un dosage d'AMH (hormone antimüllérienne) normal avant le début du traitement puis abaissé après le traitement.

Peu de cas similaires ont été notifiés dans les bases de données (2 cas avec obinutuzumab et 10 cas avec vénétoclax dans Vigilyze).

Mise en évidence dans la littérature d'une hypothèse physiopathologique par rapport au mécanisme d'action du vénétoclax.

Le risque d'insuffisance ovarienne n'est pas discuté dans les PSUR (prochain rapport soumis en mars 2025 pour Venclyxto, médicament en procédure centralisée).

La question posée est celle de mentionner dans le RCP ce risque de retentissement sur la fertilité et d'envisager une préservation d'ovocytes avant de débuter un traitement. Cette préconisation ne semble pas homogène pour tous les cytostatiques mais les données actuellement disponibles sont insuffisantes pour demander une mise à jour des RCP.

Il est discuté de demander un avis aux membres du CSP Reproduction, grossesse et allaitement (RGA) sur cette thématique. Les recommandations de l'INCa de 2021 sur la préservation de la fertilité en cas de cancer mentionnent :

« Il est recommandé d'informer tout enfant, adolescente (et leurs représentants légaux) et femme en âge de procréer du niveau de risque de gonadotoxicité et/ou d'insuffisance ovarienne prématurée en fonction du protocole de chimiothérapie envisagé dès la consultation d'annonce du diagnostic et/ou de la proposition thérapeutique ».

Un rapprochement sera fait également auprès du CRPV notificateur de ce cas marquant pour savoir dans quel contexte particulier un dosage de l'AMH avait été demandé pour cette patiente.

Propositions :

- compléter auprès du CRPV notificateur le contexte de demande de dosage d'hormone anti-mullérienne pour cette patiente ;
- proposer de discuter au sein du CSP RGA (en lien avec ce qui a été déjà publié par l'INCa) la problématique de préservation de la fertilité avant de débuter des traitements cytostatiques.

Conclusion

Propositions adoptées à l'unanimité.

Abréviations

AMH :	Hormone antimüllérienne
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 :	Consile National de l'Ordre des Pharmaciens
CRPV :	Centre régional de Pharmacovigilance
CYP :	Cytochrome
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
INCa :	Institut National du Cancer
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
RGA :	Reproduction, grossesse, allaitement
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