

## Compte-rendu

Direction : SURVEILLANCE  
Pôle : Gestion du signal  
Personne en charge : Irène BIDAULT (remplaçant Evelyne PIERRON)

### COMITE SCIENTIFIQUE PERMANENT

#### Pharmaco-Surveillance et Bon Usage Formation restreinte SIGNAL

#### Ordre du jour de la séance du 12 novembre 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 15 octobre 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 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 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"/>
GUILLEMANT-MASSY Nathalie	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 checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
SALVO Francesco	Membre	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
TEINTURIER Nathalie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<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"/>
<b>ANSM</b>				
<b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>				
BENKEBIL Mehdi	Directeur	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel	<input type="checkbox"/>
LAFOREST-BRUNEAU Agnès	Directrice adjointe	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
FAIDI Souad	Chargée de mission	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
POROKHOV Béatrice	Chargée de mission	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle Gestion du signal</b>				
BIDAULT Irène	Évaluatrice	<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 type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
RAINGEARD Tiphaine	Interne /Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel	<input type="checkbox"/>
VILLECHIEN Camille	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle Sécurisation</b>				
ALLUE Delphine	Référente erreurs médicamenteuses	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
FERARD Claire	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
CHOULIKA Sophie	Référente Addictovigilance	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Pré sent	Présentiel / Webconférence	Absent /excusé
PAGE Annabelle	Référente pharmacovigilance sécurisation	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
PERRIOT Sylvain	Référent 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 type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Cellule Grossesse</b>				
VITTAZ Emilie	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 1</b>				
<b>Pôle 1 Oncologie solide</b>				
BRUNEL Liora	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
ILLOUZ Jérémie	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle 2 Hématologie, oncohématologie, néphrologie</b>				
BENLAZHAR Anissa	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
BIENVENU Jean-Baptiste	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle 3 Greffe, thérapie cellulaire, transfusion, médicaments dérivés du plasma, radio-pharmaceutiques, agents de contraste</b>				
DELVILLE Marianne	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
LIEVRE Valérie	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle 4 Cardiologie, vaisseaux thrombose réanimation, antidotes stomatologie, ophtalmologie</b>				
FILLEY Fanny	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
HAY Bénédicte	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
TIQUET Laure	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle 5 Endocrinologie, gynéco-obstétrique, urologie, allergologie, pneumologie, ORL</b>				
BURRUS Benjamin	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
TARDIEU Marie	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle 3 Dermatologie, déficits enzymatiques, médecine interne, hépatologie, gastro- entérologie</b>				
CAMHAJ Nicolas	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
DUMARCET Nathalie	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle 4 Maladies infectieuses et émergente</b>				
CROMMELYNCK Samuel	Evaluateur	<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, précise qu'aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalé au regard des dossiers à l'ordre du jour.

### 1.2. Adoption du compte-rendu de la séance du 15 octobre 2024

Pas de commentaires ou corrections. Le relevé d'avis est validé en séance.

## Dossiers

---

### ENHERTU 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (trastuzumab déruxtécán)

#### Colite ischémique - Douleur abdominale

Numéro CM	11464
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DMM 1-POLE 1-ONCO
CRPV ou experts en charge	Mme Gwenaëlle VEYRAC M. Julien MAHE

#### Avis du CSP

---

Patiente prise en charge pour un cancer du sein métastatique, traitée par Enhertu dans le cadre d'une autorisation d'accès précoce (AAP). Ischémie colique survenue dans les 3 semaines suivant la première administration, nécessitant une colectomie totale.

Pas de cas similaires dans la BNPV mais un total de 5 cas identifiés hors France : 1 cas lors d'un essai clinique, 3 autres mais avec des informations succinctes et 1 cas publié. Il n'existe pas de CRPV spécifique en charge du suivi dans le cadre d'une mise à disposition en AP2.

Proposition de majoration du niveau de risque du fait de la gravité au regard des séquelles en lien avec une colectomie.

Proposition :

Majoration du niveau de risque de SRM en en SRI.

#### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité

## NULOJIX 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (bélatcept)

### Coma - Erreur de prescription portant sur le schéma d'administration du médicament - Surdosage

Numéro CM	11319
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DMM 1-POLE 3-STARC
CRPV ou experts en charge	

#### Avis du CSP

Survenue d'un coma brutal Glasgow 6 ayant duré 9 jours suite à l'administration de 360 mg (6 mg/kg) de belatacept par erreur pendant 2 jours de suite. L'évolution a été spontanément favorable avec un réveil à l'arrêt des sédations permettant un sevrage de la ventilation invasive. Pas d'étiologie identifiée. 2 administrations de belatacept 6 mg/kg IV ont été effectuées par la suite sans effet indésirable particulier, mais selon le schéma requis. 2 autres cas dans la BNPV mais sans information disponible.

Le RCP mentionne la « léthargie » parmi les effets indésirables fréquents, ainsi que les encéphalites et les encéphalopathies parmi les effets indésirables peu fréquents. Il n'y a pas de risque particulier décrit dans la rubrique surdosage du RCP (4.9).

Proposition de majoration du niveau de risque du fait de la durée et de la profondeur du coma nécessitant un passage en réanimation. Proposition de faire une revue des cas afin d'identifier des cas semblables mais jusque-là il n'y a pas eu de signal potentiel en lien avec des cas de surdosage.

Propositions :

Majoration du niveau de risque de SRM en SRIR  
Revue des cas dans le prochain PSUR pour documentation éventuelle de la rubrique surdosage.

#### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité

## NICORANDIL (nicorandil)

### Ulcération de la stomie - Perforation du côlon

Numéro CM	11089
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DMM 1-POLE 4-CARDIO
CRPV ou experts en charge	M. Jean-Luc FAILLIE Mme Haleh BAGHERI

### Avis du CSP

Patiente aux antécédents notamment de maladie de Crohn qui a présenté une ulcération au niveau de sa stomie alors qu'elle est traitée par nicorandil depuis 21 ans. Une ulcération médicamenteuse a été évoquée parmi les diagnostics possibles. Une semaine après l'arrêt, début de re-épidermisation autour de la stomie.

Le risque d'ulcérations cutanées et muqueuses est listé dans les RCP/notices avec de nombreuses mises en garde. Ce risque est suivi au niveau européen et national<sup>1</sup> avec notamment une procédure d'arbitrage initiée en 2013 ayant abouti à une harmonisation des RCP/notices (incl. dans ce cadre une restriction de l'indication, modification des posologies, contre-indications et mises en gardes supplémentaires) et à une évaluation du rapport bénéfiques / risques des spécialités à base de nicorandil jugée favorable. L'issue de cet arbitrage s'est accompagnée d'une lettre aux professionnels de santé adressée en 2015. Les données relatives à ce risque font aussi l'objet d'une surveillance étroite au niveau européen au travers des rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)<sup>2</sup>.

En tenant compte notamment de l'évaluation européenne des résultats finaux d'une étude de sécurité post-autorisation<sup>3</sup> menée en 2016/2017, une nouvelle mise à jour des RCP/notices a été réalisée en 2021 concernant les fréquences des effets indésirables liés aux ulcérations déjà listées et à leurs évolutions (perforation, fistule, diverticulite, abcès).

Au niveau national, une mesure d'impact de la lettre aux professionnels de santé de 2015 a été initiée, comprenant une analyse comparative des cas d'ulcérations pré et post-communication demandée par l'ANSM au laboratoire titulaire du médicament de référence (IKOREL) avec une discussion sur les mesures de réduction des risques. Cette revue, appuyée en France par les signalements de cas marquants récents, pourra faire l'objet d'une remontée au niveau européen en 2025 dans le cadre des commentaires de l'évaluation du prochain PSUSA. Un certain nombre d'actions complémentaires proposées au niveau national et européen sont présentées en séance :

- Evaluer la place actuelle du produit dans l'arsenal thérapeutique et préciser l'existence éventuelle d'une niche de patients pour lesquels le produit serait nécessaire.
- Solliciter la HAS pour une mise à jour de l'avis de la Commission de la Transparence de novembre 2015 relatif à IKOREL dont le Service Médical Rendu (SMR) est considéré important selon ce dernier avis<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> Lettres aux professionnels de santé : <https://archive.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nicorandil-et-ulcerations-graves-Lettre-aux-professionnels-de-sante> (2012); <https://archive.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nicorandil-Ne-pas-utiliser-en-traitement-de-premiere-intention-pour-l-angor-risque-d-ulcerations-Arreter-le-traitement-en-cas-d-apparition-d-ulcerations-Lettre-aux-professionnels-de-sante> (2015)

Enquête officielle de pharmacovigilance-nicorandil et risque d'ulcérations, Commission nationale de pharmacovigilance : [https://archive.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/de964675ec9d77cac22c8d982a88e706.pdf](https://archive.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/de964675ec9d77cac22c8d982a88e706.pdf) (2012)

Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé : [https://archive.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/3470de8e33121b81fca62e2c14a605ac.pdf](https://archive.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3470de8e33121b81fca62e2c14a605ac.pdf) (2014)

Arbitrage européen : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/ikorel-dancor> (2015)

<sup>2</sup> PRAC PSUSA : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-24-27-october-2022\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-24-27-october-2022_en.pdf) (2022)

<sup>3</sup> Catalogue EMA/HMA des sources de données et études en vie réelle, PASS EUPAS13205 EMR200101\_502 : <https://catalogues.ema.europa.eu/node/1618/administrative-details>

<sup>4</sup> HAS, Commission de la Transparence : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2572472/fr/ikorel-nicorandil](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2572472/fr/ikorel-nicorandil) (2015)

- Commentaires dans le prochain PSUSA (qui intégrera une revue actualisée des cas d'ulcérations au niveau européen précédemment requise par le PRAC).
- Contacter les titulaires des AMM afin qu'ils déposent un dossier d'usage non conforme pour faire le point sur l'utilisation hors AMM et/ou ne suivant pas les recommandations émises jusque-là (notamment en cas d'association avec les corticoïdes, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, d'antécédents de maladies diverticulaires...) et demander aux titulaires des AMM de spécialités génériques leur intention future de poursuite de commercialisation.
- Re-sensibiliser les professionnels de santé sur ce risque qui concerne un médicament de moins en moins prescrit au vu de l'évolution présentée des chiffres de ventes et donc de moins en moins connu.

Propositions :

Réévaluer la place du produit dans l'arsenal thérapeutique.

Sollicitation de la HAS pour une réévaluation.

Commentaires dans le prochain PSUSA en faisant notamment préciser auprès du laboratoire l'errance diagnostique / le lien entre la conduite tenue vis-à-vis du traitement et la survenue d'ulcérations.

Contacteur les titulaires des AMM de spécialités à base de nicorandil pour dépôt d'un dossier de synthèse sur les données d'usage non conforme.

Contacteur les titulaires des AMM de spécialités à base de nicorandil quant à leur intention future de poursuite de commercialisation.

Re-sensibiliser les professionnels de santé sur ce risque d'un médicament de moins en moins prescrit.

Mentionner un lien vers les lettres adressées aux professionnels de santé dans l'onglet « fiche info » des spécialités concernées dans la base de données publique des médicaments.

## Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité

## EDEX 20 microgrammes/1 ml, poudre et solvant pour solution injectable (voie intracaverneuse) en cartouche bicompartiment (alprostadiil)

### Abus de drogue ou de médicament - Activité sexuelle augmentée - Dépendance psychologique

Numéro CM	11076
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

Abus d'EDEX avec utilisation régulière depuis 6 ans chez une personne âgée ayant des ATCD dépressifs. A noter que ce patient est traité par prégabaline qui peut entraîner des troubles de la libido. Il demande aussi à son médecin du sildenafil et achète de l'Exoron (gel/dispositif médical). La notion de dépendance psychologique est signalée par son entourage avec notion d'abus sexuel.

Bien que ce médicament ne contienne pas de substance psychoactive, la question posée est celle d'une dépendance au produit. Mais cette consommation abusive peut être aussi attribuée à une addiction au sexe. Un avis a été pris auprès d'un médecin addictologue qui mentionne ne pas avoir eu de cas identique mais plutôt des cas de patients qui utilisaient beaucoup ces médicaments et de façon régulière du fait de troubles sexuels secondaires à leur consommation de drogues. Les cas identifiés dans la BNPV concernent aussi des patients toxicomanes.

Il est noté que le RCP mentionne que " Le risque d'un usage abusif d'Edex devra être pris en considération en cas d'antécédent de trouble psychiatrique ou de toxicomanie." Cette mention n'existe pas pour d'autres médicaments indiqués dans les troubles de l'érection de la classe des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5.

Propositions :

Majoration du niveau de risque de SRF en SRM du fait de la sensibilité du cas.

Faire préciser au laboratoire le contexte de la mention dans le RCP sur le risque d'usage abusif.

### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité

## OFEV (ésilate de nintédanib)

### Embolie pulmonaire

<b>Numéro CM</b>	<b>11484</b>
<b>Niveau de risque</b>	<b>SRI</b>
<b>Directions concernées</b>	<b>DMM 1-POLE 5-ENDO</b>
<b>CRPV ou experts en charge</b>	<b>M. Francesco SALVO Mme Aude LAMBERT</b>

### Avis du CSP

---

Patient ayant présenté une embolie pulmonaire de découverte fortuite, 1 an après l'introduction de nintédanib. Il n'a pas été mis en évidence de facteurs de risque thrombotique sur les tests génétiques effectués (mutation facteur V leiden, mutation G20210A facteur II).

Dans le RCP d'OFEV, l'embolie pulmonaire n'est pas mentionnée dans la rubrique des effets indésirables (4.8) mais celui-ci comporte des mises en garde (4.4) vis-à-vis des événements thrombo-emboliques artériels (« la prudence est requise lors du traitement de patients présentant un risque cardio-vasculaire accru ») et thrombo-emboliques veineux (« en raison du mécanisme d'action du Nintédanib (inhibiteur VEGFR récepteur du facteur de croissance vasculaire endothélial), les patients peuvent présenter un risque plus élevé d'événements thrombo-emboliques »).

Discussion sur la possibilité de mentionner ce risque dans la rubrique 4.8. en complément de la rubrique 4.4. Il existe une disproportionnalité avec une association positive entre le nintédanib et l'effet embolie pulmonaire.

Le délai de survenue est long et il est difficile de faire la part avec le risque inhérent à la fibrose pulmonaire traitée.

Ce risque thrombo-embolique fait partie des risques importants potentiels du nintédanib et la dernière revue périodique semestrielle a été faite dans le PSUSA 2024 (septembre 2024) où le rapporteur concluait que ce risque était toujours considéré comme potentiel et sans action supplémentaire nécessaire.

Proposition :

Proposition de suivi dans le PSUR suivant (avril 2025) si de nouveaux éléments permettraient de modifier les conclusions précédentes.

### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité

## MINOXIDIL, solution pour application cutanée (minoxidil)

### Anévrisme de l'aorte ascendante

Numéro CM	11233
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DMM 2-POLE 3-GASTRO
CRPV ou experts en charge	Mme Elisabeth POLARD-RIOU Mme Nathalie GUILLEMANT-MASSY

### Lymphome endovasculaire cérébral

Numéro CM	11234
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DMM 2-POLE 3-GASTRO
CRPV ou experts en charge	Mme Gwenaëlle VEYRAC M. Julien MAHE

### Avis du CSP

Présentation conjointe de 2 cas marquants reflétant la question du risque en cas d'usage prolongée et de celui du passage systémique du minoxidil en application chronique sur le cuir chevelu.

Il s'agit d'un cas d'anévrisme de l'aorte survenu au bout de 13 ans d'application bi-quotidienne de minoxidil pour alopecie. Les effets cardio-vasculaires vasodilatateurs sont connus par voie systémique.

L'autre cas est un cas de lymphome endovasculaire cérébral chez un patient appliquant de façon journalière du minoxidil pour une alopecie depuis presque 27 ans.

Dans ces deux cas, la relation de causalité avec le minoxidil n'a pas été établie.

Concernant la durée d'utilisation du minoxidil topique, le RCP ne précise pas de limitation de durée d'utilisation mais indique seulement qu'il ne faut plus l'utiliser en l'absence d'amélioration après 4 mois d'application.

Discussion sur le besoin de proposer de modifier les conditions de prescription et de délivrance (CPD) de la forme à 2% et de la forme à 5%. Il est rappelé que la forme à 5% avait fait l'objet de modification des CPD en 2012. La préoccupation de la vente sur internet sur des sites qui ne sont pas homologués comme pharmacies pouvant vendre des médicaments en ligne a été rappelée (référencées sur le site du CNOP).

Une augmentation des chiffres de ventes en officine est constatée.

Afin d'étayer cette proposition de modifier les CPD, il est proposé que soit réalisée une synthèse des données disponibles sur les effets indésirables du minoxidil à partir des cas notifiés et des données de la littérature. Un appel à candidature pour désigner un expert CRPV rapporteur d'une enquête nationale de pharmacovigilance va être initié rapidement.

Proposition :

Initier une enquête nationale de pharmacovigilance afin de consolider les données de sécurité du minoxidil (solution pour application cutanée) et rediscuter des conditions de prescription et de délivrance actuelles.

### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité

**BCG-MEDAC, poudre et solvant pour suspension intravésicale, BCG (bacilles de Calmette-Guérin), Mycobacterium bovis, souche danoise 1331, vivante atténuée (bactérie BCG lyophilisé)**

**EMM : Erreur de dispensation médicamenteuse - Dispensation d'un médicament incorrect - Fatigue - Douleur dans le bras - Gonflement étendu d'un membre vacciné**

<b>Numéro CM</b>	<b>11498</b>
<b>Niveau de risque</b>	<b>SRM</b>
<b>Directions concernées</b>	<b>EM/ DMM1 POLE 1/ DMM2 POLE 4</b>
<b>CRPV ou experts en charge</b>	<b>Mme Marie-Blanche VALNET RABIER Mme Anne DISSON-DAUTRICHE</b>

### **Avis du CSP**

Erreur de délivrance puis d'administration de la spécialité BCG MEDAC (forme adaptée à une utilisation intra-vésicale pour le traitement du cancer vésical) à la place du vaccin BCG destiné à une immunisation active contre la tuberculose. Il s'agit d'une succession d'erreur : erreur d'orientation du patient vers une pharmacie d'officine car seuls les PMI, CLAT et centres de vaccination disposent du vaccin BCG pour immunisation contre la tuberculose ; puis erreur de délivrance et d'administration. Seule une autre erreur a été déclarée mais il s'agissait d'une erreur qui a pu être interceptée et donc sans conséquences. Le patient a présenté un malaise avec une réaction locale évoluant vers une BCGite qui a nécessité la mise sous traitement antituberculeux.

Proposition de majorer le niveau de risque devant la gravité et le risque médico-légal.

Discussion sur le besoin de communiquer sur le circuit de distribution du vaccin qui n'est plus en officine depuis longtemps (2016). Dans ce cas, il manque des informations sur les circonstances de l'erreur comme par exemple le libellé de l'ordonnance ou les modalités de reconstitution à partir de la forme présentée avec une poche avant l'injection. Selon ces informations complémentaires, sera évalué le risque que cette erreur se reproduise et le besoin de (re)communiquer pour la DGS auprès en particulier des pharmacies d'officine et des médecins généralistes sur le circuit de distribution et d'administration du vaccin.

Propositions :

Majoration du niveau de risque de SRM à SRI.

Un des membres considère qu'il n'est pas nécessaire de majorer le niveau de risque du fait qu'il s'agit d'un cas isolé avec comme conséquences une réaction restant localisée à ce stade et que le risque médico-légal soit pris en compte dans la majoration du niveau de risque.

Documenter plus précisément les circonstances de l'erreur pour mieux apprécier le besoin de recommuniquer.

### **Conclusion**

Proposition adoptée à la majorité

## FERINJECT (carboxymaltose ferrique)

### 2 cas : Trouble du rythme cardiaque foetal - Réaction allergique

Numéro CM	11467
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	GROSS
CRPV ou experts en charge	Mme Elisabeth POLARD-RIOU Mme Nathalie GUILLEMANT-MASSY

### Avis du CSP

Deux nouveaux cas marquants en lien avec une utilisation de fer par voie injectable chez la femme enceinte au 3ème trimestre avec un retentissement foetal. Au moins 2 CRPV ont eu des remontées de terrain faisant part du constat d'une large utilisation de la voie IV, alors que les prescriptions/administrations se font sans confirmation du diagnostic de carence martiale avec examens biologiques appropriés. L'analyse des 35 cas d'exposition au fer injectable chez la femme enceinte, issus de la BNPV, ne permettaient pas non plus en 2020 de préciser les circonstances d'utilisation pour objectiver un mésusage. Une nouvelle requête faite récemment a identifié plus de 80 cas saisis depuis. Une analyse plus approfondie va être réalisée afin de préciser si possible le contexte d'utilisation en précisant par exemple si du fer avait été prescrit auparavant par voie orale, la période de la grossesse lors du traitement et l'importance de l'anémie. Un avis auprès de représentants du CNGOF va être sollicité pour vérifier cette tendance apparente d'utilisation importante de la forme injectable, voire une discussion avec les membres du CSP RGA (reproduction, grossesse et allaitement). Des recommandations ont été émises par la HAS en juillet 2022 intitulées « Gestion du capital sanguin en pré, per et post-opératoire et en obstétrique » mais qui ne reprennent pas stricto sensu les indications (en deuxième ligne stricte) et mises en garde et conditions d'utilisation de la forme injectable du fer chez la femme enceinte. Le risque encouru pour le fœtus n'est pas précisé non plus. Les précédentes informations de sécurité quant aux spécialités à base de fer pour injection intraveineuse publiées sur le site de l'ansm n'évoquent pas ce point non plus. La dernière lettre aux prescripteurs sur ce sujet datant de 2013 est visible dans les archives du site de l'ansm.

Propositions :

Analyse détaillée des cas récemment notifiés.

Sollicitation de sociétés savantes pour avis sur la place du traitement par fer injectable chez la femme enceinte au regard des recommandations récentes de la HAS.

Envisager une discussion en CSP RGA.

Proposition de communication sur le site de l'ansm via le dossier thématique "médicaments et grossesse".

Référencer sur la base de données publiques du médicament sur l'onglet « Fiche info » des spécialités de fer injectable la lettre aux prescripteurs de 2013 qui informait du "renforcement des recommandations concernant le risque de réactions graves d'hypersensibilité avec modifications des conditions d'utilisation et reclassement en réserve hospitalière".

<https://archive.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Specialites-a-base-de-fer-pour-injection-intraveineuse-une-utilisation-reservee-aux-etablissements-de-sante-en-raison-du-risque-de-reactions-graves-d-hypersensibilite-Point-d-information>

### Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité

## Abréviations

<b>ANSM :</b>	<b>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé</b>
<b>AP2 :</b>	<b>Accès précoce post-AMM</b>
<b>ASMR :</b>	<b>Amélioration du service médical rendu, évalué par la Haute Autorité de Santé</b>
<b>ATU :</b>	<b>Autorisation temporaire d'utilisation</b>
<b>BNPV :</b>	<b>Base nationale de pharmacovigilance</b>
<b>B/R :</b>	<b>Rapport bénéfice-risque d'un médicament (rapport efficacité versus sécurité du médicament)</b>
<b>CLAT :</b>	<b>Centre de lutte anti-tuberculeuse</b>
<b>CM :</b>	<b>Cas marquant</b>
<b>CMDh :</b>	<b>Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (à l'EMA).</b>
<b>CNOP :</b>	<b>Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens</b>
<b>CPD :</b>	<b>Conditions de prescription et de délivrance</b>
<b>CRPV :</b>	<b>Centre régional de Pharmacovigilance</b>
<b>DGS :</b>	<b>Direction générale de la santé</b>
<b>DMI :</b>	<b>Demande de modification de l'information relative aux données pharmacologiques et cliniques de l'AMM</b>
<b>DP :</b>	<b>Direction produit de l'ANSM</b>
<b>EI :</b>	<b>Effet indésirable</b>
<b>EM :</b>	<b>Erreur médicamenteuse</b>
<b>EMA :</b>	<b>European medicines agency</b>
<b>EMM :</b>	<b>erreur médicamenteuse marquante</b>
<b>EVDAS :</b>	<b>Détection automatisée du signal dans la base EudraVigilance (EVDAS)</b>
<b>FDA :</b>	<b>Food and Drug Administration</b>
<b>GIS EPI-PHAR:</b>	<b>Groupement d'intérêt public Expertise publique en épidémiologie des produits de santé</b>
<b>HAS</b>	<b>Haute Autorité de Santé</b>
<b>HLGT:</b>	<b>High Level Group Term level of MedDRA</b>
<b>HLT :</b>	<b>High Level Term level of MedDRA</b>
<b>MEdDRA :</b>	<b>Medical Dictionary for Regulatory Activities ou dictionnaire médical des affaires réglementaires.</b>
<b>OMS :</b>	<b>Organisation mondiale de la santé</b>
<b>PE :</b>	<b>Précautions d'emploi</b>
<b>PMI :</b>	<b>Protection maternelle et infantile</b>
<b>PRAC :</b>	<b>Pharmacovigilance risk assessment committee (à l'EMA)</b>
<b>PSUR :</b>	<b>Periodic safety update report</b>



<b>PSUSA :</b>	<b>Periodic safety update report single assessment</b>
<b>PV :</b>	<b>Pharmacovigilance</b>
<b>PT :</b>	<b>Preferred term of MedDRA</b>
<b>RCP :</b>	<b>Résumé des caractéristiques du produit</b>
<b>SMQ :</b>	<b>Standardized MedDRA Queries</b>
<b>SMR :</b>	<b>Service médical rendu, évalué par la Haute Autorité de Santé</b>
<b>SOC :</b>	<b>System Organ Class</b>
<b>SRF :</b>	<b>Signal de risque faible</b>
<b>SRM :</b>	<b>Signal de risque moyen</b>
<b>SRI :</b>	<b>Signal de risque important</b>