

Direction : SURVEILLANCE
Pôle : Gestion du signal
Personne en charge : Evelyne PIERRON absente (modération par Irène BIDAULT)

COMITE SCIENTIFIQUE PERMANENT

Pharmaco-Surveillance et Bon Usage Formation restreinte SIGNAL

Ordre du jour de la séance du 12 mars 2024

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 9 janvier 2024	pour adoption
1.3	Adoption de la séance du 6 février 2024	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, ...)	Prése nt	Présentiel / Webconférence	Absent /excusé
Membres				
BAGHERI Haleh	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel	<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"/>	Présentiel	<input type="checkbox"/>
FAILLIE Jean-Luc	Membre	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
GAUTIER Sophie	Membre	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
LACOIN François	Membre	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
LAMBERT Aude	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
MAHE Julien	Membre	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
GUILLEMANT-MASSY Nathalie	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 type="checkbox"/>		<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
VEYRAC Gwenaëlle	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel	<input type="checkbox"/>
ANSM				
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE				
BENKEBIL Mehdi	Directeur	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
LAFORREST-BRUNEAU Agnès	Directrice adjointe	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel	<input type="checkbox"/>
POROKHOV Béatrice	Chargée de mission	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
FAIDI Souad	Chargée de mission	<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 type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
EMERY-MOREL Frédérique	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel	<input type="checkbox"/>
MOLONEY Linda	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel	<input type="checkbox"/>
PIERRON Evelyne	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
Pôle Pilotage				
VERDNAN-JOSEPH Caroline			Stagiaire Webconférence	
Pôle Sécurisation				
PAGE Annabelle	Référente pharmacovigilance sécurisation	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Pré sent	Présentiel / Webconférence	Absent /excusé
PERRIOT Sylvain	Référent pharmacovigilance sécurisation	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
TONNAY Véronique	Référente pharmacovigilance sécurisation	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 1				
Pôle 1 Oncologie solide				
BRETON Emilie	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
BRUNEL Liora	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
Pôle 2 Antalgie, anesthésie, médicaments des addictions, rhumatologie				
ABOU-TAAM Malak	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
GIROD Laurence	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
PORNIN Alice	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
Pôle 3 Dermatologie, déficits enzymatiques, médecine interne, hépatologie, gastro-entérologie				
CAMHAJ Nicolas	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
DUMARCET Nathalie	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<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 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
10834	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	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 9 janvier 2024 : adopté
- du 6 février 2024 : adopté sous réserve de la relecture par Sophie Gautier de la dernière version de la partie relative aux retours d'information et faisant suite à ses commentaires :
-> Post réunion : adopté après confirmation par courriel.

Dossiers

2.1 Revue des cas marquants et des erreurs médicamenteuses marquantes

RYBREVANT (amivantamab ((MAMMIFERE/HAMSTER/CELLULES CHO)))

Retard de cicatrisation

Numéro CM	10770
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	DMM 1-POLE 1-ONCO
CRPV ou experts en charge	M. Laurent CHOUCHANA M. Franck ROUBY

Avis du CSP

Patient présentant un retard de cicatrisation d'une cicatrice ancienne au décours d'un traitement par amivantamab associé à un traitement par corticoïdes.

Discussion sur le rôle des corticoïdes mais manque de précision sur le schéma thérapeutique (au long cours sans plus de précision) et surtout sur le rôle de l'amivantamab qui associe un anti-EGFR (epidermal growth factor) et un anti-MET (mesenchymal-epidermal transition) ; le retard de cicatrisation est mentionné dans le RCP du cabozantinib qui est un anti-MET et un anti-VEGF (vascular endothelial growth factor) et non pas un anti-EGFR comme l'amivantamab.

Cet effet n'est pas mentionné dans les RCP d'autres anti-EGFR comme par exemple le cetuximab, le gefitinib et l'afatinib. 1 cas identifié dans le dernier PSUR et issu d'un essai clinique.

Demande de majoration du niveau de risque proposé du fait de l'impact pour le patient et aussi du fait de la plausibilité pharmacologique qui a donc été discutée en séance car il s'agit de récepteurs différents (EGFR/VEGF), même si ces substances ont toutes une toxicité cutanée.

Il a été proposé de davantage documenter le cas quant aux conséquences précises sur la cicatrisation et sur le schéma de traitement par corticoïdes. Le cas ainsi complété sera ensuite soumis au CRPV en charge du suivi de l'accès dérogatoire (médicament en accès précoce) pour avis et prise en compte de cette question sur ce risque pour le suivi de ce médicament.

Proposition:

Compléter la documentation du cas auprès du CRPV notificateur et transmission au CRPV rapporteur du suivi de l'accès précoce.

Majoration du niveau de risque de SRF en SRM.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité

ROACTEMRA (tocilizumab ((MAMMIFERE/HAMSTER/CELLULES CHO)))

Gangrène de Fournier - Bartholinite

Numéro CM	10834
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

Gangrène de Fournier diagnostiquée 5 jours après le début des signes chez une patiente âgée, non diabétique, et pour laquelle il a été suspecté le rôle du tocilizumab parmi les médicaments pris du fait de son caractère immunosuppresseur. Il existe bien un risque infectieux sous tocilizumab et un risque de cellulite. La gangrène de Fournier se caractérise comme une infection agressive nécessitant une prise en charge médico-chirurgicale immédiate.

Proposition de majoration du niveau de risque du fait de la gravité avec mise en jeu du pronostic vital, et de l'importance d'évoquer le diagnostic précocement surtout pour une infection dont la localisation n'est pas habituellement surveillée / évoquée par le sujet âgé (point de départ péri-anal, périnéal ou génital). Un ancien signal sur le risque de fasciite nécrosante n'avait pas été confirmé en 2012. Le guide professionnel de santé du 11/10/2022 ne rapporte pas le terme cellulite et donc aucun risque dermatologique.

Proposition :

Majoration du niveau de risque de SRM en SRI.

Voir dans le prochain PSUSA au niveau du suivi des infections graves s'il y a d'autres cas de gangrène de Fournier pour faire le cas échéant un commentaire et renforcer le RCP.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité

CONTRACNE 20 mg, capsule molle (isotrétinoïne)

Vascularite à IgA

Numéro CM	10778
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DMM 2-POLE 3-GASTRO
CRPV ou experts en charge	Mme Marie-Blanche VALNET RABIER Mme Anne DISSON-DAUTRICHE

Avis du CSP

Patient proche de la vingtaine ayant présenté sous isotrétinoïne une vascularite à IgA (purpura d'Henoch-Schönlein [HSP]) avec atteinte cutanée, articulaire et digestive. Le risque de "vascularite (par exemple maladie de Wegener, vascularite allergique)" est mentionné dans le RCP. Le purpura d'Henoch-Schönlein a été qualifié de risque important potentiel puis de « signal » et est suivi dans le plan de gestion de risques.

Une revue cumulative de ce risque a été évaluée en 2022 dans le cadre d'un PSUSA et ce risque n'a pas été retenu par le rapporteur. En effet, le rapporteur a conclu qu'il n'y avait pas d'association causale entre l'isotrétinoïne et le HSP. Le signal avait donc été réfuté.

Le peu de cas déclarés peut s'expliquer du fait que, pour une atteinte des petits vaisseaux, l'incidence chez l'adulte de vascularite de Wegener est plus importante que les vascularites à IgA. La question a été posée d'une éventuelle vaccination dans les deux mois précédant l'apparition de la vascularité auto-immune dans la mesure où cela peut faire partie des éléments déclenchants.

Proposition de majoration du niveau de risque du fait de la gravité potentielle avec risque de rechute (passage à la chronicité) du fait de l'âge quasi adulte de ce patient.

Proposition :

Majoration du niveau de risque de SRM en SRI.

Commenter dans le prochain PSUSA afin de re-ouvrir un nouveau signal, le cas échéant.

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
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