

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 mardi 17 septembre 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 2 juillet 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, ...)	Pré sent	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 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"/>
LACOIN François	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel	<input 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 type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
MOREL Aurore	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input 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 checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
VEYRAC Gwenaëlle	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
<b>ANSM</b>				
<b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>				
LAFORREST-BRUNEAU Agnès	Directrice adjointe	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel toute la séance	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle Gestion du signal</b>				
BIDAULT Irène	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel toute la séance	<input type="checkbox"/>
BIENVENU Jean-Baptiste	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel toute la séance	<input type="checkbox"/>
EMERY-MOREL Frédérique	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel toute la séance	<input type="checkbox"/>
MOLONEY Linda	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel toute la séance	<input type="checkbox"/>
PIERRON Evelyne	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel toute la séance	<input type="checkbox"/>
PRIEUR Marie	Stagiaire EHESP DG / DGAO	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel toute la séance	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle Sécurisation</b>				
TONNAY Véronique	Référente pharmacovigilance sécurisation	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel N°11289 N°11074 N°11292 N°11164	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Pré sent	Présentiel / Webconférence	Absent /excusé
<b>DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 1</b>				
<b>Pôle 1 Oncologie solide</b>				
BRUNEL Liora	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence N°11289 N°11074 N°11292	<input type="checkbox"/>
ILLOUZ Jérémie	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence N°11289 N°11074	<input type="checkbox"/>
MAHUNGU Janine	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence N°11292	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle 2 Hématologie, oncohématologie, néphrologie</b>				
BENLAZHAR Anissa	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence N°11164	<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 une situation de conflit d'intérêts listée dans le tableau ci-dessous et invite ce membre 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
11164	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 : SANOFI	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 02.07.2024

Pas de commentaires ou corrections supplémentaires. Le relevé d'avis est adopté.

## Dossiers

---

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

---

#### TAFINLAR,MEKINIST (mésilate de dabrafénib, dimethylsulfoxyde de tramétinib)

##### Tachycardie jonctionnelle

Numéro CM	11292
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DMM 1-POLE 1-ONCO
CRPV ou experts en charge	Mme Marie-Blanche VALNET RABIER Mme Anne DISSON-DAUTRICHE

### Avis du CSP

---

Survenue d'épisodes de tachycardie jonctionnelle 14 mois après le début d'un traitement par Mekinist (tramétinib) et Tafinlar (dabrafénib) chez une patiente ayant un antécédent de maladie de Bouveret. Effet résolutif à l'arrêt et survenue de nouveaux épisodes à la reprise du traitement.

Discussion plus générale sur les risques cardiologiques avec les anti-BRAF et les anti-MEK et le besoin d'individualiser le risque de tachycardie, qui est inclus dans la surveillance des effets cardiologiques non spécifiques dans le PSUR (« non-specific cardiac toxicity »), des différents types de symptômes rapportés.

Pas de cas de tachycardie jonctionnelle rapporté dans les PSURs de dabrafénib et de tramétinib. Il s'agit d'un risque potentiel suivi (ainsi que dans les PSUR des autres couples anti-BRAF / anti-MEK).

Proposition de soumettre ce cas marquant à un expert cardiologue rattaché à la DMM, pour avis avant d'envisager d'autres actions.

#### Proposition :

Sollicitation d'un avis expert cardiologue par la DMM.

### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

## TAGRISSO 80 mg, comprimé pelliculé (mésylate d'osimertinib)

### 2 cas : Embolie pulmonaire

Numéro CM	11074
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DMM 1-POLE 1-ONCO
CRPV ou experts en charge	Mme Sophie GAUTIER Mme Aurore MOREL

### Avis du CSP

---

Deux patientes ont développé une embolie pulmonaire sous traitement par osimertinib. Discussion sur la difficulté de faire la part entre le rôle du traitement et le terrain thrombo-emboligène (cancers avec métastases). Les études cliniques n'ont jusque-là pas montré de sur-risque.

Cet effet n'est pas listé pour les médicaments de la classe (inhibiteur de tyrosine kinase). Avec les 6 autres cas identifiés dans la BNPV, on n'identifie pas d'homogénéité du délai de survenue (qui va de 4 jours à 831 jours) et qui aurait pu jouer en faveur du rôle du médicament.

Proposition :

Pas de mesures particulières. Cas à garder en mémoire.

### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité.

## BAVENCIO 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion (avélumab ((MAMMIFERE/HAMSTER/CELLULES CHO)))

### Syndrome 3M : Myasthénie - Myocardite - Myosite

Numéro CM	11289
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DMM 1-POLE 1-ONCO
CRPV ou experts en charge	Mme Elisabeth POLARD-RIOU Mme Nathalie GUILLEMANT-MASSY

### Avis du CSP

Patient âgé, traité pour un cancer de la vessie par avelumab (immunothérapie anti PD1/PD-L1) en 2ème ligne. Il s'agit d'un anticorps monoclonal IgG1 humain dirigé contre la protéine de surface immunomodulatrice PD-L1, ligand du récepteur PD-1.

Ce patient va présenter après 2 cures un tableau débutant par une syndrome myasthéniforme qui va se compléter par une myocardite et une myosite faisant évoquer un syndrome dit « 3M ». Ces différents symptômes sont mentionnés individuellement dans le RCP, mais le syndrome en lui-même n'est pas cité.

Discussion sur l'intérêt de préciser isolément ce syndrome dans le RCP pour suspecter le diagnostic dès les premiers signes et surveiller la survenue des autres signes. Ce syndrome débute habituellement par un tableau de myasthénie pour se compléter ensuite par les autres symptômes et peut être particulièrement sévère et mettre en jeu le pronostic vital. Il a donc aussi été discuté de majorer le niveau de risque.

Ce syndrome est décrit dans la littérature. Un commentaire dans ce sens a déjà été transmis au niveau européen en 2021 pour un médicament de la même classe, le nivolumab, dans le dernier PSUSA suite aux conclusions de l'enquête nationale de pharmacovigilance. Cette proposition n'avait pas été retenue par le PRAC considérant que les effets étaient bien mentionnés dans le RCP et que la prise en charge était semblable. Le prochain rapport d'enquête sur le nivolumab est prévu pour la fin de l'année 2024 : il est proposé que l'analyse de ces cas insiste sur la chronologie et la sévérité. A noter qu'aucun cas de syndrome 3M n'a été identifié dans le rapport d'enquête du pembrolizumab (seul autre anti-PD1 en enquête) présenté en avril 2024. Il a été proposé que le rapporteur de l'enquête pembrolizumab soit informé de ce cas marquant.

Il est précisé que ce tableau est bien connu des oncologues mais une information dans le RCP permettrait d'alerter les autres professionnels de santé suivant ces patients et pouvant être confrontés à l'apparition des premiers signes et anticiper ainsi les possibles autres signes à venir. Dans les prochaines recommandations de l'INCa, pour les immunothérapies, apparaîtront le risque de myosite et myasthénie.

Il existe une carte patient pour les patients recevant une immunothérapie concernant les EI immuno-médiés. Il est rappelé l'intérêt des échanges, entre l'oncologue et le médecin généraliste dans le suivi des patients, qui pourraient alerter sur ce risque.

#### Propositions:

- Majoration du niveau de risque de SRM en SRI.
- En fonction des nouvelles données qui seront évaluées dans le cadre du suivi de l'enquête sur nivolumab, un commentaire pourrait être transmis dans le prochain PSUR du nivolumab en évoquant ainsi un effet de classe avec les immunothérapies anti PD1/PD-L1. On pourra insister sur la chronologie particulière de survenue des symptômes et leur gravité.
- Il faudrait que ce cas soit publié et proposer une diffusion via les bulletin des vigilances des CRPV.

### Conclusion

Propositions adoptées à l'unanimité.

## ETOPOSIDE TEVA, CISPLATINE ACCORD, BLEOMYCINE (étoposide, cisplatine, sulfate de bléomycine)

### Pneumopathie organisée cryptogénique

Numéro CM	11164
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

Cas de pneumopathie organisée cryptogénique (POC) chez un patient jeune, pour lequel il est posé la question d'une action synergique éventuelle entre la bléomycine et l'association du cisplatine et de l'étoposide car la dose cumulée de bléomycine est ici inférieure au seuil de toxicité pulmonaire décrit dans le RCP. Un seul autre cas de POC est identifié dans la BNPV avec la bléomycine.

Proposition de majoration du niveau de risque de SRM en SRI du fait de la mise en jeu potentielle du pronostic vital de ce type d'effet.

Il s'agit d'une forme rare de pneumopathie interstitielle idiopathique et le risque de pneumopathie interstitielle est décrit au niveau des différentes sections du RCP de la bléomycine (4.4 et 4.5) et suivi dans le cadre de l'évaluation du PSUR.

Le RCP mentionne en 4.5 que « L'administration de la bléomycine avec d'autres agents antitumoraux, tels que mais non limités à la cisplatine, le cyclophosphamide, la carmustine, la gemcitabine et les taxanes, et/ou en association avec l'administration d'oxygène sont des facteurs importants pouvant accroître l'incidence et la gravité de la toxicité pulmonaire telles qu'une pneumonie interstitielle ou une fibrose pulmonaire (voir rubrique 4.4). » Le RCP ne peut pas lister toutes les formes de pneumopathies interstitielles.

#### Propositions :

- Majoration du niveau de risque de SRM en SRI.
- Cas à garder en mémoire

### Conclusion

Propositions adoptées 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
INCa :	Institut National du Cancer
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