

Direction de la surveillance
Pôle pilotage
Personne en charge : B. Jacquot

Comité Scientifique Permanent de Pharmaco-Surveillance et Bon Usage – Formation Plénière

Séance du 12/03/2024

Ordre du jour

Programme de séance

	Sujets abordés	Action
1.	Introduction	
1.1	Ordre du jour	Pour adoption
1.2	Gestion des liens d'intérêts	Pour information
2.	Dossiers Produits – Substances	
2.1	Bilan semestriel des travaux des deux formations restreintes du comité scientifique permanent	Pour information
3.	Points divers	

Participants

Nom des participants	Statut	Présent sur site	Présent visio	Excusé
Membres				
AUFFRET Marine	Représentante CRPV (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BAGHERI Haleh	Représentante CRPV (suppléante)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BELLET Florelle	Représentante CRPV (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BERDAI Driss	Expert	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHENAF Chouki	Représentant CRPV (suppléant)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHOUCHANA Laurent	Représentant CRPV (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DAUTRICHE Anne	Représentante CRPV (suppléante)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DRICI Milou-Daniel	Représentant CRPV (titulaire)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUBOURDIEU Jean-Louis	Représentant d'association des usagers du système de santé	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FAILLIE Jean-Luc	Représentant CRPV (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FEDRIZZI Sophie	Représentante CRPV Suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GAUTIER Sophie	Représentante CRPV (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GERARD Alexandre	Expert	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GRAS-CHAMPEL Valérie	Représentante CRPV (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JANTZEM Hélène	Représentante CRPV (suppléante)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JONVILLE-BERA Annie-Pierre	Représentante CRPV (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LACOIN François	Expert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LAGARCE Laurence	Représentante CRPV (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAMBERT Aude	Représentante CRPV (suppléante)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAROCHE Marie-Laure	Représentante CRPV (suppléante)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEBRUN-VIGNES Bénédicte	Représentante CRPV (suppléante)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEPELLEY Marion	Représentante CRPV (suppléante)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MAHE Julien	Représentant CRPV (suppléant)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MASSY Nathalie	Représentante CRPV (suppléante)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MOREL Aurore	Représentante CRPV (suppléante)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PELE DEDIEU Gérard	Représentant d'association des usagers du système de santé	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PELLEGRINO ARONICA Audrey	Représentante d'association des usagers du système de santé	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PINEL Sylvine	Représentante CRPV (titulaire)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
POLARD Elisabeth	Représentante CRPV (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ROUBY Franck	Représentant CRPV (suppléant)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SALVO Francesco	Représentant CRPV (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
TEINTURIER Nathalie	Experte	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
THOMAS Laure	Représentante CRPV (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VALNET RABIER Marie-Blanche	Représentante CRPV (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VEYRAC Gwenaëlle	Représentante CRPV (titulaire)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Présent sur site	Présent visio	Excusé
YELEHE MéliSSa	Représentante CRPV (suppléant)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ZAMY Michèle	Expert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ANSM				
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE				
BENKEBIL Mehdi	Directeur / Modérateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAFOREST BRUNEAUX Agnès	Directrice adjointe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle sécurisation				
ALLUE Delphine	Référente	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FERARD Claire	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PAGE Annabelle	Référente	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TONNAY Véronique	Référente	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SANCTUSSY Dina	Référente	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle pilotage				
JACQUOT Baptiste	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
THERY Anne-Charlotte	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PION Charlotte	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VERDNAN JOSEPH Caroline	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle gestion du signal				
BIDAULT Irène	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EMERY MOREL Frédérique	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MOLONEY Linda	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Introduction

1.1. Adoption de l'ordre du jour

L'ordre du jour a été adopté.

1.2. 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, a précisé qu'aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard des dossiers à l'ordre du jour.

Déroulement de la séance

Bilan semestriel des travaux des deux formations restreintes du comité scientifique permanent

Un bilan semestriel des travaux des deux formations restreintes du CSP a été réalisé par la direction de la surveillance.

L'ANSM a présenté un bilan quantitatif et qualitatif de chaque formation restreinte. Depuis le renouvellement du mandat des comités scientifiques permanents en juillet 2023, l'ANSM a organisé un total de 11 réunions.

Concernant la formation restreinte expertise :

- Depuis le dernier bilan présenté, soit pour les 4 derniers CSP expertise (septembre, novembre, décembre et janvier), 10 enquêtes nationales de pharmacovigilance ont été présentées. Les membres ont été favorables à la proposition des CRPV rapporteurs et de l'ANSM d'en poursuivre six (vaccins quadrivalents antigrippaux, produits de nutrition parentérale, médicaments antiviraux dans le traitement des patients atteints du COVID-19 (PAXLOVID), FINTEPLA, infections bactériennes graves à streptocoque rapportés avec l'ibuprofène, le kétoprofène, ou le fénoprofène, agonistes du récepteur du glucagon-like peptide 1 (GLP-1)) d'en clore trois (inhibiteurs du VEGF, spécialités à base de fentanyl à action rapide, statines) et d'adapter le périmètre de la dernière, celle sur les anticorps monoclonaux indiqués dans le traitement des patients atteints du COVID-19 afin d'exclure XEVUDY et EVUSHELD. Les actions proposées à la suite de la présentation de leurs résultats en comité consistaient majoritairement en des investigations complémentaires par l'ANSM, en lien avec le CRPV rapporteur, dans le cadre de l'évaluation des rapports actualisés de sécurité européens de pharmacovigilance par l'ANSM. Elles permettent notamment de demander des revues cumulatives de données aux laboratoires sur les signaux potentiels remontés dans le cadre des enquêtes nationales. Un membre a demandé un retour sur les rapports réalisés qui ne passent pas au CSP expertise.

Concernant la formation restreinte signal :

- Depuis le dernier bilan présenté, soit pour les 6 derniers CSP signal (septembre, octobre, novembre, décembre, janvier et février), sur un total de 616 cas marquants (CM) ou erreurs médicamenteuses marquantes (EMM) reçus, il y a eu 504 cas marquants recevables et 59 erreurs médicamenteuses marquantes recevables selon les critères des arbres décisionnels respectifs permettant d'identifier pour un CRPV un CM ou une EMM. Vingt-trois cas (CM+EMM) ont été présentés en séance correspondant à 5,5% des cas expertisés au préalable par les binômes d'experts membres de ce CSP. A la suite de commentaires sur ce pourcentage, il a été suggéré pour une prochaine séance d'expliquer cette donnée pouvant apparaître faible et peut être aussi en diminution depuis l'existence des CSP. Pour rappel, le niveau de risque du signal est classé en 4 niveaux : signal de haut risque (SHR), signal de risque important (SRI), signal de risque moyen (SRM) et signal de risque faible (SRF). Les signaux de haut risque ne sont pas expertisés par les binômes experts mais directement par l'ANSM.
- Les principales mesures proposées consistent à des investigations complémentaires dans le cadre de l'évaluation d'un prochain rapport actualisé de sécurité européen, de demander des investigations supplémentaires ou une expertise au sein du réseau des centres régionaux de pharmacovigilance en particulier auprès du CRPV rapporteur en cas d'enquête de pharmacovigilance en cours.
- La discussion en séance a porté sur :
 - une demande de majoration du niveau de risque dans 15 cas, avec majoration du niveau de risque de SRF en SRM pour 6 cas, et de SRM en SRI pour 9 cas ;

- La discussion clinique de 3 cas, pour discussion collégiale sur les mesures/actions proposées de 9 cas ou pour proposer d'autres mesures ou actions complémentaires par rapport à celles déjà proposées pour 13 cas.
- Le CSP est donc l'occasion de discussions collégiales en séance pour discuter du niveau de risque, du cas clinique ou des actions en cours ou à prévoir en complément. Une amélioration proposée par l'ANSM est de réaliser un retour d'information sur les cas marquants présentés lors d'une précédente séance, cela a d'ailleurs déjà été fait lors des dernières séances.

Ces deux bilans montrent une nouvelle fois la forte implication des membres du CSP et un large consensus sur les avis rendus.

Par la suite, des exemples de mesures de réduction du risque mises en place à la suite de cas marquants ont été présentés.

Il s'agissait :

- D'un exemple de cas marquant menant à un signal européen dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC). Le cas marquant à l'origine du signal était un cas de syndrome de Lyell d'issue fatale chez une femme sexagénaire atteinte d'un adénocarcinome pulmonaire métastatique muté KRAS (G12C) traité par adagrasib. Avant la présentation en CSP, l'ANSM avait déjà envoyé un courrier au laboratoire demandant 1/ d'effectuer une analyse de tous les cas de toxidermies, 2/ de fournir une discussion sur la relation causale et le mécanisme physiopathologique, 3/ de discuter l'impact de ces événements sur la balance bénéfique / risque d'adagrasib, 4/ de soumettre un projet de protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients conformément aux obligations réglementaires et 5/ d'adresser à tous les prescripteurs d'AAC et aux investigateurs des essais cliniques menés en France, une lettre les informant de ces nouvelles informations de sécurité. En séance, au-delà du besoin de communication, les membres ont proposé de demander au laboratoire d'informer sur ce risque les autres Etats membres ayant une autorisation d'accès compassionnel et de davantage documenter les cas d'essai clinique, de mettre en place une requête hebdomadaire dans la BNPV pour cibler les effets cutanés d'intérêt et d'informer de la problématique les rapporteurs PRAC et CHMP rapporteurs. La France a donc lancé un signal européen (signal EPITT) et une nouvelle revue cumulée sur ce risque de réactions cutanées sévères est toujours en cours d'évaluation au niveau européen. De plus, des actions réglementaires au niveau des essais cliniques ont été menées au niveau européen (communication, note d'information aux patients, revue des protocoles des essais cliniques européens en cours).
- D'un exemple de cas marquant qui va permettre de commenter le rapport actualisé de sécurité européen de pharmacovigilance de la substance enfortumab vedotin. Il s'agit d'un choc septique d'issue fatale sur une pancytopenie post-chimiothérapie chez un patient traité par enfortumab vedotin pour un carcinome urothélial de haut grade avec métastases pelviennes et osseuses. Dès réception, ce cas marquant a été transmis au CRPV rapporteur de l'enquête nationale de pharmacovigilance en cours sur le profil global de sécurité d'enfortumab vedotin. Le risque de neutropénie est bien identifié mais pas le risque de pancytopenie. Il a donc été proposé de commenter le prochain rapport européen sur le risque de pancytopenies.

Les discussions ont porté sur :

- Les statines et l'existence de contre-indications avec les anti-cancéreux suite au retour d'information réalisé sur l'enquête nationale de pharmacovigilance relative aux statines.
- Toutes les contre-indications sont mentionnées dans le [Thesaurus des interactions médicamenteuses](#) et dans la base de données [Thériaque](#) ;
- La consommation d'opioïdes en France avec des différences entre les régions suite au retour sur le suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de fentanyl à action rapide. Une étude d'utilisation pourrait répondre à cette question ;

- La question du dosage des immunosuppresseurs chez les patients utilisant PAXLOVID (Nirmatrelvir/ritonavir) suite au retour d'information réalisé sur l'enquête nationale de pharmacovigilance relative à cette spécialité. Il a été précisé qu'il était important de réaliser une surveillance étroite et régulière des taux sanguins de ces immunopresseurs pendant et après le traitement afin de réduire le risque d'interactions médicamenteuses à l'origine de réactions graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Ainsi, avant d'initier un traitement par Paxlovid chez un patient, le prescripteur doit soigneusement évaluer les bénéfices potentiels du traitement par rapport aux risques d'effets indésirables graves en cas d'administration concomitante avec des immunosuppresseurs. Une lettre aux professionnels de santé sera prochainement envoyée pour rappeler ces risques.