

# Compte-rendu

Direction : SURVEILLANCE

Pôle : Gestion du signal

Personne en charge : Evelyne PIERRON – Agnès LAFORET-BRUNEAUX

## COMITE SCIENTIFIQUE PERMANENT Pharmaco-Surveillance et Bon Usage Formation restreinte SIGNAL

Ordre du jour de la séance du 11/03/2025

N°	Points prévus à l'ordre du jour	Pour avis, audition, information, adoption ou discussion
1.	<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 21 janvier 2025	pour adoption
2.	<b>Dossiers thématiques</b>	
2.1	Revue de cas marquants et erreurs médicamenteuses marquantes	pour discussion
2.2	Questions diverses	pour information

## Participants

Nom des participants	Statut ( <i>modérateur, membre, évaluateur, ...</i> )	Présent sur site	Présent visio	Absent/excusé
BAGHERI Haleh	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
CHOUCHANA Laurent	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DISSON-DAUTRICHE Anne	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUBOURDIEU Jean-Louis	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FAILLIE Jean-Luc	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GAUTIER Sophie	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LACON François	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAMBERT Aude	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MAHE Julien	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GUILLEMANT-MASSY Nathalie	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MOREL Aurore	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
POLARD-RIOU Elisabeth	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ROUBY Franck	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SALVO Francesco	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
TEINTURIER Nathalie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VALNET-RABIER Marie-Blanche	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
VEYRAC Gwenaëlle	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>				
FAIDI Souad	Chargée de mission SURV	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAFORÉST-BRUNEAUX Agnès	Directrice adjointe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
POROKHOV Béatrice	Conseillère auprès de la direction SURV	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle gestion du signal</b>				
BACHA Sabrina	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BIDAULT Irène	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MOLONEY Linda	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut ( <i>modérateur, membre, évaluateur, ...</i> )	Présent sur site	Présent visio	Absent/excuse
PIERRON Evelyne	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RAINGEARD Tiphaine	Interne en pharmacie	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle sécurisation				
PERRIOT Sylvain	Référent pharmacovigilance sécurisation	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 2				
Pôle 1 Neurologie, psychiatrie				
GARRET Martin	Chef de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TADDEI Cécile	Évaluatrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle 2 Antalgie, anesthésie, médicaments des addictions, rhumatologie				
BROTONS Claire	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GIROD Laurence	Évaluatrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Introduction

### 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 la situation de conflits d'intérêts suivante :

#### Liens identifiés

Dossier	Nom Prénom	Type de lien (cf. diagramme d'aide à l'analyse)	Niveau de lien	Période	Si lien niveau 2
N°11770	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 : laboratoire PFIZER	Type 2	En cours	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

## Dossiers

### OLANZAPINE (olanzapine)

#### Cardiomyopathie dilatée

Numéro/type	11777 / SRM
Laboratoire(s)	ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS - LILLE
Direction produit concernée	DMM 2-POLE 1-SYNAPS
Expert(s)	Mme Gwenaëlle VEYRAC M. Julien MAHE

## Conclusions du CSP

Découverte d'une cardiomyopathie dilatée chez un patient dans la quarantaine traité depuis 16 ans par olanzapine 10 mg/j et DEPAKOTE (divalproate) 500 mg/j dans un contexte de trouble bipolaire. Ce patient présente des facteurs de risque cardiovasculaires (tabagisme notamment) et des antécédents cardiovasculaires.

Le RCP de l'olanzapine ne mentionne pas la survenue possible de cardiomyopathie dilatée, contrairement à ceux de la clozapine et de la quétiapine, structurellement très proches.

Proposition de modification du niveau de risque de SRM en SRI malgré des facteurs confondants (prise associée de DEPAKOTE et délai long de survenue). Discussion sur ce risque au regard de ce qui avait été discuté lors d'un précédent CSP en mai 2024 pour des cas survenus sous quétiapine, quant à l'intérêt de proposer une étude pharmacoépidémiologique pour mieux caractériser ce risque. Pour la quétiapine, il est prévu tout d'abord de faire un commentaire en amont du prochain PSUSA, en 2026. Pour l'olanzapine, une procédure de signal avait été précédemment lancée puis close en 2021 sans propositions de modifications du RCP. Il n'y a pas eu de nouvelles informations discutées depuis cette date. A noter une publication parue en 2024 qui pourrait être intéressante à discuter dans le cadre du prochain PSUSA pour mesurer si celle-ci pourrait apporter un nouvel éclairage sur le risque de cardiomyopathie déjà évalué précédemment.

Proposition :

Majoration du niveau de risque de SRM en SRI.

Commentaire dans le cadre de l'évaluation du prochain PSUSA à la fin du 3<sup>ème</sup> trimestre 2025.

L'avis est adopté à l'unanimité.

## XELJANZ 5 mg, comprimé pelliculé (citrate de tofacitinib)

### Carcinome épidermoïde anal HPV induit

Numéro/type	11770/SRI
Laboratoire(s)	PFIZER
Direction produit concernée	DMM 2-POLE 2-DOLOR
Expert(s)	Mme Sophie GAUTIER Mme Aurore MOREL

### Conclusions du CSP

Apparition d'un carcinome anal dans un contexte de condylomatose floride ano-périnéale, près d'un an après l'introduction de tofacitinib (et 6 mois après la 6ème et dernière perfusion d'ENDOXAN) chez une femme de la quarantaine suivie pour un lupus érythémateux systémique, traitée antérieurement par corticoïdes. Cette patiente avait un statut HPV positif connu depuis 2017.

Le prescripteur a initié le traitement par tofacitinib en février 2021 chez cette patiente présentant un test HPV positif réalisé le même mois.

Or le RCP informe :

- en rubrique « *contre-indications* », une contre-indication avec des infections graves ou des infections opportunistes (voir rubrique « *mises en garde spéciales et précautions d'emploi* ») ;
- en rubrique « *mises en garde spéciales et précautions d'emploi* », que le traitement avec tofacitinib ne doit pas être initié chez des patients présentant des infections évolutives y compris des infections localisées, et que le tofacitinib peut altérer les défenses immunitaires du patient contre les tumeurs malignes.

Le plan de gestion des risques (PGR) mentionne les infections en risques importants identifiés et les cancers en risques potentiels importants. Les risques d'infections et de cancers sont actuellement suivis dans des études post AMM inscrites dans le PGR .

Discussion sur le besoin de préciser le risque spécifique en lien avec le virus HPV dans l'information disponible dans le RCP qui contient déjà des mises en garde sur le risque d'infections graves y compris virales, et avec une recommandation de ne pas initier tofacitinib chez les patients présentant des infections évolutives, y compris des infections localisées. Le risque de réactivation virale du virus de l'herpès est précisé. De plus, le risque de survenue de tumeurs malignes est clairement présenté.

Il existe des contre-indications pour les situations infectieuses suivantes : "Tuberculose (TB) active, infections graves telles qu'une septicémie ou des infections opportunistes". Il a été considéré que l'information était complète dans le RCP mais il a aussi été évoqué le besoin d'attirer l'attention des prescripteurs sur l'intérêt de connaître le statut HPV avant traitement.

Proposition :

Examen du prochain PSUSA, attendu début du second trimestre 2025, concernant la problématique soulevée par le cas marquant et prise en compte de ce cas dans le cadre du prochain rapport d'enquête de pharmacovigilance concernant le tofacitinib.

L'avis est adopté à l'unanimité.

## Questions diverses

### **Retour d'information sur le suivi du dossier relatif aux cas de suspicion d'inefficacité déclarés avec l'héparine sodique.**

Nous recevons de façon récurrente et depuis plus de 10 ans des cas de suspicion d'inefficacité de lots d'héparine sodique utilisée le plus souvent dans un contexte de CEC. Jusqu'à présent, toutes les analyses, qui ont pu être réalisées, du lot concerné ou d'un échantillon du produit utilisé n'ont pas permis d'identifier de défaut qualité. Il s'agit probablement d'une origine plurifactorielle. Afin de mieux documenter les différentes étapes du processus aboutissant aux suspicions d'inefficacité dans les cas déclarés, une fiche d'aide au recueil des informations particulièrement pertinentes pour leur expertise avait déjà été mise à disposition des CRPV et est actuellement en cours de mise à jour en collaboration notamment avec le conseiller médical de la direction médicale concernée et un expert CRPV. Elle sera soumise ensuite au réseau des CRPV. Ce dossier a aussi été présenté plusieurs fois aux membres du CSP « Thérapie et risque cardiovasculaire » et a été travaillé avec les équipes de matériovigilance de l'ANSM. Une actualisation des RCP a été réalisée en 2023-2024 décrivant notamment la possibilité de rencontrer des situations de résistance à l'héparine chez certains patients.

Il a été suggéré par le CRPV de Nancy que le groupe de travail qui élabore des recommandations de codage des cas dans la BNPV travaille sur des propositions d'homogénéisation de codage de ces situations pour mieux les identifier lors de requêtes.

## 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	Consile 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
FDA	Food and Drug Administration
GIS EPI-PHARE	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
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