

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 5 décembre 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 7 novembre 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 type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
CHOUCHANA Laurent	Membre	<input type="checkbox"/>		<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
GAUTIER Sophie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
GUILLEMANT-MASSY Nathalie	Membre	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
LACON François	Membre	<input type="checkbox"/>		<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
SALVO Francesco	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
TEINTURIER Nathalie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel	<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				
BENKEBIL Mehdi	Directeur	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
LAFOREST-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"/>
FAIDI Souad	Chargée de mission SURV	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<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"/>	Présentiel	<input type="checkbox"/>
EMERY-MOREL Frédérique	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel	<input type="checkbox"/>
MOLONEY Linda	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<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"/>	Présentiel	<input type="checkbox"/>
PAGE Annabelle	Référente 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"/>
TONNAY Véronique	Référente pharmacovigilance sécurisation	<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 1 Oncologie solide				
PATRAS-DE-CAMPAIGNO Emilie	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
Pôle 3 Greffe, thérapie cellulaire, transfusion, médicaments dérivés du plasma, radio-pharmaceutiques, agents de contraste				
MATKO Caroline	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
TERENDIJ Carline	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
Pôle 5 Endocrinologie, gynéco-obstétrique, urologie, allergologie, pneumologie, ORL				
PERSONNE Stéphane	Evaluateur	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
TARDIEU Marie	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 2				
Pôle 3 Dermatologie, déficits enzymatiques, médecine interne, hépatologie, gastro-entérologie				
CAMHAJI Nicolas	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel	<input type="checkbox"/>
DUMARCET Nathalie	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel	<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 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
10479	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"/>
10297	Frédérique EMERY-MOREL	Activité principale rémunérée (au cours des 5 dernières années) au sein du laboratoire Pierre Fabre	2	En cours	Sortie <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
10422	Irène BIDAULT	Proche parent ayant des activités au sein du laboratoire Lilly France	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 7 novembre 2023

Pas de commentaires ou corrections proposés. Le relevé d'avis de la séance du 7 novembre 2023 est adopté.

Dossiers

2.1 Revue des cas marquants et des erreurs médicamenteuses marquantes

VECTIBIX (panitumumab ((MAMMIFERE/HAMSTER/CELLULES CHO)))

Perforation intestinale

Numéro CM	10496
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DMM 1-POLE 1-ONCO
CRPV ou experts en charge	Mme Sophie GAUTIER Mme Aurore MOREL

Avis du CSP

Patient traité pour un adénocarcinome du colon ayant présenté une perforation intestinale après 16 cures de Vectibix (panitumumab), en association avec irinotécan (perforation intestinale listée avec ce produit). Discussion sur le rôle possible du panitumumab, dans la survenue de la perforation intestinale. Une revue des cas d'Eudravigilance au niveau du terme préférentiel (PT) « Perforation intestinale » a été réalisée par la DMM. Dans les autres cas déclarés il y a des facteurs confondants (médicament concomitant responsable de perforation intestinale tels qu'irinotécan et oxaliplatine, évènement suspecté d'être lié à la maladie cancéreuse localisée du colon ou de complication d'acte d'exploration de type coloscopie rapportée par le déclarant), et aucun cas avec panitumumab en monothérapie n'a été identifié. Cependant il ne peut être totalement exclu que panitumumab soit un facteur favorisant supplémentaire à ceux existants avec une plausibilité pharmacologique. En effet, le médicament inhibe le récepteur de l'EGFR (facteur de croissance épidermique) et peut donc amener à des ulcérations sur différents organes (yeux, peau, muqueuse). Parmi les médicaments ciblant EGFR (inhibiteur de tyrosine kinase ou anticorps monoclonaux), on note que 3/10 sont responsables de perforations intestinales (i.e. erlotinib, gefitinib, afatinib). Le prochain rapport d'évaluation du PSUR sera déposé fin 2025, les commentaires éventuels de l'ANSM sont attendus pour mars 2026.

Propositions :

Expertise des cas de "perforation gastrointestinale" identifiés dans la BNPV par un CRPV, réalisée à partir d'une requête MedDRA Standardisée (SMQ) « Perforation gastro-intestinale » de niveau 2 pour avoir des données robustes et décider d'un éventuel commentaire dans le prochain rapport d'évaluation du PSUR.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

PLUVICTO 1 000 MBq/mL, solution injectable/pour perfusion (lutécium (177Lu) vipivotide tétraxétan)

État général altéré - Cholestase - Épidurite - Anémie aggravée

Numéro CM	10479
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DMM 1-POLE 3-STARC
CRPV ou experts en charge	Mme Marie-Blanche VALNET RABIER Mme Anne DISSON-DAUTRICHE

Avis du CSP

Patient traité pour un cancer prostatique métastatique ayant présenté une altération de l'état général, une cholestase, une épidurite et une aggravation d'anémie après 3 cures de Pluvicto (traitement radio-pharmaceutique *lutécium177*). Demande de majoration du niveau de risque du fait de la gravité et la nécessité de l'arrêt du Pluvicto dans un contexte de dernière ligne de traitement.

Discussion plus générale et pas uniquement sur le risque hépatique dans un contexte de suspicion de processus inflammatoire sous-jacent en lien avec la pharmacologie de Pluvicto : la question se pose du risque majoré d'effets indésirables chez les patients multi-métastatiques. Un autre cas marquant d'épidurite renforce le fait d'avoir une discussion plus large sur la possibilité de l'induction d'un processus inflammatoire par le Pluvicto au regard de son mécanisme d'action.

Ce médicament, dans le cadre de son autorisation d'accès précoce (AP1), fait l'objet d'un suivi de pharmacovigilance par le CRPV de Rennes qui a été contacté et va prendre en compte ces cas pour faire un focus sur les « atteintes hépatiques ». Les effets indésirables hépatiques (élévation des ALAT et ASAT) sont décrits dans le RCP en section 4.8 mais il n'y a pas de notion de cholestase. Néanmoins il est précisé en section 4.4 que la posologie doit être adaptée à la fonction hépatique. Une demande de revue des cas par le laboratoire a été faite au rapporteur PRAC afin d'avoir des données robustes pour évaluer une éventuelle mise à jour du RCP de Pluvicto dans le prochain PSUR (date de soumission : 01/12/2023 ; périodicité : 6 mois).

Proposition

- Majoration du niveau de risque de SRM en SRI.
- Prise en compte du cas par le CRPV en charge du suivi de pharmacovigilance pour un focus sur les « atteintes hépatiques »
- Demande de revue des cas de cholestase par le laboratoire dans le prochain PSUR en prenant en compte le contexte de phénomène inflammatoire.
- Mise à jour éventuelle de la section 4.8 du RCP de Pluvicto au regard des données analysées dans le PSUR (date de soumission 01/12/2023)

Conclusion

Propositions adoptées à l'unanimité.

HUMALOG 200 UI/ml KWIKPEN, solution injectable en stylo prérempli (insuline lispro ((BACTERIE/ESCHERICHIA COLI)))

EMM : Hypoglycémie - Dispensation d'un dosage médicamenteux erroné - Erreur de dose du médicament administré - Circonstance ou information susceptible de mener à une erreur médicamenteuse - Utilisation non conforme au document de référence...

Numéro CM	10422
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DMM 1-POLE 5-ENDO
CRPV ou experts en charge	Mme Sophie GAUTIER Mme Aurore MOREL

Avis du CSP

Il s'agit d'un cas d'erreur médicamenteuse de dispensation HUMALOG 200 UI/ml KWIKPEN, solution injectable en stylo pré-rempli (insuline) dans un contexte de mésusage (prescription de stylos pour le remplissage de la pompe) ayant entraîné un surdosage d'insuline avec des hypoglycémies répétées (jusqu'à 0.48 g/L) pendant 48h chez une patiente atteinte d'un diabète de type 1. La discussion a porté sur la demande de majoration du niveau de risque de SRM en SRI et sur les raisons de survenue de ce mésusage. En effet, la prescription de stylos pour le remplissage de pompe à insuline est un mésusage récurrent bien que le RCP d'HUMALOG soit informatif sur le bon usage du stylo et sa non utilisation pour le remplissage de pompe ; une communication sur le bon usage ait été réalisée en 2015 par l'ANSM. Il a été mis en évidence le besoin d'investiguer pour comprendre pourquoi les stylos continuent à être utilisés : estimer les chiffres d'utilisation hors AMM auprès des centres anti-poison et du laboratoire, se rapprocher des sociétés savantes pour interroger sur les pratiques. En fonction des différents retours, il sera envisagé de faire une nouvelle communication sur le bon usage.

Propositions :

- Majoration du niveau de risque de SRM en SRI.
- Se rapprocher des sociétés savantes pour interroger sur les pratiques et l'éducation thérapeutique des patients.
- Récupérer les éventuels cas notifiés aux CAP.
- Demander de revue des cas de mésusage auprès du laboratoire (rapport d'Usage Non Conforme).
- En fonction de ces retours : prévoir une nouvelle communication.

Conclusion

Propositions adoptées à l'unanimité.

MINOXIDIL COOPER 2 %, solution pour application cutanée en flacon (minoxidil)

Atrophie des nerfs optiques / Névrite optique

Numéro CM	10387
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	DMM 2-POLE 3-GASTRO
CRPV ou experts en charge	Mme Elisabeth POLARD-RIOU Mme Nathalie GUILLEMANT-MASSY

ALOPEXY (minoxidil)

Oedème du visage

Numéro CM	10297
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	DMM 2-POLE 3-GASTRO
CRPV ou experts en charge	M. Francesco SALVO Mme Aude LAMBERT

Avis du CSP

Discussion sur les mésusages de minoxidil (solution pour application cutanée) à partir de 2 cas :

- Cas 10387 :

Survenue d'une névrite optique et d'une dysgueusie suite à une application journalière (2 fois par jour) continue pendant 10 ans du Minoxidil 2% chez une personne âgée dans le cadre d'une alopecie androgénique.

- Cas 10297 :

Survenue d'un œdème du visage chez un patient jeune dans le cadre d'une prise d'Alopexy (minoxidil) pour augmenter la pilosité de la barbe.

Ce médicament n'est pas soumis à une prescription obligatoire, il est en vente libre en officines. Ces dernières peuvent également le vendre sur internet dans certaines conditions. Il a également été mentionné la vente sur des plateformes en ligne hors officine qui par conséquent ne sont pas autorisées à vendre des médicaments.

La discussion a porté sur une majoration du niveau de risque de SRF à SRM de ces 2 cas.

Le besoin d'harmonisation des RCP des formes à 2 % et 5 % concernant la contre-indication chez les sujets âgés de plus de 65 ans a été discuté. Il existe un suivi de cette population dans les PSURs. Les données actuelles ne permettent pas de statuer sur le profil de sécurité chez les plus de 65 ans. Ce traitement n'agit que lors de l'utilisation et l'effet ne perdure pas après l'arrêt, ce qui peut entraîner une utilisation prolongée. Toutefois, les RCP de minoxidil 2 % et 5 % ne précisent pas de durée limite de traitement. A ce jour, il n'y a pas de signal particulier sur les utilisations prolongées. **A noter toutefois la survenue de cas d'hirsutisme néonatal qui évoque un passage systémique.**

Prochain PSUR en janvier 2024 avec revue des cas de mésusage prévue portant sur l'utilisation du minoxidil topique en dehors du cuir chevelu (notamment sur le visage pour favoriser la pousse de la barbe et des sourcils).

Revoir également à cette occasion le risque chez la personne âgée et le risque de l'utilisation au long cours dans un contexte de discordances de RCP entre spécialités à 2 % et 5 % de minoxidil dont certaines contre-indiquent l'utilisation dans cette population.

Il est rappelé que cette action sur le système pileux a été découverte lors de l'administration de cette molécule *per os* comme antihypertenseur. Le cas de neuropathie optique serait compatible avec la neurotoxicité potentielle du médicament lorsqu'il est administré par voie systémique. La question d'un passage systémique dans certaines situations est évoquée : peau plus fine du sujet âgé, utilisation prolongée.

Proposer un retour d'information au CSP PSUBU formation restreinte Signal en mars 2024.

Propositions :

- Majoration du niveau de risque de SRF à SRM
- Analyser plus précisément lors du prochain PSUR (soumission 29/01/2024) les données présentées concernant l'utilisation hors AMM du minoxidil ainsi que les données relatives à une utilisation prolongée et à une utilisation chez le sujet de plus de 65 ans.

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)
CAP :	Centre anti-poison
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 public 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