

Direction : Surveillance  
Pôle : Gestion du signal  
Personne en charge : M. BENKEBIL

### COMITE SCIENTIFIQUE PERMANENT

#### Surveillance et Pharmacovigilance Formation restreinte SIGNAL Séance du Mardi 30 juin 2020 de 9h30 à 11h35

#### Ordre du jour

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 du compte-rendu de la séance du 19 mai 2020	pour adoption
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>	
2.1	Revue des cas marquants et des erreurs médicamenteuses marquantes	pour discussion

## Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
<b>Membres</b>			
BAGHERI Haleh	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BEYENS Marie-Noëlle	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>	<input 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ALT-TEBACHER Martine	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
TEINTURIER Nathalie	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
VALNET- RABIER Marie-Blanche	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>ANSM</b>			
<b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>			
<b>Pôle Gestion du signal</b>			
BENKEBIL Mehdi	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BIDAULT Irène	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BIENVENU Jean-Baptiste	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MOHAMED-SOULE Souraya	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle Sécurisation</b>			
ABANE Mouna	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ALLUE Delphine	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TONNAY Véronique	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, TRANSPLANTATION, NEPHROLOGIE, DES PRODUITS DE THERAPIE CELLULAIRE, TISSUS ET PRODUITS SANGUINS LABILES (DP1)</b>			
<b>Pôle hématologie et néphrologie</b>			
BENLAZAR Anissa	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle des produits en oncologie solide</b>			
BRETON Emilie	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VIDIL Faustine	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
<b>Pôle hémovigilance, produits sanguins, thérapies cellulaire, transplantation et radio-pharmaceutiques</b>			
DROUGARD Sixtine	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, RHUMATOLOGIE, STOMATOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, UROLOGIE, GYNECOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, ALLERGOLOGIE (DP2)</b>			
<b>Pôle cardiovasculaire, thrombose, métabolisme, rhumatologie, stomatologie</b>			
ARIBAUD Alice	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie</b>			
YOLDJIAN Isabelle	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANESTHESIE, ANTALGIE, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS, PSYCHOTROPES ET MEDICAMENTS DES ADDICTIONS (DP3)</b>			
<b>Pôle Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie</b>			
LEUNG Floriane	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 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
6725 MOZOBIL	Jean-Baptiste BIENVENU	Activité salariée ou libérale récente dans une entreprise ou société de conseil du secteur des produits de santé : laboratoire Sanofi	2	< 5 ans	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
6812 AVASTIN	Jean-Louis DUBOURDIEU	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	2	En cours	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
6815 MOVYMYA tériparatide	Irène BIDAULT	Proche parent ayant des activités au sein du laboratoire Lilly	2	En cours	Sortie <input checked="" type="checkbox"/> Absente <input type="checkbox"/> Présente <input type="checkbox"/>

### 1.2. Adoption du compte-rendu de la séance du 19 mai 2020

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

## Dossiers

### 2.1 Revue des cas marquants et des erreurs médicamenteuses marquantes

MOZOBIL 20 mg/ml, solution pour injection (plérixafor)

#### Choc anaphylactique (caractère inattendu par l'évolution d'emblée fatale)

Numéro CM	6725
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP1-HEMATO
CRPV ou experts en charge	Mme Marion LEPELLEY Mme Marie-Noëlle BEYENS

#### Avis du CSP

Reprogrammation de ce cas par manque d'information au CSP précédent quant aux modalités d'évolution des conditions de prescription et de délivrance : l'inscription en rétrocession a été accordée après avis du GTOH en 2010.  
Il s'agit du seul cas signalé.

Propositions soumises au vote :

Revue de données dans le prochain PSUR.

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

Explication des votes	
La proposition soumise au vote	
Avis minoritaires	/

Conclusion	
Proposition adoptée à l'unanimité.	

Explication des votes	

## AVASTIN 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (bévacizumab ((MAMMIFERE/HAMSTER/CELLULES CHO)))

### Ischémie rétinienne bilatérale

Numéro CM	6812
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DP1-ONCO
CRPV ou experts en charge	Mme Elisabeth POLARD Mme Nathalie MASSY

### Avis du CSP

---

Majoration du niveau de risque de SRM en SRI devant la gravité clinique (perte de vision potentielle), le nombre de cas rapportés et la plausibilité biologique.  
Revue de données précédente par le PRAC non concluante.

Propositions soumises au vote :

- Majoration du niveau de risque en SRI.
- Nouvelle revue de données dans le cadre du prochain PSUSA.

Votes	
Nombre de votants	7
Avis favorables	7
Avis défavorables	0
Abstention	0

Explication des votes	
La proposition soumise au vote	
Avis minoritaires	/

Conclusion	
Proposition adoptée à l'unanimité.	

Explication des votes	

**TAFINLAR 75 mg, gélule, MEKINIST 2 mg, comprimé pelliculé (mésilate de dabrafénib, diméthylsulfoxyde de tramétinib)**

**méningo-radiculonévrite subaiguë + Polyneuropathie sensitivo-motrice démyélinisante**

<b>Numéro CM</b>	<b>6831</b>
<b>Niveau de risque</b>	<b>SRI</b>
<b>Directions concernées</b>	<b>DP1-ONCO</b>
<b>CRPV ou experts en charge</b>	<b>Mme Martine ALT-TEBACHER M. Chouki CHENAF</b>

## **Avis du CSP**

---

Intérêt d'investiguer à la suite de ce nouveau cas marquant en reprenant la documentation des cas français, la bibliographie et les arguments de plausibilité pharmacologique.

Proposition soumise au vote :

- Réaliser une expertise des cas avec l'appui d'un CRPV en vue de préparer un commentaire dans le prochain PSUR.

<b>Votes</b>	
Nombre de votants	8
Avis favorables	8
Avis défavorables	0
Abstention	0

<b>Explication des votes</b>	
La proposition soumise au vote	
Avis minoritaires	/

<b>Conclusion</b>	
Proposition adoptée à l'unanimité.	

<b>Explication des votes</b>	
------------------------------	--

## ERBITUX (cétuximab ((MAMMIFERE/SOURIS/SP2/O)))

### Choc anaphylactique

Numéro CM	6766
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP1-ONCO
CRPV ou experts en charge	Mme Sophie GAUTIER M. Antoine PARIENTE

### Avis du CSP

---

La pertinence de réaliser un dosage systématique des anticorps IgE anti-cetuximab préalablement à l'administration de cetuximab, afin d'identifier les personnes à risque de développer des réactions anaphylactiques doit être investiguée.

Proposition soumise au vote :

- Réaliser une expertise en se rapprochant du CRPV ayant déjà travaillé sur le sujet

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

Explication des votes	
La proposition soumise au vote	
Avis minoritaires	/

Conclusion	
Proposition adoptée à l'unanimité.	

Explication des votes	



## EVISTA 60 mg, comprimé pelliculé (chlorhydrate de raloxifène)

### Hépatite cytolitique aiguë

Numéro CM	6791
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DP2-CARDIO
CRPV ou experts en charge	Mme Anne DAUTRICHE Mme Marie-Blanche VALNET RABIER

### Avis du CSP

Demande de majoration du niveau de risque en SRI en raison de la gravité de l'EI : hépatite cytolitique qui a persisté plusieurs mois.  
Besoin de renforcer l'information sur le risque hépatique.  
Le prochain PSUR est prévu pour 2024.

Proposition soumise au vote :

- Majoration du niveau de risque en SRI
- Revue de données sur les atteintes hépatiques en vue d'une modification de l'information du produit.

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

Explication des votes	
La proposition soumise au vote	
Avis minoritaires	/

Conclusion	
Proposition adoptée à l'unanimité.	

Explication des votes	

## MOVYMIA 20 microgrammes/80 microlitres, solution injectable (tériparatide ((BACTERIE/ESCHERICHIA COLI)))

### EMM/ostéoporose fracturaire

Numéro CM	6815
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP2-CARDIO
CRPV ou experts en charge	M. Jean-Luc FAILLIE Mme Haleh BAGHERI

### Avis du CSP

---

10 cas d' « erreurs médicamenteuses » depuis 2014 retrouvés après requête dans la BNPV.

Les cas avec Forsteo sont survenus lors de l'administration par une infirmière qui ne connaît pas le produit. Le produit est administré en une seule fois. La mention "multidose" n'est pas très visible.

Propositions soumises au vote :

- Identifier les causes des EM au niveau national (prescription ou administration)
- Effectuer une communication ciblée vers les infirmières
- Communication via les bulletins de vigilance des CRPV

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

Explication des votes	
La proposition soumise au vote	
Avis minoritaires	/

Conclusion	
Proposition adoptée à l'unanimité.	

Explication des votes	

## SINGULAIR (montélukast sodique)

### Trouble du sommeil, trouble du comportement, automutilation

Numéro CM	6839
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP2-ENDO
CRPV ou experts en charge	Mme Elisabeth POLARD Mme Nathalie MASSY

### Avis du CSP

Echanges avec l'HAS à partir de la dernière communication faite par l'ANSM en février 2020.  
Mesurer l'impact de la communication réalisée.

Revue de données de sécurité et d'utilisation.

Replacer le produit dans la stratégie thérapeutique.

Surveillance de l'utilisation dans la population pédiatrique âgée de 6 mois à 2 ans.

Propositions soumises au vote :

- Prendre contact avec la HAS afin de revoir l'utilisation du produit : proposer une actualisation de la stratégie thérapeutique dans cette population pédiatrique (6 mois à 2 ans)
- Surveiller l'utilisation du médicament dans la population pédiatrique <24 mois

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

Explication des votes	
La proposition soumise au vote	
Avis minoritaires	/

Conclusion	
Proposition adoptée à l'unanimité.	

Explication des votes	
-----------------------	--

## RISPERDAL (rispéridone)

### Invagination intestinale aigue

Numéro CM	6777
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DP3-SYNAPS
CRPV ou experts en charge	Mme Sophie GAUTIER M. Antoine PARIENTE

### Avis du CSP

---

Evaluation en cours des données pré-cliniques.  
Identification de nombreux cas dans Vigilyze codés sous le terme anglais "intussusception".  
Intérêt d'informer des conséquences digestives parfois graves des effets anticholinergiques identifiés avec cette substance.

Proposition soumise au vote :

- Réaliser une expertise par un CRPV des cas d'invagination afin de confirmer ou non l'effet anticholinergique de la rispéridone qui pourrait expliquer leur survenue en vue d'en informer les prescripteurs par le biais de l'information du produit le cas échéant

#### Votes

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

#### Explication des votes

La proposition soumise au vote	
Avis minoritaires	/

#### 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

---