

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 9 janvier 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 5 décembre 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 type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
GUILLEMANT-MASSY Nathalie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input 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 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 checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input 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 type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
Expert(s)				
LEBRUN-VIGNES Bénédicte	Experte invitée	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
FACILE Anthony	Expert invité	<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 type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
POROKHOV Béatrice	Chargée de mission	<input checked="" type="checkbox"/>		<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"/>	Présentiel	<input type="checkbox"/>
PIERRON Evelyne	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
Pôle Sécurisation				
PAGE Annabelle	Référente pharmacovigilance sécurisation	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
SANCTUSSY Dina	Référente pharmacovigilance sécurisation	<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				
BRUNEL Liora	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
MAHUNGU Janine	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"/>
RAJHI Wafa	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
Pôle 5 Endocrinologie, gynéco-obstétrique, urologie, allergologie, pneumologie, ORL				
BURRUS Benjamin	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
TARDIEU Marie	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 2				
Pôle 4 Maladies infectieuses et émergentes				
VITTORES Aurélie	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"/>

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
10298	Nathalie TEINTURIER	Proche parent ayant des activités au sein du laboratoire Novartis	Type 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 5 décembre 2023

Document à adopter non encore finalisé. Adoption reportée au CSP Signal du 6 février 2024.

Dossiers

ADAGRASIB 200 mg, comprimé (Adagrasib)

Syndrome de Lyell - Atteinte cytolytique-cholestatique mixte

Numéro CM	10549
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DMM 1-POLE 1-ONCO
CRPV ou experts en charge	Mme Gwenaëlle VEYRAC M. Julien MAHE

Avis du CSP

Survenue d'un syndrome de Lyell (ou nécrolyse épidermique toxique (NET)) d'issue fatale chez une sexagénaire traitée par adagrasib en deuxième ligne dans le cadre d'un accès compassionnel. Un avis dermatologue a été sollicité pour ce cas et également pour 5 autres cas de « toxicodermie ». Sur le plan diagnostique, la NET semble confirmée (décollement de 80% mais absence de détail de l'histologie cutanée) avec une atteinte cutanéomuqueuse (oculaire, buccale, génitale) qui n'est cependant jamais qualifiée de bulleuse.

Il y a un contexte polymédicamenteux mais au final, dans l'hypothèse d'une NET d'origine médicamenteuse, les scores d'ALDEN sont plus en faveur du rôle d'adagrasib. A noter que cet effet n'a pas été discuté dans le cadre de l'évaluation du dossier d'AMM.

Les 5 autres cas de « toxicodermie », notifiés au laboratoire, sont issus d'essais cliniques (parmi eux il y a un cas de possible DRESS (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)) qui sont tous mal documentés.

Suite à ce cas, les initiations de traitement dans le cadre de l'accès compassionnel par adagrasib ont été suspendues fin décembre 2023 en attente de la préparation par le laboratoire d'une lettre destinée aux médecins et pharmaciens (DHPC) qui participent au programme d'accès compassionnel avec adagrasib en France ainsi qu'aux investigateurs d'essais cliniques menés en France. La lettre, en cours de relecture lors du CST, informe du signal en cours d'investigation et sera revue par l'expert dermatologue sollicité pour l'analyse du cas marquant. Une fois que la lettre sera validée et diffusée, les initiations de traitement pourront être autorisées à nouveau.

Le PRAC rapporteur et le CHMP rapporteur seront informés de la problématique.

Lors de la discussion, il a aussi été évoqué de mettre en place une requête hebdomadaire dans la BNPV pour cibler les cas de décès et mise en jeu du pronostic vital et tous les cas graves de la requête MedDRA Standardisée (SMQ) « Effets indésirables cutanés sévères ». Ces cas seront envoyés à l'évaluateur DMM et au CRPV rapporteur de l'enquête.

Propositions :

- Relecture de la communication (DHPC) par l'expert dermatologue et diffusion aux médecins et pharmaciens qui participent au programme d'accès compassionnel avec adagrasib en France ainsi qu'aux investigateurs des essais cliniques menés en France.
- Demande au laboratoire d'informer sur ce risque les autres Etats Membres ayant une autorisation en accès compassionnel.
- Demande au laboratoire de documenter davantage les cas des essais cliniques.
- Requête hebdomadaire dans la BNPV à mettre en place pour cibler les cas d'intérêt.

- Information de la problématique au PRAC et CHMP rapporteurs.

Conclusion

Propositions adoptées à l'unanimité

REVOLADE (eltrombopag olamine)

Myélofibrose primitive

Numéro CM	10298
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	DMM 1-POLE 2-HEMATO
CRPV ou experts en charge	Mme Elisabeth POLARD-RIOU Mme Nathalie GUILLEMANT-MASSY

Avis du CSP

Apparition d'une myélofibrose primitive chez une patiente traitée depuis 2 ans par REVOLADE. Le terme myélofibrose n'est pas explicitement décrit au niveau de la rubrique 4.8 du RCP de REVOLADE contrairement au RCP de NPLATE (autre agoniste du récepteur à la thrombopoïétine endogène (TPO)).

Le risque « Haematological malignancies » est suivi comme risque important potentiel dans le PSUR de REVOLADE. 29 cas de myélofibroses ont été rapportés dans l'intervalle du dernier PSUR dont 2 cas de décès.

En ce qui concerne la formation de la réticuline dans la moelle osseuse et le risque de fibrose de la moelle osseuse, la rubrique « mises en garde » du RCP (section 4.4) de REVOLADE précise que : *"Dans le cas où le patient développe de nouvelles anomalies morphologiques ou une aggravation des anomalies existantes, ou une cytopénie, le traitement par eltrombopag doit être arrêté et une biopsie médullaire incluant des marqueurs de fibrose doit être envisagée"*.

Discussion sur le besoin de proposer une reformulation des informations de la rubrique 4.8 afin qu'elles reflètent mieux la rubrique 4.4 lors d'un prochain commentaire de PSUSA (soumission en décembre 2024).

Proposition de modification du niveau de risque de SRF en SRM du fait de la gravité clinique et du libellé moins informatif dans la rubrique effet indésirable (4.8) par rapport à la rubrique mises en garde du RCP (4.4).

Propositions :

- Majoration du niveau de risque.
- Une attention particulière sera portée sur ce risque dans le prochain PSUR et un commentaire pour reformuler les informations de la rubrique 4.8 sera remonté, si nécessaire, au vu de l'ensemble des données.

Conclusion

Propositions adoptées à l'unanimité

SPIRIVA RESPIMAT 2,5 microgrammes/dose, solution à inhaler, ANORO ELLIPTA 55 microgrammes/22 microgrammes, poudre pour inhalation en récipient unidose (bromure de tiotropium monohydraté, bromure d'uméclidinium/trifénatate de vilantérol)

Idées suicidaires - Comportement agressif

Numéro CM	10643
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	DMM 1-POLE 5-ENDO
CRPV ou experts en charge	Mme Marie-Blanche VALNET RABIER Mme Anne DISSON-DAUTRICHE

Avis du CSP

Patient octogénaire avec plusieurs antécédents dont une BPCO non traitée. Apparition brutale de troubles psychiatriques 8 jours après le début du traitement avec ANORO ELLIPTA (uméclidinium) tel que comportement agressif et idées suicidaires. Amélioration des symptômes en 2 jours à l'arrêt du traitement. Lors du changement de traitement et l'introduction de SPIRIVA RESPIMAT (tiotropium), apparition d'une symptomatologie similaire. Le patient ne présentait aucun trouble psychiatrique avant la prise de ces traitements.

Une requête dans EudraVigilance (la date du 28/11/2023, sur l'ensemble des spécialités contenant de l'uméclidinium, sur la SMQ « Dépression et suicide/automutilation ») a identifié un seul cas d'idées suicidaires (ce cas marquant) mais 31 cas de dépression avec l'uméclidinium (seul ou en association). Il est proposé d'analyser ces 31 cas en amont de la soumission du prochain PSUR relatif à l'uméclidinium (prévu pour mars 2025). Discussion sur la difficulté de coder ce type de cas (hétérogénéité du codage) et leur potentielle sous-notification notamment pour la voie inhalée. Une nouvelle requête sera réalisée à partir de la requête MedDRA Standardisée (SMQ) « Dépression et suicide/automutilation ». Cette SMQ présente une hiérarchie à deux niveaux se composant d'une recherche compréhensive des termes se rapportant à la dépression (premier niveau) avec une sous-SMQ spécifique pour le suicide et l'automutilation (deuxième niveau).

Proposition de majoration du niveau de risque de SRF en SRM du fait de la gravité clinique, de la chronologie en faveur du rôle du médicament, et d'une possible sous-déclaration liée à une non-identification des cas avec la voie inhalée.

Propositions :

- Majoration du niveau de risque.
- Analyser des cas de dépression dans EudraVigilance en amont de la soumission du PSUSA.
- En fonction de l'analyse, émettre un commentaire dans le prochain PSUSA relatif à l'uméclidinium.

Conclusion

Propositions adoptées à l'unanimité

VEKLURY, NOXAFIL, BACTRIM (remdésivir, posaconazole, triméthoprime/sulfaméthoxazole)

Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme - Torsade de pointes - Syndrome coronaire aigu

Numéro CM	10548
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DMM 2-POLE 4-MIE
CRPV ou experts en charge	Mme Elisabeth POLARD-RIOU Mme Nathalie GUILLEMANT-MASSY

Avis du CSP

Hospitalisation en réanimation depuis 48 heures pour insuffisance respiratoire aigüe sur pneumonie à SARS-CoV2 chez un patient immunodéprimé. Survenue d'un malaise à répétition avec constat d'un allongement du QT le lendemain d'une perfusion de remdesivir.

La question d'une éventuelle interaction pharmacodynamique du remdesivir avec les autres médicaments suspects (notamment Bactrim) est à confirmer dans le cadre d'une étude QT dédiée en cours et dont les résultats devraient être soumis prochainement.

Une revue cumulative concernant ce risque potentiel d'allongement de l'intervalle QT avait été évaluée dans un PSUR précédent, suite à la survenue d'un cas au Canada qui avait fait l'objet d'une publication. La revue de ces données n'avait pas permis d'établir un lien de causalité entre la survenue d'allongement de l'intervalle QT et l'exposition au remdesivir

La discussion a porté sur le contenu des informations des rubriques 4.5, 4.8 et 5.1 du RCP. Il est proposé de mentionner dans la rubrique « interaction médicamenteuse » le fait que le remdesivir est un médicament bradycardisant pouvant donc allonger le QT lors de l'association avec des médicaments connus pour cet effet, et ce sans attendre l'ajout de ce risque comme effet indésirable dans la section 4.8.

A noter qu'il existe aussi des publications décrivant des modifications du QT dans le cadre d'infection COVID, suggérant donc que la pathologie en elle-même pourrait être un facteur de confusion dans l'analyse des cas.

La DMM a demandé au CRPV notificateur que le cas marquant soit publié pour soutenir la demande de revue des cas.

Suite à la survenue de ce cas, le PRAC rapporteur a de nouveau été sensibilisé en attendant les résultats de cette étude QT afin que le risque d'allongement du QT soit rediscuté dans le prochain PSUR (soumission juillet 2024).

Propositions :

- Se rapprocher du CRPV notificateur pour lui demander de publier le cas.
- Attendre les résultats de l'étude QT et la revue des cas avant un éventuel commentaire dans le prochain PSUSA.

Note post-réunion : le laboratoire a annoncé une soumission du rapport de l'étude QT dédiée pour juillet 2024. Il est attendu que les résultats de cette étude soient donc discutés dans le cadre du prochain PSUR (DLP 06/05/2024) et qui sera soumis le 15 juillet 2024

Conclusion

Propositions adoptées à l'unanimité

Abréviations

ALDEN :	Algorithm of drug causality for epidermal necrolysis
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
BPCO :	Bronchopneumopathie chronique obstructive
B/R :	Rapport bénéfice-risque d'un médicament (rapport efficacité versus sécurité du médicament)
CHMP :	Committee for Medicinal Products for Human Use
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
DHPC :	Direct Healthcare Professional Communication
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