

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 2 juillet 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 des séances du 09 avril 2024 et du 14 mai 2024	pour adoption
2.	Dossiers thématiques	
2.1	Revue de cas marquants et erreurs médicamenteuses marquantes	pour discussion
2.2	Points divers	pour information

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 checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input 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"/>
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 checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input 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 type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Présentiel / Webconférence	Absent / excusé
ANSM				
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE				
LAFORST-BRUNEAUX Agnès	Directrice-adjointe	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel	<input type="checkbox"/>
Pôle Gestion du signal				
BIDAULT Irène	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel	<input type="checkbox"/>
BIENVENU Jean-Baptiste	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel	<input type="checkbox"/>
EMERY-MOREL Frédérique	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel	<input type="checkbox"/>
MOLONEY Linda	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel	<input type="checkbox"/>
PIERRON Evelyne	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel	<input type="checkbox"/>
Pôle Sécurisation				
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"/>
MABANZA Julien	Apprenti	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 1				
Pôle 2 Hématologie, oncohématologie, néphrologie				
FORNACCARI Roxane	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
BENLAZHAR Anissa	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
Pôle 3 Greffe, thérapie cellulaire, transfusion, médicaments dérivés du plasma, radio-pharmaceutiques, agents de contraste				
LIEVRE Valérie	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
MATKO Caroline	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 2				
Pôle 2 Antalgie, anesthésie, médicaments des addictions, rhumatologie				
COROSINE Sonia	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
GLASSER Nicolas	Évaluateur clinique	<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, et précise qu'aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard des dossiers à l'ordre du jour.

1.2. Adoption du compte-rendu des séances du 09 avril 2024 et du 14 mai 2024

Pas de commentaires ou corrections proposés. Les relevés d'avis des séances du 09 avril 2024 et du 14 mai 2024 sont adoptés.

Dossiers

2.1 Revue des cas marquants et des erreurs médicamenteuses marquantes

KAPRUVIA (acétate de difélikéfaline)

2 cas : État confusionnel - Hallucination visuelle - Cauchemars - Somnolence diurne - Insomnie - Asthénie - État général altéré

Numéro CM	11012
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	DMM 1-POLE 2-HEMATO
CRPV ou experts en charge	Mme Marie-Blanche VALNET RABIER Mme Anne DISSON-DAUTRICHE

Aggravation des troubles neuro-cognitifs - Trouble psychiatrique SAI

Numéro CM	11088
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DMM 1-POLE 2-HEMATO
CRPV ou experts en charge	Mme Marie-Blanche VALNET RABIER Mme Anne DISSON-DAUTRICHE

Avis du CSP

Survenue de 3 cas de patients âgés ayant présenté des troubles neuro-psychiatriques sous Kapruvia (acétate de difélikéfaline) qui régressent de façon significative à l'arrêt du traitement :

-cas 11012 : 2 cas d'hallucinations, cauchemars, confusion chez des patients âgés sous KAPRUVIA et qui n'avaient pas de troubles neuro-psychiatriques connus jusque-là avec amélioration spectaculaire sur l'autonomie à l'arrêt du médicament ;

-cas 11088 : tableau de décompensation neuro-cognitive brutale et sévère sans étiologie survenu dans les 10 jours qui suivent l'introduction de KAPRUVIA chez un patient âgé hémodialysé et avec une démence vasculaire, s'améliorant en 10 jours après l'arrêt du KAPRUVIA.

Les troubles neuropsychiatriques chez les personnes âgées n'avaient pas été identifiés dans le dernier PSUSA en 2023. Le profil de sécurité sur la base de données FAERS des USA montre un profil similaire à celui du RCP européen pour les affections du système nerveux (somnolence, vertiges, chute, modifications de l'état mental, état confusionnel). Quelques cas sont retrouvés dans la base Eudravigilance (sans tri sur l'âge). La population âgée n'avait pas été incluse dans les essais cliniques et il y a ainsi peu de connaissance dans cette population particulière. Il est évoqué de prendre en compte dans la survenue de troubles neuro-psychiatriques le rôle de la déshydratation, de l'insuffisance rénale, de la constipation et de la posologie chez les sujets âgés également plus susceptibles d'avoir une plus grande perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE).

Propositions :

- Majoration du niveau de risque de SRF en SRM (pour le cas 11012) ;
- Commentaire dans le prochain PSUSA (prévu pour août 2024) pour envisager un ajout en rubrique 4.4 du RCP pour la population âgée plus susceptible d'avoir une perméabilité de la BHE augmentée et en rubrique 4.8 l'ajout d'effets indésirables de type neuro-psychiatriques.

Conclusion

Propositions adoptées à l'unanimité.

NORDIMET 20 mg, solution injectable en seringue préremplie (méthotrexate)

Perte des dents - Chute de cheveux

Numéro CM	11109
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DMM 1-POLE 2-HEMATO
CRPV ou experts en charge	Mme Sophie GAUTIER Mme Aurore MOREL

Avis du CSP

Déchaussement puis perte de la quasi-totalité des dents survenant rapidement après la mise en place d'un traitement par méthotrexate (MTX) chez un patient dans la soixantaine traité pour une polyarthrite séro-négative associée à une corticothérapie > 7.5 mg/j durant 1 an, non fumeur et dont l'état buccodentaire était satisfaisant avant introduction de MTX. La perte de cheveux est également observée ainsi qu'une carence en vitamine D retrouvée (22 ng/ml). La survenue de gingivite (premier stade de la maladie gingivale avant la parodontite et la perte de dents) a été décrite de façon rare lors d'un traitement par MTX mais l'étiologie médicamenteuse est rarement évoquée devant des troubles dentaires. La supplémentation en vitamine D est très souvent envisagée ainsi qu'un bilan dentaire avant la mise sous méthotrexate mais plutôt du fait du risque infectieux décrit avec ce type de traitement. Un avis stomatologique et rhumatologique semble nécessaire sur ce cas.

Propositions :

- Demander en complément l'avis (si disponible) du stomatologue du patient au CRPV notificateur ;
- Solliciter des avis d'experts stomatologues et rhumatologues des sociétés savantes ;
- Demander une revue cumulative des troubles dentaires (HLGT « Troubles dentaires et gingivaux ») dans le prochain PSUSA.

Conclusion

Propositions adoptées à l'unanimité.

POTELIGEO 4 mg/mL, solution à diluer pour perfusion (mogamulizumab)

Colite stade III

Numéro CM	11052
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

Survenue de colites de grade III auto-immune secondaire aux perfusions de mogamulizumab chez un patient âgé. L'effet « colite » n'est pas listé dans le RCP, ni dans la base de données Drugdex. Les diarrhées seules sont rapportées dans le RCP de Potilegeo.

Propositions:

- Majoration du niveau de risque de SRM en SRI en raison de la gravité médicale ;
- Demande d'une revue cumulative des cas de colites et colites auto-immunes (HLT « Colites (excl infectieuse) ») et de la bibliographie pour, au vu des résultats, prévoir un commentaire dans le prochain PSUSA (2026).

Conclusion

Propositions adoptées à l'unanimité.

PROGRAF 0,5 mg, gélule, ENVARSUS 1 mg, comprimé à libération prolongée (tacrolimus monohydraté, tacrolimus monohydraté)

EMM : Erreur de dispensation médicamenteuse - Problème de substitution du produit

Numéro CM	11121
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

Le tacrolimus est un médicament à marge thérapeutique étroite. Il est commercialisé sous différents noms : ADVAGRAF®, ENVARSUS®, CONFEROPORT®, PROGRAF®, MODIGRAF®, ADOPORT®. Ces différentes spécialités de tacrolimus *per os* ne sont pas équivalentes : différents dosages, différentes formes galéniques (libération prolongée ou pas) et différentes modalités de prises. Ces spécialités ne sont donc pas toutes interchangeables. Dans ce cas, une substitution a été faite par le pharmacien de la spécialité « ENVARSUS 1 mg, comprimé à libération prolongée » vers la spécialité « PROGRAF 0,5 mg, gélule ». Cette erreur a été interceptée par la patiente professionnelle de santé qui s'est interrogée, ce qui a permis d'éviter la prise. Pourtant il est bien mentionné, y compris dans le RCP, qu'il faut distinguer les formulations de tacrolimus à libération immédiate ou à libération prolongée qui ne sont pas substituables. Il existe d'autre part des cartes patient qui précisent bien de bien distinguer les 2 formes.

Propositions:

- Demande de majoration du niveau de risque de SRM en SRI au regard de la gravité potentielle des conséquences d'une erreur ;
- Interrogation de l'International Medication Safety Network (IMSN) sur d'éventuelles données sur les confusions entre les formes galéniques (libération prolongée ou pas) pour tacrolimus
- Commentaire dans le prochain PSUSA (commentaire au rapporteur PRAC en octobre 2024) pour une communication au niveau national et à l'international.
- .

Conclusion

Propositions adoptées à l'unanimité.

AJOVY (frémanezumab ((MAMMIFERE/HAMSTER/CELLULES CHO)))

Occlusion de la veine centrale de la rétine - Occlusion d'une branche de l'artère rétinienne

Numéro CM	11061
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DMM 2-POLE 2-DOLOR
CRPV ou experts en charge	Mme Gwenaëlle VEYRAC M. Julien MAHE

Avis du CSP

Patiente âgée d'une quarantaine d'années traitée par frémanezumab pour une migraine sans aura et qui a présenté, quelques mois après le début du traitement, une occlusion de la veine centrale de la rétine droite associée à une occlusion de l'artère cilio-rétinienne avec comme séquelle un déficit du champ visuel central inférieur.

Il existe des données publiées sur le risque d'agrégation plaquettaire. Un focus sur les atteintes rétinienne dans le prochain rapport du CRPV rapporteur de l'enquête de pharmacovigilance est prévu pour septembre 2024. Le prochain PSUR est attendu pour 2027.

Propositions :

- Attente des conclusions du rapporteur d'enquête sur les atteintes rétiennes ;
- Prochain PSUR attendu en 2027 : demande de revue en fonction des conclusions des rapporteurs de l'enquête.

Conclusion

Propositions adoptées à l'unanimité.

Catapresan TTS 0,2 mg/24h, dispositif transdermique (clonidine (chlorhydrate de))

EMM : Hypertension artérielle - Aggravation d'un trouble existant - Erreur de forme pharmaceutique administrée - Confusion sur l'étiquetage du produit - Problème de notice d'information du produit

Numéro CM	11010
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	EM
CRPV ou experts en charge	Mme Elisabeth POLARD-RIOU Mme Nathalie GUILLEMANT-MASSY

Avis du CSP

Erreur d'utilisation chez un nourrisson traité par Catapresan TTS® 0.2 mg/24h pour une hypertension artérielle dans le cadre d'une AAC ; l'enfant avait reçu uniquement les patchs adhésifs sans principe actif. La clonidine par voie transdermique n'existant pas en France les patchs sont importés d'Italie. Chaque boîte contient 2 patchs actifs de clonidine et 2 compléments adhésifs sans principe actif (pour faciliter le maintien du patch avec principe actif et pouvant être utilisés s'il y a un début de décollement du patch de principe actif).

Les inscriptions sur la boîte et sur la notice d'information à l'intérieur de la boîte mise à disposition de la famille et de l'infirmière qui a posé le patch sont en italien uniquement.

En 4 ans, 71 AAC ont été délivrées (initiations et renouvellements).

Il est proposé de mettre à disposition un document en français expliquant l'utilisation avec un lien sur l'application e-Saturne (application web de traitement des demandes d'Autorisations Temporaires).

Il est proposé pour les professionnels de santé ne consultant pas e-Saturne de prévoir un lien vers ce document en français sur le site de l'ANSM.

Ce médicament étant dispensé en PUI, il est prévu d'encourager à télécharger le document sur e-Saturne et d'imprimer le document en français pour le remettre aux parents lors de la délivrance du traitement.

Propositions :

- Majoration du niveau de risque de SRF à SRM
- Message sur e-Saturne pour mettre en garde les pharmaciens de potentielles erreurs lors de la dispensation du traitement incluant un lien renvoyant sur un document explicatif en français ;
- Ajout d'un lien sur le site de l'ANSM vers le document explicatif ;
- Encourager les PUI à imprimer et remettre avec explications le document lors de la dispensation.

Conclusion


Proposition adoptée à l'unanimité.

2.2 Points divers

- Rappel par l'équipe PGS des situations de majoration de niveau de risque par les binômes experts des dossiers avec demande de passage en CSP argumentée.
- Informations partagées par M. Jean-Luc FAILLIE rapporteur des enquêtes dapagliflozine et empagliflozine sur la méthodologie de suivi des cas marquants de gangrène de Fournier.

Abréviations

AAC :	Autorisation d'Accès Compassionnel
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)
FAERS :	FDA Adverse Event Reporting System
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
PUI :	Pharmacie à Usage Intérieur
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