

Date document : 05/11/2020
Direction de la Surveillance
Personne responsable de l'instance : M. BENKEBIL

COMITE SCIENTIFIQUE PERMANENT

Surveillance et Pharmacovigilance Formation restreinte SIGNAL

Séance du Mardi 13 octobre 2020 de 10h à 13h

Points prévus à l'ordre du jour		Pour information/avis/adoption
1.	Introduction	
1.1	Point sur les déclarations publiques d'intérêt et les situations de conflit d'intérêt	pour information
1.2	Adoption du compte-rendu de la séance du 22 septembre 2020	pour adoption
2.	Dossiers thématiques	
2.1	Revue des cas marquants et des erreurs médicamenteuses marquantes	pour discussion

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Membres			
BAGHERI Haleh	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BEYENS Marie-Noëlle	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BOUQUET Sylvain	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
CHENAF Chouki	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHOUCHANA Laurent	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DEFAULT Anne	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DISSON-DAUTRICHE Anne	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUBOURDIEU Jean-Louis	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FAILLIE Jean-Luc	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GAUTIER Sophie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GUILLEMANT-MASSY Nathalie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEPELLEY Marion	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
PARIENTE Antoine	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
POLARD-RIOU Elisabeth	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ROBERT Nathalie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ALT-TEBACHER Martine	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
TEINTURIER Nathalie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VALNET- RABIER Marie-Blanche	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
BENKEBIL Mehdi	Directeur adjoint	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle Gestion du signal			
BIDAULT Irène	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BIENVENU Jean-Baptiste	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIERRON Evelyne	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle Sécurisation			
ABANE Mouna	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ALLUE Delphine	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MIZES Albane	Évaluatrice stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PAGE Annabelle	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TONNAY Véronique	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, TRANSPLANTATION, NEPHROLOGIE, DES PRODUITS DE THERAPIE CELLULAIRE, TISSUS ET PRODUITS SANGUINS LABILES (DP1)			
Pôle des produits en oncologie solide			
PATRAS-DE-CAMPAIGNO Emilie	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VIDIL Faustine	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Pôle hémovigilance, produits sanguins, thérapies cellulaire, transplantation et radio-pharmaceutiques			
FRANCO Sara	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, RHUMATOLOGIE, STOMATOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, UROLOGIE, GYNECOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, ALLERGOLOGIE (DP2)			
Pôle cardiovasculaire, thrombose, métabolisme, rhumatologie, stomatologie			
BENSAAD Badis-Lakhdar	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CLEMENTZ Alice	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VILLANOVA Solène	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie			
DEGUINES Catherine	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DE-KERVASDOUE Camille	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LOUKIL Mariem	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION DES VACCINS, DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROENTEROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, DE THERAPIE GENIQUE ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES (DP4)			
Pôle hépato-gastro-entérologie, dermatologie, maladies métaboliques rares, solutés de perfusion, nutrition parentérale et antidotes			
CROMMELYNCK Samuel	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle vaccins, antibiotiques et anti-parasitaires			
CHOQUET Cécile	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<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 les situations de conflit d'intérêts listés dans le tableau ci-dessous et invite les membres 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
6942 7061	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 ROCHE	Type 2	En cours	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
7036 7062	TEINTURIER Nathalie	Proche parent ayant des activités au sein du laboratoire Novartis	Type 2	En cours	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

1.2. Adoption du compte-rendu de la séance du 22 septembre 2020

Pas de commentaires ni corrections proposées. Le compte-rendu est adopté à l'unanimité.

Dossiers

2.1 Revue des cas marquants et des erreurs médicamenteuses marquantes

VOTRIENT (pazopanib (chlorhydrate de))

Encéphalopathie avec hyperammoniémie

Numéro CM	7062
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DP1-ONCO
CRPV ou experts en charge	Mme Martine ALT-TEBACHER M. Chouki CHENAF

Avis du CSP

Proposition de majoration du niveau de risque de SRM en SRI, du fait du rationnel pharmacologique et des données de la littérature (11 cas rapportés dont 3 avec réintroduction positive). Une revue de données dans le cadre d'un commentaire dans le prochain PSUR permettrait d'étayer le risque.

Proposition soumise au vote :

- Majoration du niveau de risque en SRI.

Votes	
Nombre de votants	8
Avis favorables	8
Avis défavorables	0
Abstention	0

Explication des votes	
La proposition soumise au vote	Cf. avis du CSP
Avis minoritaires	/

Conclusion
Proposition adoptée à l'unanimité

Explication des votes
/

OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (nivolumab ((MAMMIFERE/HAMSTER/CELLULES CHO)))

Epilepsie

Numéro CM	7033
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DP1-ONCO
CRPV ou experts en charge	Mme Martine ALT-TEBACHER M. Chouki CHENAF

Avis du CSP

Majoration du niveau de risque de SRM en SRI, du fait des éléments suivants :

- d'une chronologie évocatrice avec une apparition rapide et une réintroduction positive (2 cas rapportés);
- du mécanisme physiopathologique décrit dans la bibliographie;
- de cas similaires dans Vigilyze.

Proposition soumise au vote :

- Majoration du niveau de risque en SRI.

Votes	
Nombre de votants	9
Avis favorables	9
Avis défavorables	0
Abstention	0

Explication des votes	
La proposition soumise au vote	Cf. avis du CSP
Avis minoritaires	/

Conclusion	
Proposition adoptée à l'unanimité	

Explication des votes	
/	

IMFINZI (durvalumab ((MAMMIFERE/HAMSTER/CELLULES CHO)))

Réactivation hépatite B –hépatite fulminante

Numéro CM	6998
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP1-ONCO
CRPV ou experts en charge	M. Laurent CHOUCHANA Mme Anne DEFAULT

Avis du CSP

Proposition de faire un commentaire au rapporteur sur les réactivations virales dans le cadre du prochain PSUR, en fonction des résultats de certains essais cliniques en cours et dont les résultats sont en attente.

Proposition soumise au vote :

- Revue de données dans le cadre du prochain PSUR

Votes	
Nombre de votants	9
Avis favorables	9
Avis défavorables	0
Abstention	0

Explication des votes	
La proposition soumise au vote	Cf. avis du CSP
Avis minoritaires	/

Conclusion
Proposition adoptée à l'unanimité

Explication des votes
/

PROGRAF 5 mg/1 ml, solution à diluer pour perfusion,PROGRAF (tacrolimus monohydraté,tacrolimus monohydraté)

EMM/ Erreur de prescription /erreur de posologie/passage voie orale vers IV

Numéro CM	7051
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DP1-STARC
CRPV ou experts en charge	Mme Elisabeth POLARD Mme Nathalie MASSY

Avis du CSP

Proposition de majoration du niveau de risque de SRM en SRI du fait du risque majeur de surdosage ou de sous-dosage car il n'existe pas de système de conversion de la posologie de la forme orale à la forme IV.

Nécessité de renforcer l'information du produit concernant le switch d'une forme orale vers une forme IV.

Proposition soumise au vote :

- Majoration du niveau de risque en SRI.

Votes	
Nombre de votants	9
Avis favorables	9
Avis défavorables	0
Abstention	0

Explication des votes	
La proposition soumise au vote	Cf. avis du CSP
Avis minoritaires	/

Conclusion
Proposition adoptée à l'unanimité

Explication des votes
/

REMICADE 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (infiximab ((MAMMIFERE/SOURIS/Sp2/O))

Liposarcome bien différencié

Numéro CM	6887
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DP2-CARDIO
CRPV ou experts en charge	Mme Elisabeth POLARD Mme Nathalie MASSY

Avis du CSP

Discussion sur le rôle possible du statut HIV.
Le risque de cancer secondaire est suivi de manière globale.
Proposition de majoration du niveau de risque de SRM en SRI compte-tenu de la gravité de l'effet indésirable.

Proposition soumise au vote :

- Majoration du niveau de risque en SRI.

Votes	
Nombre de votants	9
Avis favorables	9
Avis défavorables	0
Abstention	0

Explication des votes	
La proposition soumise au vote	Cf. avis du CSP
Avis minoritaires	/

Conclusion
Proposition adoptée à l'unanimité

Explication des votes
/

ACLASTA 5 mg, solution pour perfusion (acide zolédronique monohydraté)

Syndrome de Guillain-Barré

Numéro CM	7036
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP2-CARDIO
CRPV ou experts en charge	M. Jean-Luc FAILLIE Mme Haleh BAGHERI

Avis du CSP

Evaluation européenne récente dans le cadre d'une LEG sur les réactions immunitaires (et aussi sur les effets post-dose). Néanmoins, les réactions immunitaires et post-dose sont différentes du syndrome de Guillain-Barré Il n'a pas été conclu sur l'existence d'un signal pour le syndrome de Guillain-Barré.

Transmission au binôme d'experts du rapport européen (LEG) pour en faire une relecture et le cas échéant, une nouvelle présentation du cas au prochain CSP.

Proposition soumise au vote :

- Aucune

Votes	
Nombre de votants	NA
Avis favorables	NA
Avis défavorables	0
Abstention	0

Explication des votes	
La proposition soumise au vote	Cf. avis du CSP
Avis minoritaires	/

Conclusion
NA

Explication des votes
/

BACLOFENE ZENTIVA 10 mg, comprimé sécable (baclofène)

Cytolyse hépatique

Numéro CM	7049
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DP3-SYNAPS
CRPV ou experts en charge	Mme Anne DAUTRICHE Mme Marie-Blanche VALNET RABIER

Avis du CSP

Discussion clinique sur la chronologie de ce cas qui n'exclut pas le rôle du baclofène dans la survenue de la cytolysé hépatique à l'augmentation de posologie.

Prendre en compte les éventuelles données sur les effets hépatiques du baclofène rapportées dans les précédentes enquêtes nationales de pharmacovigilance, selon les indications neurologiques (spasticité) ou dans la réduction de la consommation d'alcool.

Une attention sera portée sur ce risque dans le prochain PSUR.

Proposition soumise au vote :

- Maintien du niveau de risque en SRM.

Votes

Nombre de votants	9
Avis favorables	9
Avis défavorables	0
Abstention	0

Explication des votes

La proposition soumise au vote	Cf. Avis du CSP
Avis minoritaires	/

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité

Explication des votes

/

OCREVUS 300 mg, solution à diluer pour perfusion (ocrélizumab ((MAMMIFERE/HAMSTER/CELLULES CHO)))

Appendicite perforée ; abcès appendiculaire ; douleur dans la fosse iliaque ; iléite

Numéro CM	7061
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DP3-SYNAPS
CRPV ou experts en charge	Mme Sophie GAUTIER M. Antoine PARIENTE

Avis du CSP

Majoration du niveau de risque en SRI du fait de la gravité potentielle, de publications (2 cas en particulier) et du rationnel pharmacologique.

Compléter le commentaire prévu dans le prochain PSUR sur le risque inflammatoire intestinal (colite et appendicite), suite au rapport de l'enquête de pharmacovigilance présenté en juillet 2020.

Proposition soumise au vote :

- Majoration du niveau de risque en SRI.

Votes	
Nombre de votants	8
Avis favorables	8
Avis défavorables	0
Abstention	0

Explication des votes	
La proposition soumise au vote	Cf. avis du CSP
Avis minoritaires	/

Conclusion	
Proposition adoptée à l'unanimité	

Explication des votes	
/	

STELARA 45 mg, solution injectable (ustékinumab ((MAMMIFERE/SOURIS/SP2/O)))

Vitiligo

Numéro CM	7066
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	DP4-DERMATO/GASTRO
CRPV ou experts en charge	Mme Anne DAUTRICHE Mme Marie-Blanche VALNET RABIER

Avis du CSP

Proposition de majoration du niveau de risque de SRF en SRM compte-tenu de la récurrence (récurrence de l'effet survenu antérieurement après traitement par un autre inhibiteur d'interleukine), du préjudice esthétique et de la force du signal (cas dans les bases de données et données de la littérature).

Revue des données dans le cadre du prochain PSUR (prévu pour mai 2021).

Proposition soumise au vote :

- Majoration du niveau de risque en SRM.

Votes

Nombre de votants	9
Avis favorables	9
Avis défavorables	0
Abstention	0

Explication des votes

La proposition soumise au vote	Cf. avis du CSP
Avis minoritaires	/

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité

Explication des votes

/

BACTRIM FORTE, comprimé (triméthoprimé/sulfaméthoxazole)

Syndrome de détresse respiratoire de l'adulte

Numéro CM	6942
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP4-VACCINS/AB/AF
CRPV ou experts en charge	M. Laurent CHOUCHANA Mme Anne DEFAULT

Avis du CSP

Au vu de la gravité du cas, de la réponse de l'expert pneumologue sollicité et du délai avant le prochain PSUR (prévu en 2027), il est proposé de remonter un signal au niveau européen sur le risque de syndrome de détresse respiratoire.

Proposition soumise au vote :

- Pas d'actions supplémentaires.

Votes	
Nombre de votants	8
Avis favorables	8
Avis défavorables	0
Abstention	0


Explication des votes	
La proposition soumise au vote Avis minoritaires	Cf. avis du CSP /

Conclusion
Proposition adoptée à l'unanimité

Explication des votes
/

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
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