

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

### Comité scientifique permanent de surveillance et pharmacovigilance – Formation restreinte expertise Séance du 05 novembre 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	Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux anti-CGRP	Pour discussion
2.2	Enquête nationale de pharmacovigilance relative à la spécialité FINTEPLA	Pour discussion
<b>3.</b>	<b>Point divers</b>	

## Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Présent en visio- conféren ce	Excusé
<b>Membres</b>				
AUFFRET Marine	Membre CRPV (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BELLET Florelle	Membre CRPV (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BERDAI Driss	Membre expert	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHENAF Chouki	Membre CRPV (suppléant)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DRICI Milou-Daniel	Membre CRPV (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
FEDRIZZI Sophie	Membre CRPV (suppléante)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GERARD Alexandre	Membre expert	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GRAS-CHAMPEL Valérie	Membre CRPV (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JANTZEM Hélène	Membre CRPV (suppléante)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JONVILLE-BERA Annie-Pierre	Membre CRPV (titulaire) et experte ponctuelle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAGARCE Laurence	Membre CRPV (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAROCHE Marie-Laure	Membre CRPV (suppléante)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LEBRUN-VIGNES Bénédicte	Membre CRPV (suppléante)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEPELLEY Marion	Membre CRPV (suppléante)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PINEL Sylvine	Membre CRPV (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
THOMAS Laure	Membre CRPV (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
YELEHE Mélissa	Membre CRPV (suppléante)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ZAMY Michèle	Membre expert	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Experts</b>				
GENIAUX Hélène	Experte ponctuelle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHARBONNEAU Flora	Experte ponctuelle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
KHOURI Charles	Experte ponctuelle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BERTIN Blandine	Experte ponctuelle	<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"/>
VIAL Thierry	Conseiller scientifique	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle pilotage</b>				
JACQUOT Baptiste	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle sécurisation</b>				
FERARD Claire	Cheffe de pôle / Modératrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Présent en visio- conféren- ce	Excusé
PERRIOT Sylvain	Référent	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle gestion du signal</b>				
PIERRON Evelyne	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION MEDICALE MEDICAMENT 2</b>				
<b>Pôle 1 : Neurologie, psychiatrie</b>				
DE PRENEUF Guillaume	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GARRET Martin	Chef de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle 2 : Antalgie, anesthésie, médicaments des addictions, rhumatologie</b>				
COROSINE Sonia	Evaluatrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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.

Lien(s) identifié(s)					
Dossier	Nom Prénom	Type de lien	Niveau de lien	Période	Si lien niveau 2
2.1	PELEGRINO ARRONICA Audrey	Responsabilité dans une structure financée par le laboratoire NOVARTIS	1	2018 à 2020	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
		Responsabilité dans une structure financée par le laboratoire LILLY	1	2020	
		Responsabilité dans une structure financée par le laboratoire PFIZER	1	2021	

## Dossiers

### Nom du dossier : Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux anti-CGRP

Laboratoire	Novartis, Organon, Lilly, Teva, Lundbeck et Pfizer
Direction médicale médicament concernée	DMM2
Expert	CRPV de Grenoble et de Limoges

## Présentation du dossier

---

### Introduction

Les médicaments de la classe des anti-CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide) représentent une option thérapeutique dans le traitement de la migraine, en ciblant spécifiquement le CGRP, un acteur clé dans la physiopathologie de la migraine. L'identification de récents cas marquants (syndrome de Raynaud, cardiomyopathie) et d'un signal de bibliographie sur les hypertensions artérielles (HTA) a motivé l'ouverture d'une enquête de pharmacovigilance sur l'ensemble de la classe des anti-CGRP. L'objectif de l'enquête est de décrire le profil de sécurité global de la classe des anti-CGRP, centré sur les cas identifiés comme ayant un intérêt au regard des données des cas marquants, des plans de gestion de risque et de la littérature internationale, à partir des observations françaises des centres régionaux de pharmacovigilance et des laboratoires.

### Méthode

L'analyse a porté sur les effets indésirables (EI) graves et non graves enregistrés avec les anti-CGRP (Galcanézumab, Eptinezumab, Frémanézumab, Érenumab, Rimégépant, Atogépant) dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) et les cas transmis par les laboratoires du 04/01/2021 au 20/02/2024 (inclus). Les cas envoyés à l'ANSM selon la procédure des cas marquants ont également été analysés. À ces données s'ajoute une revue systématique de la littérature sur PubMed®, effectuée avec les mots clés suivants : « (Galcanézumab OR Eptinezumab OR Frémanézumab OR Érenumab OR Rimegépant OR Atogépant) AND safety » afin d'identifier tous les EI graves rapportés avec les anti-CGRP jusqu'à juin 2024. Enfin, une analyse de disproportionnalité sur les données de Vigibase® a été réalisée en utilisant une requête spécifique pour chaque EI d'intérêt, par médicament et pour l'ensemble de la classe (SDG « Antimigraine calcitonin gene-related peptide (CGRP) antagonists »).

### Résultats et discussion du rapporteur

Les CRPV ont rapporté 93 cas et les laboratoires ont transmis 410 cas, soit un total de 503 cas. Après exclusion des cas (doublons majoritairement), l'analyse détaillée a porté sur 400 cas dont 55 cas graves. L'enquête met en évidence une majorité d'EI non graves (86,5 %) rapportés avec ces médicaments en France. Au total, 208 cas avec un effet indésirable d'intérêt ont été rapportés. Parmi ces 208 cas, 113 EI d'intérêt ont été identifiés. Les EI les plus fréquents étaient des effets cardiovasculaires, neurovasculaires ou autres ischémies (n=21), une alopécie (n=11), une hypersensibilité (n=11), des troubles du sommeil (n=9) ou neuropsychiatriques (n=9), un acrosyndrome ou un syndrome de Raynaud (de novo ou aggravé) (n=6), une constipation pouvant être sévère (n=6), une HTA (n=6) et des céphalées (n=34). Il a également été identifié 90 cas d'erreur médicamenteuse (EM) et/ou mésusage : 66 cas sans EI et 26 avec EI, 4 cas d'exposition pendant la grossesse sans EI, ainsi qu'une interaction médicamenteuse.

### Conclusions du rapporteur

Cette première enquête de pharmacovigilance sur les anti-CGRP met en évidence une majorité d'EI non graves (86,5 %) rapportés en France. Parmi les cas graves et/ou EI d'intérêt, il ressort de notre analyse 5 signaux forts : constipation (risque modéré), HTA (risque modéré), acrosyndrome ou syndrome de Raynaud (risque modéré), alopécie (risque faible), et troubles du sommeil (risque faible). Au regard de l'existence de cas rapportés avec tous les anti-CGRP et de leurs propriétés pharmacologiques, une uniformisation des RCP serait souhaitable pour la constipation et l'alopécie qui figurent déjà dans les RCP de certains anti-CGRP. L'ajout aux RCP de l'hypertension artérielle de l'acrosyndrome / syndrome de Raynaud et des troubles du sommeil est à discuter sachant que ces 2 dernières problématiques ont déjà fait l'objet d'un signal européen. Enfin, d'autres EI ne constituent pas à ce jour de signaux mais sont des effets à surveiller : troubles cardiovasculaires (hors HTA), troubles neuropsychiatriques (anxiété/dépression...), céphalées aggravées, hypersensibilité cutanée grave retardée, affections rétinienne et toxicité hépatique (sur la base des données des PSUR).

Une attention particulière doit être maintenue sur les cas d'exposition au cours de la grossesse, sur les risques d'interactions pharmacodynamiques par addition d'effet avec les autres antimigraineux ainsi que sur les EM et mésusage notamment sur le respect des posologies.

Le rapporteur propose de poursuivre l'enquête nationale de pharmacovigilance relative aux anti-CGRP.

## Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

- Les signaux jugés forts par le CRPV rapporteur en termes de niveau de preuve, mis en évidence dans l'enquête. En ce qui concerne les acrosyndromes/syndrome de Raynaud, les troubles du sommeil et l'hypertension artérielle, ils ont fait l'objet de signaux au niveau européen et ont été réfutés après analyse des données revues.  
Le risque d'alopécie a fait l'objet d'une évaluation dans les PSUR de certains anti-CGRP. Les données revues au niveau national montrent que ce risque, identifié via des cas issus des bases de pharmacovigilance des laboratoires contenant très peu d'information, concerne essentiellement des femmes. Un cas de déchallenge positif est rapporté sur la période. L'alopécie est mentionnée dans l'information produit d'un des anti-CGRP (Aimovig). Il a été rappelé qu'au niveau européen le lien de causalité doit être confirmé pour chaque substance, même si elle appartient à une classe pharmacologique et qu'un effet indésirable est déjà présent dans l'information produit d'une substance active appartenant à cette même classe. Il a aussi été rappelé qu'une étude de sécurité post-commercialisation est en cours afin d'évaluer le risque de troubles cardiovasculaires ainsi que l'exposition lors de la grossesse. Concernant les effets cardiovasculaires, un membre souligne que la notification spontanée n'est pas la source adéquate pour mettre en évidence un risque, et qu'une étude de pharmaco-épidémiologique semblerait adaptée ;
- Les erreurs médicamenteuses et le mésusage. La proportion de ces cas paraît importante (90/400), un tiers rapportent des EI, principalement avec EMGALITY et majoritairement des cas de problème de dose. Des cas de sous-dosage sont rapportés et peuvent s'expliquer par le fait qu'EMGALITY nécessite une dose de charge, oubliée dans plusieurs cas. Sont aussi identifiés des cas de surdoses prescrites par le médecin en réponse à une inefficacité. A noter enfin que plus d'un tiers des cas rapportés d'EM ou de mésusage concernent une dose incomplète délivrée par le stylo pré-rempli de cette spécialité. L'ANSM a reçu un cas en lien avec un défaut qualité concernant ce stylo. La problématique de dose incomplète délivrée par le dispositif a été évaluée dans le PSUR et lors du renouvellement de l'AMM de cette spécialité. Les conclusions de ces évaluations ont orienté vers une mauvaise manipulation par les patients. Au niveau national, un document de bon usage et une vidéo présentant la bonne utilisation du stylo pour aider les patients sont disponibles ;
- Les résultats de différentes études de sécurité post-AMM. Les résultats finaux de l'étude sur le risque d'effets cardiovasculaires avec l'erenumab sont attendus début 2025. Concernant l'étude chez les femmes exposées pendant la grossesse, au vu du faible nombre de patientes recrutées, l'EMA a demandé au laboratoire d'ouvrir le recrutement à davantage de centres afin d'augmenter la puissance de l'étude. Un des membres a souligné que pour suivre les effets au cours de la grossesse, il serait nécessaire de réaliser des suivis prospectifs ;
- Le risque d'interaction, notamment avec la co-prescription d'autres traitements contre la migraine. A ce jour, il n'existe pas, dans l'information produit, de contre-indications ou d'interaction déconseillée avec les anti-CGRP et les autres produits utilisés contre la migraine (inclus l'association entre deux anti-CGRP). Il serait nécessaire de renforcer le cas échéant en fonction des données disponibles la rubrique concernant les mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP ;
- La prescription des antagonistes du récepteur au CGRP (rimegepant, atogepant). Contrairement aux anticorps anti-CGRP, celle-ci n'est pas soumise à la prescription des neurologues ;
- L'hypothèse mécanistique des troubles neuropsychiatriques suite à des surdosages. Un membre a évoqué le faible passage de ces substances actives dans le système nerveux central ;
- L'utilisation de ces produits chez les patients ayant des antécédents cardiovasculaires. La Haute Autorité de Santé (HAS) a rendu un avis favorable au remboursement de ces produits chez les patients adultes sans antécédent cardiovasculaire ;
- La qualité des cas transmis par les différents laboratoires. Des travaux au niveau national et européen sont en cours avec les laboratoires pour proposer des pistes pour améliorer la qualité de leurs cas et notamment leur documentation (initiale et suivi des informations manquantes). Au-delà de ces travaux, les laboratoires peuvent faire l'objet d'inspections nationales et/ou

européennes au cours desquelles le processus de documentation des cas de pharmacovigilance est inspecté, et suite auxquelles il est demandé par les autorités de mettre en place des mesures correctives si nécessaire ;

- Le nombre important d'effets indésirables graves non mentionnés dans le RCP ;
- Le besoin de renforcer l'information. Cela devrait passer par une première sensibilisation auprès des professionnels de santé sur des sujets précis notamment ceux identifiés dans l'enquête nationale de pharmacovigilance.

## Conclusions du CSP

### Conclusions

Les membres du CSP sont en faveur de la poursuite de l'enquête nationale de pharmacovigilance relative aux anti-CGRP et à une sensibilisation sur leur bon usage.

### Références documentaires

Rapport du CRPV de Grenoble et de Limoges.

Madame Pellegrino Aronica a quitté la réunion.

## Nom du dossier : Enquête nationale de pharmacovigilance relative à la spécialité FINTEPLA

Laboratoire	UCB
Direction médicale médicament concernée	DMM2
Expert	CRPV de Lyon

## Présentation du dossier

### Introduction

Au travers de son action sérotoninergique, la fenfluramine a une activité antiépileptique. Elle est commercialisée sous le nom de FINTEPLA dans les indications du syndrome de Dravet depuis le 18 décembre 2020 et du syndrome de Lennox-Gastaut depuis le 24 janvier 2023.

L'objectif de cette enquête est de surveiller le profil de sécurité de la fenfluramine. Il s'agit du deuxième rapport français réalisé dans le cadre de cette enquête.

### Méthode

Tous les cas d'effets indésirables, graves ou non, déclarés du 01/07/2023 au 31/05/2024, ont été fournis par le laboratoire et par l'ANSM. Les données d'exposition en France ont été fournies par le laboratoire. En complément, une revue des données issues des essais cliniques, de la littérature, du dernier PSUR N°5, et de la base de pharmacovigilance de l'OMS a été réalisée.

### Résultats et discussion du rapporteur

Sur la période, l'exposition en France est estimée à 205 patients-année. On constate une augmentation de l'exposition à la fenfluramine (29% entre 2022 et 2023). Au total, 33 cas français dont 14 graves, tous issus de la base de pharmacovigilance du laboratoire, ont été rapportés durant la période. La moyenne d'âge est de 10 ans ( $\pm 6,7$ ) et la majorité des patients était traitée pour un syndrome de Dravet (59%). Les cas rapportés décrivent essentiellement des risques identifiés ou potentiels, mentionnés dans le PGR et le PSUR, tels que des convulsions (n=10), les états de mal épileptique (n=2), les autres affections du système nerveux (n=2), les affections psychiatriques (n=4), la fatigue ou les troubles du sommeil (n=6). Aucune nouvelle information de sécurité significative n'a été mise en évidence.

concernant ces risques. Le même constat s'applique aux cas d'usage hors AMM (n=6) ou d'utilisation à long terme.

Un cas d'HTAP sévère chez un grand enfant pour lequel le rôle aggravant de la fenfluramine est suspecté malgré la présence d'une anomalie congénitale pouvant induire des HTAP, s'ajoute aux données mondiales ayant mené à ajouter cet effet dans la section effets indésirables du RCP.

Neuf cas décrivent des troubles de l'appétit ou une perte de poids chez des jeunes patients. Il est difficile de quantifier un potentiel impact sur la croissance de ces patients du fait d'une documentation insuffisante dans la majorité des cas français et mondiaux. Malgré des données bibliographiques rassurantes à ce jour quant à cet aspect, une meilleure définition des modalités de suivi de ces paramètres de croissance permettrait une meilleure analyse de ce risque.

Par ailleurs, les données françaises font état d'un nouveau cas d'erreur médicamenteuse potentielle (2 cas d'erreur en cumulatif) en lien avec des difficultés d'utilisation de la pipette graduée en mL. Bien que le signal ait été réfuté par le laboratoire suite à une analyse cumulative des cas d'erreurs au niveau mondial et que les conséquences soient majoritairement nulles ou minimales, il persiste un nombre conséquent de cas en lien avec l'administration par un soignant ou aidant selon les données du PSUR n°5. Il s'agit d'événements évitables par la mise en œuvre d'outils de communications auprès des professionnels de santé concernés, patients, parents, aidants et soignants, ce qui avait été d'ailleurs suggéré à l'issue du PSUSA de janvier 2024. Une variation est en cours au niveau européen pour répondre à cette problématique. Enfin, 3 cas français, graves inattendus de fractures chez des enfants dont 1 associé à une ostéopénie ont été rapportés.

### Conclusions du rapporteur

Compte tenu de sa nature amphétaminique et de son historique de pharmacovigilance, il est prévisible que la fenfluramine expose aux mêmes types d'effets indésirables, en particulier la perte de poids, les affections psychiatriques, les HTAP et les valvulopathies, ainsi qu'à un risque de mésusage en particulier dans d'autres types d'épilepsie ou comme anorexigène. Qu'ils soient avérés ou potentiels, ces risques sont identifiés dans le PGR. Leur gravité nécessite la poursuite de l'enquête nationale. Par ailleurs, l'identification d'un nouveau signal vis-à-vis des fractures et atteintes osseuses (de force faible et de risque modéré), la persistance d'erreurs médicamenteuses et l'augmentation de l'exposition en France constituent également des arguments en faveur de la poursuite de cette enquête nationale.

### Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

- Les recommandations du dernier PSUSA quant à l'ajout des effets indésirables "HTAP", "irritabilité", "comportement anormal" et "agressivité" dans le RCP et la notice du produit ;
- La demande de variation en cours concernant l'ajout d'un tableau d'équivalence entre le poids du patient et le volume de produit à administrer en mL dans les rubriques appropriées du RCP et de la notice, ainsi que sur le conditionnement extérieur du produit ;
- Le fait que tous les cas nationaux analysés proviennent de la base de pharmacovigilance du laboratoire. Il est possible que les prescripteurs qui doivent remplir le registre (sous la responsabilité du laboratoire) ne doublent pas l'étape de déclaration d'effet indésirable aux CRPV. Le circuit de déclaration auprès des CRPV est pourtant clairement mentionné dans les documents de formation destinés aux professionnels de santé. L'ANSM a adressé un courriel au laboratoire le 04/11/2024 afin de lui demander, notamment, d'effectuer un rappel des modalités de déclaration des effets indésirables aux prescripteurs ;
- Les cas d'erreurs médicamenteuses. La prescription de FINTEPLA est réalisée en mg et le RCP mentionne une posologie en mg/kg/jour, avec une équivalence de volume uniquement pour les doses maximales recommandées. La notice renvoie quant à elle à la nécessité de communiquer aux patients, parents ou aidants, le volume à administrer, par les professionnels de santé. Dans ce dernier rapport d'enquête, un cas d'erreur médicamenteuse potentielle a été identifié en national (risque rapporté par un patient lié à la méthode de dosage avec la pipette). Dans le PSUR, les cas rapportent des difficultés pour les parents ou aidants concernant la dose à administrer conduisant à des sur- ou sous-dosage, sans mention d'une cause spécifique et majoritairement sans effet indésirable clairement relié à l'erreur ;
- La réalisation d'échographie conditionnant la prescription initiale. Il est rappelé que les praticiens habilités à prescrire FINTEPLA (après validation des prérequis de formation définis

dans le programme d'accès contrôlé (PAC)) doivent prescrire une échographie en amont de la prescription de FINTEPLA, puis suivre le patient dans le registre national ECHO et renseigner la réalisation de l'échographie dans ce registre. Un courriel a été envoyé par l'ANSM au laboratoire le 04/11/2024 afin de demander un bilan des données patients du registre ECHO depuis sa mise en place ;

- Les cas de mésusage pouvant être en lien avec une incitation sur les réseaux sociaux pour perte de poids. Il a été précisé qu'il n'y avait, à ce jour, pas de mésusage de ce type identifié en France ou au niveau européen via les PSUR. Le PAC mis en place pour ce produit permet de réduire ce risque. Une étude est par ailleurs en cours au niveau européen pour évaluer l'efficacité des mesures de réduction du risque mises en place à l'aide d'un questionnaire auprès des prescripteurs. Les premiers résultats de ce questionnaire montrent la connaissance des prescripteurs quant aux mésusages liés à cette spécialité ;
- Les données enregistrées dans le cadre du PAC européen et du registre national ECHO. Un membre a demandé s'il était possible d'ajouter un recueil de données supplémentaire (données en lien avec des paramètres de croissance) dans le registre national ECHO. Il a été rappelé que le PAC sert à cadrer la prescription du produit, décidé au niveau européen. Le registre ECHO est en revanche une spécificité nationale mis en place par le laboratoire à la demande de la France, avec obligation pour le prescripteur de compléter les données relatives aux échographies cardiaques réalisées pour chaque patient traité par FINTEPLA. Il existe un autre registre, au niveau européen, dont le renseignement est soumis à l'accord du patient, qui collecte d'autres informations sur la sécurité à long terme (notamment les éventuels retards de croissance) ;
- Les cas de fracture et atteintes osseuses. Un membre demande s'il est possible de rapprocher ces cas des paramètres de croissance. Lors des études précliniques, l'absorption du calcium et du phosphore était dépendante de la dose chez le rat. Il s'agirait d'un mécanisme par diminution de l'absorption de calcium et de phosphore qui induirait une diminution de la densité minérale osseuse. La régulation de la croissance et la résorption osseuse se fait par l'hypothalamus. La relation étroite entre l'activité du système nerveux central et la croissance ainsi que la résorption osseuse ou la modification de l'expression de cytokines impliquées dans le remodelage osseux sont d'autres hypothèses qui ont été discutées. Dans les données de pharmacovigilance, il n'y a rien de concluant y compris sur Vigilyze (outil de détection des signaux dans VigiBase). Concernant les 3 cas français, il n'y avait pas de mention de chute et/ou de convulsion ni de carence contrairement aux cas rapportés en dehors de la France dans lesquels cela pouvait être mentionné. Une revue des cas de retards de croissance et l'évaluation du besoin de suivre certains paramètres de croissance seront évaluées au niveau européen dans le prochain PSUSA attendu pour mi-novembre.

## Conclusions

Les membres du CSP sont en faveur de la poursuite de l'enquête nationale de pharmacovigilance relative au FINTEPLA et à une nouvelle sensibilisation sur le circuit de déclaration des cas d'effets indésirables auprès du réseau des CRPV.

## Références documentaires

Rapport du CRPV de Lyon

## Point divers

Les membres du CSP ont été informés du nouveau point de situation sur le 5-FU prévu pour publication sur le site internet de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/actualites/point-de-situation-sur-les-traitements-par-fluoropyrimidines-et-la-recherche-obligatoire-dun-deficit-en-dpd>

Ce point informe notamment de la publication du dernier rapport d'enquête de PV du CRPV de Cochin et sur la diffusion d'une DHPC aux prescripteurs du 5-FU, les informant que chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère, les taux sanguins d'uracile utilisés pour le test de dépistage par phénotypage d'un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) doivent être interprétés avec prudence.