

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 7 novembre 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 10 octobre 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 checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input 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 type="checkbox"/>		<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
MAHE Julien	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
MOREL Aurore	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input 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"/>	Présentiel	<input type="checkbox"/>
VALNET- RABIER Marie-Blanche	Membre	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
VEYRAC Gwenaëlle	Membre	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
ANSM				
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE				
BENKEBIL Mehdi	Directeur	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
LAFORREST-BRUNEAUX Agnès	Directrice-adjointe	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel	<input type="checkbox"/>
POROKHOV Béatrice	Chargée de mission SURV	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
Pôle Gestion du signal				
BIDAULT Irène	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel	<input type="checkbox"/>
BIENVENU Jean-Baptiste	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel	<input type="checkbox"/>
EMERY-MOREL Frédérique	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel	<input type="checkbox"/>
MOLONEY Linda	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel	<input type="checkbox"/>
PIERON Evelyne	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel	<input type="checkbox"/>
Pôle Sécurisation				
ALLUE Delphine	Référente erreurs médicamenteuses	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
PERRIOT Sylvain	Référent pharmacovigilance sécurisation	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
SACCAL-DIAB Dahlia	Référente usage non conforme	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Présentiel / Webconférence	Absent / excusé
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 1				
Pôle 4 Cardiologie, vaisseaux thrombose réanimation, antidotes stomatologie, ophtalmologie				
BENSAAD Badis-Lakhdar	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
GOEBEL Françoise	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 2				
Pôle 1 Neurologie, psychiatrie				
DEGUINES Catherine	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
LOUKIL Mariem	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
PERRIN Marion	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
Pôle 3 Dermatologie, déficits enzymatiques, médecine interne, hépatologie, gastro-entérologie				
CAMHAJI Nicolas	Evaluateur	<input type="checkbox"/>		<input checked="" 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 la situation de conflit d'intérêts listée dans le tableau ci-dessous et invite le membre concerné 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
10404	Nathalie TEINTURIER	Proche parent ayant des activités au sein du laboratoire Novartis	2	En cours	Sortie <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

1.2. Adoption du compte-rendu de la séance du 10 octobre 2023

Pas de commentaires ou corrections proposés. Le relevé d'avis de la séance du 10 octobre est adopté.

Dossiers

2.1 Revue des cas marquants et des erreurs médicamenteuses marquantes

KESIMPTA 20 mg, solution injectable en stylo prérempli (ofatumumab)

Arrêt cardio-respiratoire - Epistaxis - Malaise

Numéro CM	10404
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DMM 2-POLE 1-SYNAPS
CRPV ou experts en charge	Mme Sophie GAUTIER Mme Aurore MOREL

Avis du CSP

Patiente traitée pour une sclérose en plaques (SEP) ayant présenté un arrêt cardio-respiratoire après la 6ème injection de Kesimpta (ofatumumab) dans un contexte hémorragique (epistaxis). Pas d'autres informations disponibles. Le risque de réactions à l'injection est décrit dans le RCP. La discussion a porté sur le besoin d'évaluer le risque cardio-vasculaire spécifiquement et pas seulement dans le cadre des réactions à l'injection.

Un commentaire a déjà été fait dans le rapport qui a circulé récemment et accepté par le pays rapporteur afin qu'une revue des événements cardio-vasculaires et des cas de décès en lien avec un délai d'apparition court (réactions liées à l'injection) soit présentée dans le prochain PSUSA. En fonction des résultats de la revue, une modification de l'information du RCP pourra être envisagée.

Proposition:

Pas d'action supplémentaire : revue du risque cardio-vasculaire déjà prévue dans le prochain PSUSA en mars 2024.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

DYSPORT (toxine botulinique type A BACTERIE/CLOSTRIDIUM BOTULINUM)

Diffusion à distance de toxine botulinique / Syndrome botulique-like et mésusage

Numéro CM	10386
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DMM 2-POLE 1-SYNAPS
CRPV ou experts en charge	Mme Elisabeth POLARD-RIOU Mme Nathalie GUILLEMANT-MASSY

Avis du CSP

Une patiente jeune, sans antécédent et sans traitement, et faisant partie d'une équipe médicale a reçu 40 UI de Dysport à visée esthétique au niveau frontal : le nombre de site injecté n'est pas connu. Survenue d'un tableau de syndrome botulique avec passage en réanimation d'évolution favorable. A noter que le Dysport est réservé à l'usage hospitalier et n'a que des indications neurologiques et non pas esthétiques.

Proposition de majoration du niveau de risque de SRM en SRI compte-tenu de la sévérité clinique, d'une utilisation hors AMM et d'une évaluation prévue par le comité scientifique permanent « médicaments de dermatologie » portant sur une demande d'assouplissement des conditions de prescription des toxines botuliniques à visée esthétique.

Discussion sur le besoin de renforcer l'information du RCP en 4.8 sur le risque de survenue d'effets indésirables liés à la diffusion de la toxine à distance du site d'administration pouvant être sévère voire fatal alors que cette information est plus précise en 4.4 (mises en garde et précautions d'emploi) et en 4.9 (surdosage).

Il est bien précisé dans le RCP que les doses recommandées de la spécialité Dysport 300 Unités Speywood sont spécifiques et ne sont pas interchangeables avec les autres spécialités à base de toxines botuliniques A.

Il s'agit d'un risque avéré suivi dans les PSURs, sans signal avéré jusqu'à présent, mais il existe une probable sous-notification et une possible utilisation dans les hôpitaux de produit résiduel des flacons, difficile à cerner. Le suivi des données de ventes par indication et/ou de la qualité des prescripteurs au niveau national est souhaitable.

Afin de mieux caractériser le mésusage de ces spécialités, les laboratoires vont être sollicités pour soumettre les données dont ils disposent sur cette problématique d'usage hors AMM à visée esthétique.

Propositions :

- Majoration du niveau de risque de SRM en SRI du fait de la gravité clinique dans le cadre d'un usage hors AMM.
- Sollicitation du laboratoire pour transmission de leurs données sur cet usage non conforme et sur les cas de syndrome botulique déclarés.
- Poursuite du suivi existant de cet usage non conforme et du risque de diffusion de la toxine à distance du site d'administration en associant un suivi des ventes et prescriptions au niveau national.
- Faire un commentaire dans le prochain PSUR en fonction des données disponibles pour discuter d'une mise à jour de la section 4.8 du RCP concernant les effets indésirables liés à la diffusion de la toxine à distance du site d'administration.
- Prévoir une éventuelle communication concernant l'usage des toxines botuliniques A à visée esthétique en fonction des conclusions du Comité Scientifique Permanent « Médicaments de dermatologie ».
- Une information via les bulletins des différents CRPV est proposée.

Conclusion

Propositions adoptées à l'unanimité.

XYLOCARD, XYLOCAINE lidocaïne (chlorhydrate de)

EMM : Perte de connaissance - Crise tonico-clonique généralisée - Érythème cutané - Instabilité hémodynamique - Acidose respiratoire - Collapsus circulatoire - Agitation - Erreur de dose du médicament administré

Numéro CM	10398
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	EM
CRPV ou experts en charge	M. Jean-Luc FAILLIE Mme Haleh BAGHERI

Avis du CSP

Confusion entre les concentrations de deux spécialités à base de lidocaïne (Xylocard et Xylocaine) ayant conduit à une erreur de reconstitution et à un surdosage en lidocaïne. Ces deux spécialités ont des indications différentes, soit en cardiologie, soit en anesthésie avec des concentrations différentes et des contenants de volume différents, correspondant bien à des besoins différents.

Il est signalé que, s'agissant du même principe actif, les services échangent parfois les 2 formes selon la disponibilité dans l'établissement.

Il est confirmé que le surdosage en lidocaïne par voie intra-veineuse a été acceptée pour figurer sur la liste des "never events". Dès publication par la DGOS de la mise à jour de l'annexe 3 de la circulaire (N° DGOS/PF2/2012/72 du 14 février 2012) relative au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse dans les établissements de santé, une communication sera faite par l'Agence.

Dans ce contexte (« never event » nouveau), un certain nombre de mesures incombant aux établissements de santé va être proposé afin de sécuriser le circuit et l'utilisation du médicament.

Discussion sur la réalisation d'un poster à mettre à disposition dans les salles de soins afin de communiquer sur le bon usage des spécialités à base de lidocaïne en insistant sur les points clés permettant de limiter les différents types d'erreur jusque-là constatés.

Une mise à jour de la recommandation d'« Harmonisation de l'étiquetage des ampoules et autres petits conditionnements de solutions injectables de médicaments » prévoit déjà, afin de limiter le risque de confusion entre médicaments, un code couleur avec un encadré gris pour les anesthésiques locaux.

<https://ansm.sante.fr/actualites/etiquetage-des-ampoules-et-autres-petits-conditionnements-de-solutions-injectables-de-medicaments-actualisation-de-la-recommandation-pour-limiter-le-risque-derreur-medicamenteuse>

Propositions :

- Pas de nouvelle proposition de mesures que celles déjà initiées.
- Communication sur les risques avec les spécialités de lidocaïne lors de la mise à jour de la liste des "never events".
- Elaboration en concertation avec les laboratoires concernés d'un poster d'information à afficher dans les salles de soins.

Conclusion

Propositions adoptées 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
DGOS :	Direction générale de l'offre de soins
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