

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 avril 2024

Points prévus à l'ordre du jour		Pour information/avis/adoption
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>	
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 12 mars 2024	pour adoption
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>	
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
<b>Membres</b>				
BAGHERI Haleh	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
CHOUCHANA Laurent	Membre	<input type="checkbox"/>		<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input 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 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 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 checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
<b>ANSM</b>				
<b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>				
LAFORST-BRUNEAUX Agnès	Directrice-adjointe	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel	<input type="checkbox"/>
POROKOV Béatrice	Chargée de mission	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
RESSAM Fettouma-Sanaa	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle Gestion du signal</b>				
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"/>
MABANZA Julien	Apprenti	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel	
MOLONEY Linda	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel	<input type="checkbox"/>
PIERRON Evelyne	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle Sécurisation</b>				
ALLUE Delphine	Référente erreurs médicamenteuses	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel	<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"/>
SANCTUSSY Dina	Référente pharmacovigilance sécurisation	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Présentiel / Webconférence	Absent / excusé
<b>DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 1</b>				
<b>Pôle 2 Hématologie, oncohématologie, néphrologie</b>				
BENLAZHAR Anissa	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
DECHARNAT Océane	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle 4 Cardiologie, vaisseaux thrombose réanimation, antidotes stomatologie, ophtalmologie</b>				
HAY Bénédicte	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
GOEBEL Françoise	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 2</b>				
<b>Pôle 1 Neurologie, psychiatrie</b>				
LOUKIL Mariem	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle 2 Antalgie, anesthésie, médicaments des addictions, rhumatologie</b>				
COROSINE Sonia	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
10932	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 : PFIZER	2	inférieur ou égal à 2 ans	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

### 1.2. Adoption du compte-rendu de la séance du 12 mars 2024

Le projet de compte-rendu est en cours de relecture. L'adoption est reportée à la prochaine séance du CSP Signal.

## Dossiers

### 2.1 Revue des cas marquants et des erreurs médicamenteuses marquantes

#### OXBRYTA 500 mg, comprimé pelliculé (voxelotor)

##### Lésions ischémiques cérébrales

Numéro CM	10932
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DMM 1-POLE 2-HEMATO
CRPV ou experts en charge	M. Jean-Luc FAILLIE Mme Haleh BAGHERI

### Avis du CSP

Lésions ischémiques cérébrales à 1 mois du début de traitement par OXBRYTA (voxelotor) chez une adolescente. Il s'agit d'un effet indésirable non listé dans le RCP du médicament. Survenue de 2 cas avec des effets similaires durant les essais cliniques (infarctus et AVC). Deux autres cas marquants transmis récemment à l'ANSM sont en cours d'évaluation rapportant une embolie pulmonaire et une augmentation de crises vasocclusives.

Discussion sur le délai chronologiquement compatible, sur la pathologie qui est un facteur favorisant pour cet effet indésirable (les lésions ischémiques sont des événements attendus chez les patients drépanocytaires) et sur l'antécédent de sténose de la carotide interne qui est un facteur de risque.

Une hypothèse est évoquée, en lien avec le mécanisme d'action du produit, pouvant expliquer le risque d'ischémie par un phénomène d'augmentation de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène avec pour conséquence une diminution de la libération de l'oxygène dans les tissus sensibles. Ce risque est identifié et suivi dans le cadre des PSURs (rapports périodiques de pharmacovigilance) revus au niveau européen.

La France était l'Etat membre rapporteur en charge de l'évaluation du dossier d'AMM d'OXBRYTA au niveau européen (médicament autorisé dans le cadre d'une procédure européenne centralisée). Ce critère implique que le prochain PSUSA (rapport d'évaluation des rapports périodiques de pharmacovigilance par substance active) de voxelotor est d'emblée priorisé pour revue par l'ANSM. Le prochain PSUR sera disponible en octobre 2024.

Il a par ailleurs été rappelé par l'ANSM que l'avis de la HAS pour OXBRYTA dans le traitement de l'anémie hémolytique causée par la drépanocytose chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans mentionne un service médical rendu (SMR) faible pour le traitement de l'anémie hémolytique sévère, en monothérapie ou en association à l'hydroxyurée (le service médical rendu est considéré insuffisant pour le forme non sévère de l'anémie hémolytique). La Commission de la HAS a souligné qu'« une attention particulière devra être portée à la bonne adhésion au traitement, en particulier dans la population d'adolescents-jeunes adultes, d'autant qu'il existe des interrogations quant à l'existence d'un risque de CVO, en lien avec le mécanisme du voxelotor, en cas d'interruption temporaire du traitement ».

Dans le cadre des échanges sur le cas marquant présenté, il a été proposé par des membres de la formation restreinte Signal de sensibiliser d'ores et déjà, au niveau national, les prescripteurs quant à ce risque, sans attendre la poursuite de l'évaluation en cours des autres cas identifiés par les CRPV, ni la remontée de la problématique pour évaluation dans le cadre du prochain PSUSA.

Proposition de majorer le niveau de risque de SRM en SRI du fait de l'âge de la patiente et de la gravité de cet EI inattendu et proposition de faire un commentaire dans le prochain PSUSA incluant l'évaluation des cas marquants.

Propositions :

- Majoration du niveau de risque.
- Poursuivre l'évaluation complète de l'ensemble des cas en réfléchissant sur la pertinence d'une communication sur les risques associés à ce médicament
- Commentaire dans le prochain PSUSA en incluant l'évaluation des cas marquants

Note post CSP :

La DMM s'est rapprochée du centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs afin de les interroger sur leur expérience avec le produit en vie réelle (cas similaires, prise en charge des patients traités par ce produit)

### Conclusion

Propositions adoptées à l'unanimité.

## PREVISCAN (fluindione)

### Accident vasculaire cérébral ischémique

Numéro CM	10881
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DMM 1-POLE 4-CARDIO
CRPV ou experts en charge	Mme Elisabeth POLARD-RIOU Mme Nathalie GUILLEMANT-MASSY

### Avis du CSP

Hospitalisation pour infiltration lombaire articulaire postérieure et épidurale d'un patient âgé traité par PREVISCAN (fluindione) 10mg/jour pour une valve aortique mécanique. Arrêt du PREVISCAN en vue de l'intervention et reprise le lendemain de l'intervention sans relais par héparine. L'INR n'augmente pas, malgré une augmentation posologique. Le patient fait un AVC ischémique, il est mis sous héparine mais il récidive de son AVC et décède 5 jours après. A noter qu'il existe un doute sur l'observance du patient : ¼ de comprimé de PREVISCAN aurait été trouvé à 2 reprises dans la chambre du patient.

Le service de rhumatologie n'a pas introduit une anticoagulation post-intervention par héparine car il a suivi les recommandations d'une publication récente (Hugues et Fautrel, 2020)<sup>1</sup>, a priori largement diffusée en milieu rhumatologique, sur la prise en charge des patients sous anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires au cours d'un geste en rhumatologie. Cette publication n'insiste pas suffisamment sur la conduite à tenir chez les patients à risque thrombogène élevé et la nécessité d'effectuer un relais héparine.

Les mentions du RCP renseignent en revanche clairement sur la conduite à tenir lors d'une intervention programmée. Il s'agit, donc, d'une problématique liée à la pratique et pas intrinsèquement au médicament.

Les recommandations de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) de 2016 font d'autre part bien référence à un relais par héparine avant et après intervention chez les patients sous antivitamines K (AVK), surtout en cas de prothèse valvulaire.

Discussion sur le besoin d'échanger avec la Société Française de Rhumatologie sur la façon d'estimer l'ampleur de la diffusion de cette publication et de mettre en balance les recommandations de cette publication avec les recommandations en place concernant les patients sous anticoagulants et nécessitant un geste invasif. Un échange avec l'HAS est prévu mais discussion sur les délais nécessaires pour une prise en compte par cette institution.

Demande d'échanger avec le médecin déclarant sur le fait que le patient concerné avait un risque thrombotique élevé (porteur valve aortique mécanique) et de faire part des commentaires du CSP sur cette publication en regard des recommandations existantes.

Propositions :

- Retour du CRPV notificateur vers le médecin déclarant sur cette publication en regard des recommandations existantes.
- Contacter la Société Française de Rhumatologie pour leur avis sur les recommandations de cette publication.
- Solliciter la HAS pour une mise à jour des recommandations via le comité d'interface.

<sup>1</sup> Hugues B et Fautrel B (2020). "Anticoagulants, antiagrégants plaquettaires et gestes en rhumatologie", *Revue du Rhumatisme Monographies*, 87(2):155–159.

## Conclusion

Propositions adoptées à l'unanimité.

## INTRALIPIDE 20 %, émulsion pour perfusion (huile de soja raffinée)

**Hypertriglycéridémie - Hypertension artérielle pulmonaire - Acidose métabolique - Hyperlactatémie - Hyponatrémie - Syndrome de surcharge lipidique - Utilisation dans une indication non approuvée par le document de référence**

<b>Numéro CM</b>	<b>10039</b>
<b>Niveau de risque</b>	<b>SRI</b>
<b>Directions concernées</b>	<b>DMM 1-POLE 4-CARDIO</b>
<b>CRPV ou experts en charge</b>	<b>Mme Elisabeth POLARD-RIOU Mme Nathalie GUILLEMANT-MASSY</b>

### Avis du CSP

Utilisation hors AMM d'INTRALIPIDE (huile de soja raffinée) par voie intraveineuse dans le cadre d'une utilisation pour suspicion de surdosage en ropivacaïne chez un enfant 48 heures après une intervention cardiaque pour fermeture de canal artériel. Tableau de surcharge lipidique (15 fois la dose maximale recommandée) et décès par arrêt cardio-respiratoire.

Ce cas a été envoyé à un expert anesthésiste-réanimateur pour évaluation. Le produit INTRALIPIDE est considéré comme l'antidote de choix des surdosages y compris en pédiatrie en anesthésiques locaux depuis longtemps avec tendance à se généraliser pour d'autres substances lipophiles ; par exemple le PRAC a récemment validé un ajout dans la rubrique 4.9 du RCP de lamotrigine indiquant qu'un surdosage pouvait être corrigé par INTRALIPIDE sans autre précision.

Discussion sur la dose de l'anesthésique local et la dose d'INTRALIPIDE dans ce cas complexe avec signes d'intoxication aux anesthésiques locaux mais pouvant être confondants avec la pathologie infantile qui favoriserait aussi la gravité de l'intoxication à l'INTRALIPIDE.

Il faudrait insister sur le fait qu'il ne faut pas dépasser une dose de 10 mg d'INTRALIPIDE par kilogramme et ne pas ré-administrer une dose d'INTRALIPIDE si une seule dose ne suffit pas car il peut s'agir d'un phénomène de résistance et dans cette situation une autre démarche thérapeutique doit être envisagée. Il y a 6 spécialités d'INTRALIPIDE commercialisées en France, dont 3 autorisées en procédure nationale et 3 en procédure de reconnaissance mutuelle.

Discussion sur une information aux prescripteurs. Suggestion de contacter l'ADARPERF (Association des Anesthésistes-Réanimateurs Pédiatriques d'Expression Française) pour la pédiatrie et la SFAR (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation) pour les adultes afin d'envisager une communication conjointe sur l'utilisation des produits INTRALIPIDE en cas de surdosage en anesthésiques locaux et rappeler les dosages d'INTRALIPIDE recommandés.

A noter le risque de surdosage en lidocaïne a été proposé pour ajout sur la liste d'événements qui ne devraient jamais arriver ou « never events » (la diffusion de la note d'information actualisant la liste des « never events » est attendue dans les prochaines semaines et relève de la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS)) compte tenu de la toxicité du produit, son utilisation en augmentation, ses multiples présentations donnant lieu à des EI fréquents à la suite d'erreurs de voie ou de concentration.

Proposition :

Se rapprocher des sociétés savantes afin d'élaborer un point d'information sensibilisant les anesthésistes-réanimateurs.

Note post CSP : L'actualisation de la liste des « never events » a été publiée sur le site de l'ANSM le 05/06/2024.

**Conclusion**

Proposition adoptée à l'unanimité.

## TYSABRI, PLEGRIDY (natalizumab ((MAMMIFERE/SOURIS/CELLULES NSO)), péginterféron bêta-1a ((MAMMIFERE/HAMSTER/CELLULES CHO)))

### Lymphome splénique de la zone marginale

Numéro CM	10821
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DMM 2-POLE 1-SYNAPS
CRPV ou experts en charge	M. Francesco SALVO Mme Aude LAMBERT

### Avis du CSP

Patiente traitée pour une sclérose en plaques (SEP) initialement par PLEGRIDY (péginterféron bêta-1a) pendant 2 ans et ensuite par TYSABRI (natalizumab). Découverte d'une hyperleucocytose après 14 injections de TYSABRI. Le bilan biologique évoque un lymphome splénique de la zone marginale. Une surveillance simple est instaurée avec poursuite de TYSABRI sans évolution du lymphome à 2 mois.

Dans le dernier PSUSA de TYSABRI de 2022 le risque de cancer avait été évalué. La revue identifiait 3 cas de lymphome sur la période précédente. Selon l'analyse réalisée, il n'y avait pas assez d'éléments pour modifier le RCP et décrire plus précisément en scindant par « Preferred Term » (PT) de MedDRA les types de cancer (hématologiques versus solides). Le risque de cancer continue d'être suivi dans les PSURs.

Discussion sur la majoration du niveau de risque de SRM en SRI ; le risque de lymphome semblant être à différencier du risque de cancer solide. Suggestion de demander un avis auprès du CRPV qui suivait TYSABRI avant la clôture de l'enquête. Le CRPV de Rennes va se rapprocher d'un centre de recherche local (CRC) sur SEP pour connaître les éventuelles publications en cours sur ce sujet qui ne seraient pas encore publiées ou accessibles.

Propositions :

- Majoration du niveau de risque.
- Se rapprocher du CRPV de Nice pour une expertise du cas.
- Le CRPV de Rennes propose de se renseigner sur des études en cours auprès d'un CRC SEP et de fournir les données complémentaires le cas échéant.

### Conclusion

Propositions adoptées à l'unanimité.

## Abréviations

AMM :	Autorisation de mise sur le marché
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)
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 :	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