

Direction de la surveillance  
Pôle pilotage  
Personne en charge : B. Jacquot

### Comité Scientifique Permanent de Pharmaco-Surveillance Et Bon Usage – Formation Plénière

Séance du 17/09/2024

#### Ordre du jour

##### Programme de séance

	Sujets abordés	Action
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>	
1.1	Ordre du jour	Pour adoption
1.2	Gestion des liens d'intérêts	Pour information
<b>2.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances</b>	
2.1	Bilan semestriel des travaux des deux formations restreintes du comité scientifique permanent	Pour information
<b>3.</b>	<b>Points divers</b>	

## Participants

Nom des participants	Statut	Présent sur site	Présent visio	Excusé
<b>Membres</b>				
AUFFRET Marine	Représentante CRPV (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BAGHERI Haleh	Représentante CRPV (suppléante)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BELLET Florelle	Représentante CRPV (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BERDAI Driss	Expert	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHENAF Chouki	Représentant CRPV (suppléant)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHOUCHANA Laurent	Représentant CRPV (titulaire)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DAUTRICHE Anne	Représentante CRPV (suppléante)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DRICI Milou-Daniel	Représentant CRPV (titulaire)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUBOURDIEU Jean-Louis	Représentant d'association des usagers du système de santé	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FAILLIE Jean-Luc	Représentant CRPV (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FEDRIZZI Sophie	Représentante CRPV Suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GAUTIER Sophie	Représentante CRPV (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GERARD Alexandre	Expert	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GRAS-CHAMPEL Valérie	Représentante CRPV (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
JANTZEM Hélène	Représentante CRPV (suppléante)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JONVILLE-BERA Annie-Pierre	Représentante CRPV (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LACON François	Expert	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAGARCE Laurence	Représentante CRPV (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAMBERT Aude	Représentante CRPV (suppléante)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAROCHE Marie-Laure	Représentante CRPV (suppléante)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEBRUN-VIGNES Bénédicte	Représentante CRPV (suppléante)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEPELLEY Marion	Représentante CRPV (suppléante)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MAHE Julien	Représentant CRPV (suppléant)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MASSY Nathalie	Représentante CRPV (suppléante)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MOREL Aurore	Représentante CRPV (suppléante)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PELE DEDIEU Gérard	Représentant d'association des usagers du système de santé	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PELLEGRINO ARONICA Audrey	Représentante d'association des usagers du système de santé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
PINEL Sylvine	Représentante CRPV (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
POLARD Elisabeth	Représentante CRPV (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ROUBY Franck	Représentant CRPV (suppléant)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SALVO Francesco	Représentant CRPV (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TEINTURIER Nathalie	Experte	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
THOMAS Laure	Représentante CRPV (titulaire)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VALNET RABIER Marie-Blanche	Représentante CRPV (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VEYRAC Gwenaëlle	Représentante CRPV (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Présent sur site	Présent visio	Excusé
YELEHE MéliSSa	Représentante CRPV (suppléant)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ZAMY Michèle	Expert	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>ANSM</b>				
<b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>				
BENKEBIL Mehdi	Directeur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
POROKHOV Béatrice	Conseillère	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PRIEUR Marie	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle sécurisation</b>				
FERARD Claire	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PAGE Annabelle	Référente	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MABANZA Julien	Apprenti			
TONNAY Véronique	Référente	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SANCTUSSY Dina	Référente	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle pilotage</b>				
JACQUOT Baptiste	Evaluateur et modérateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
THERY Anne-Charlotte	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle gestion du signal</b>				
BIDAULT Irène	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BIENVENUE Jean-Baptiste	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EMERY MOREL Frédérique	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MOLONEY Linda	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIERRON Evelyne	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Introduction

### 1.1. Adoption de l'ordre du jour

L'ordre du jour a été adopté.

### 1.2. 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, a précisé qu'aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard des dossiers à l'ordre du jour.

## Déroulement de la séance

## Bilan semestriel des travaux des deux formations restreintes du comité scientifique permanent

Un bilan semestriel des travaux des deux formations restreintes du CSP a été réalisé par la direction de la surveillance.

L'ANSM a présenté un bilan quantitatif et qualitatif de chaque formation restreinte. Depuis le renouvellement du mandat des comités scientifiques permanents en juillet 2023, l'ANSM a organisé 19 séances au total.

Concernant la formation restreinte expertise :

- Depuis le dernier bilan présenté, soit pour les 3 derniers CSP expertise (mars, avril et juin), 12 enquêtes et suivis nationaux de pharmacovigilance ont été présentés. Les membres ont été favorables à la proposition des CRPV rapporteurs et de l'ANSM pour poursuivre 8 suivis ou enquêtes nationales de pharmacovigilance (NEXPLANON (lévonorgestrel), PADCEV (enfortumab vedotin), BEYFORTUS (nirsévimab), KEYTRUDA (pembrolizumab), vaccins HPV (GARDASIL 9), JYNNEOS et IMVANEX (vaccins Mpox), TECOVIRIMAT SIGA (traitement Mpox), pour clore deux enquête, celle sur les spécialités injectables à base de fer, et celle sur les vaccins contre le COVID-19 (NUVAXOVID, VIDPREVTYN, SPIKEVAX et COMIRNATY). Les actions proposées à la suite de la présentation de leurs résultats en comité consistaient majoritairement en des investigations complémentaires par l'ANSM, en lien avec le CRPV rapporteur, dans le cadre de l'évaluation des rapports actualisés de sécurité européens de pharmacovigilance par l'ANSM. Elles permettent notamment de demander des revues cumulatives de données aux laboratoires sur les signaux potentiels remontés dans le cadre des enquêtes nationales. Un membre a demandé un retour sur les rapports réalisés qui ne sont pas présentés au CSP expertise.

Les discussions suite à cette première présentation ont porté sur :

- Le projet d'une nouvelle communication relative aux risques de NEXPLANON. En effet, un membre souhaitait avoir plus de détail sur celui-ci et sur la sollicitation de parties prenantes pour le préparer. Comme pour d'autres communications de ce type, si cela le nécessite, la ou les société(s) savante(s) concernée(s) et le CRPV rapporteur de l'enquête sont sollicités en amont de la publication ;
- Le projet de communication relatif à la spécialité BEYFORTUS. Une communication a été publiée par l'ANSM le 30/09/2024 au moment de la publication du dernier rapport d'enquête nationale de pharmacovigilance : <https://ansm.sante.fr/actualites/prevention-de-la-bronchiolite-du-nourrisson-les-premieres-donnees-de-pharmacovigilance-confirment-le-profil-de-securite-du-nirsevimab-beyfortus> ;
- La réévaluation concernant les conditionnements de BEYFORTUS 50mg et 100mg. Cette réévaluation a été demandée auprès du laboratoire puisque les deux dosages disponibles figuraient dans deux conditionnements avec deux couleurs très proches ;
- La poursuite de l'enquête sur les vaccins COVID ARNm.

Concernant la formation restreinte signal :

- Depuis le dernier bilan présenté, soit pour les 4 derniers CSP signal (mars, avril, mai et juillet), sur un total de 374 cas marquants (CM) ou erreurs médicamenteuses marquantes (EMM) reçus, 348 cas ou erreurs médicamenteuses marquantes étaient recevables selon les critères des arbres décisionnels respectifs permettant d'identifier pour un CRPV un CM ou une EMM. Deux cents vingt-sept cas ont été expertisés par les binômes d'experts CRPV (207 CM et 20 EMM) et 23 cas (CM+EMM) ont été présentés en séance correspondant à 10,1% des cas expertisés au préalable par les binômes d'experts membres de ce CSP.

- Les données quantitatives ont été comparées et il a été mentionné que le nombre de cas présentés en séance avait diminué depuis la mise en place du CSP formation restreinte Signal en septembre 2019. Plusieurs hypothèses ont été présentées pour expliquer cette diminution. En effet, l'ANSM a mené une phase pilote afin d'optimiser le traitement des CM et des EMM concernant les cas enregistrés pour les CSP entre mai et juillet 2023. Les travaux entrepris ont permis une évaluation des cas mieux documentée par l'ANSM et les CRPV rapporteurs, des demandes de présentation en CSP mieux argumentées par les binômes d'experts CRPV et enfin l'application et le respect stricts des critères de présentation en séance. Les échanges en amont de la séance entre le binôme d'experts CRPV, les directions médicales et la direction de la surveillance permettent également de compléter une évaluation ou une demande de passage en séance ;
- Les principales mesures proposées, à l'issue des discussions en réunion, consistent surtout à proposer des investigations complémentaires en particulier dans le cadre de l'évaluation d'un prochain rapport de sécurité européen, ou une expertise au sein du réseau des centres régionaux de pharmacovigilance en particulier auprès du CRPV rapporteur en cas d'enquête de pharmacovigilance en cours.

Les discussions suite à cette deuxième présentation ont porté sur :

- La place des cas de mésusage au sein de la formation restreinte signal. Un membre a en effet posé la question de l'évaluation des signaux de mésusage reçus par l'ANSM. Les cas marquants avec mésusage sont en effet inclus dans les cas marquants discutés en formation restreinte signal. Au sein des cas marquants, il existe d'autres sous-groupes tels que les cas d'effets indésirables pendant la grossesse, les cas d'interactions médicamenteuses, les cas de mésusage, les cas mixtes en lien avec la matériovigilance ou les cas mixtes en lien avec la nutrivigilance ;
- L'évolution du nombre de cas et d'erreurs médicamenteuses marquantes discutées en séance : les binômes d'experts CRPV ont été encouragés à argumenter davantage le besoin de présentation en séance. L'importance d'une collégialité de l'analyse a été soulignée. Il pourrait aussi être mentionné sans discussion certains cas lors de la présentation des points divers.

Ces deux bilans montrent une nouvelle fois la forte implication des membres du CSP et un large consensus sur les avis rendus.

Pour finir, l'ANSM a souhaité réaliser un retour d'information suite à la réception de cas marquants de gangrène de Fournier chez des patients traités par des inhibiteurs du co-transporteur de sodium glucose de type 2 (SGLT2). Il a été rappelé les spécialités commercialisées en France et leurs indications. Ces spécialités ont une autorisation de mise sur le marché chez l'adulte et / ou l'enfant de 10 ans et plus dans le traitement du diabète de type 2 en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique (seuls ou combinaison avec d'autres médicaments antidiabétiques) ; et/ou de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique ; et/ou la maladie rénale chronique.

Une communication sur le site de l'ANSM a été publiée en novembre 2020 (lettre aux professionnels de santé) et en décembre 2021 (actualisation relative aux spécialités concernées), destinée à prévenir les risques d'acidocétose diabétique et de gangrène de Fournier avec les gliflozines (dapagliflozine et empagliflozine) : <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/forxiga-r-10-mg-dapagliflozine-xigduo-r-dapagliflozine-metformine-recommandations-pour-prevenir-les-risques-dacidocetose-diabetique-et-de-gangrene-de-fournier-fasciite-necrosante-perineale>. Une prochaine actualisation de cette communication incluant également la canagliflozine, commercialisée en France depuis cette année est prévue.

L'ANSM avait ouvert deux suivis de pharmacovigilance individuels relatifs aux effets indésirables associés à l'empagliflozine et la dapagliflozine. Toutefois, en l'absence de nouveaux signaux potentiels identifiés en 2022, ces deux suivis ont été arrêtés au profit de l'ouverture d'une enquête nationale de pharmacovigilance élargie à la classe des inhibiteurs du co-transporteur de sodium glucose de type 2 (SGLT2). L'objectif de cette nouvelle enquête est d'évaluer d'éventuels signaux émergents au niveau national, de réaliser des focus incluant notamment les gangrènes de Fournier et les différents types d'infections. En particulier, la sévérité de ces atteintes selon les facteurs de risques associés (ex., chirurgie) sera un point d'attention. Le rapport d'enquête est attendu au printemps 2025.

Les modalités et outils d'une nouvelle communication au niveau national sur ces risques, sans attendre le rapport d'enquête, seront revus sur la base de l'ensemble des données à disposition. Une pré-analyse

permettant notamment de discuter les situations à risque couvertes ou non par les mentions actuelles des résumés des caractéristiques des produits concernés et leurs notices, a été réalisée par le CRPV rapporteur à la demande de l'ANSM. Parmi les points de réflexion à prévoir en associant les parties prenantes figurent :

- les facteurs de risques potentiels d'une gangrène de Fournier du type âge avancé (supérieur à 65 ans dans la majorité des cas) ; diabète de type 2 ; comorbidités vasculaires, infectieuses et/ou rénales (obésité, antécédents cardiovasculaires notamment ischémiques, insuffisance rénale) ; état général altéré avec dénutrition, hygiène précaire ; antécédents ou épisode en cours d'infections urogénitales ; intervention chirurgicale génito-urinaire récente (pelvienne, périnéale) ; lésions dermatologiques locales telles que escarre, maladie de Verneuil, abcès périnéaux ; et prise en charge tardive.
- la surveillance de la zone périnéale, particulièrement une surveillance rapprochée de tout signe évocateur d'infection génitale ou urinaire, y compris chez les patients non diabétiques.
- la conduite préventive à tenir vis-à-vis du traitement par une gliflozine (recommandation d'arrêt temporaire des gliflozines avant une intervention uro/gynécologique programmée, en réévaluant la balance bénéfique/risque au cas par cas), les conditions de réintroduction éventuelle du traitement
- l'élargissement de la cible des messages (incl. notamment le patient et son entourage, structures de maintien/ infirmiers(ères) à domicile, infirmiers(ères) éducateurs(trices), établissements accueillant des personnes dépendantes, structures hospitalières etc)

Les dernières discussions ont porté sur :

- La sollicitation de la formation restreinte expertise et bon usage sur ce sujet. Les inhibiteurs du SGLT2 étant concernés par une enquête nationale de pharmacovigilance, les résultats de celle-ci pourront faire l'objet d'une présentation en séance dans cette formation restreinte ;
- L'action de communication. Un membre soumet l'idée de communiquer régulièrement sur ce sujet du fait de la sévérité des gangrènes de Fournier. Un travail est en cours à l'ANSM pour justement identifier quels sujets doivent faire l'objet de communications récurrentes et selon quelles modalités ; celui-ci serait susceptible d'être concerné ;
- Le besoin d'étude de pharmaco-épidémiologie pour connaître la fréquence de ces effets infectieux dans la population (au niveau national voire européen). Les limites en termes de faisabilité pour les formes moins graves que les gangrènes de Fournier, ne faisant pas systématiquement l'objet d'une hospitalisation (ex. traitement antibiotique à domicile) ont été soulignées par un membre.