

Direction : surveillance
Pôle : Gestion du Signal
Personnes en charge : M.BENKEBIL

COMITE SCIENTIFIQUE PERMANENT

Surveillance et Pharmacovigilance Formation restreinte SIGNAL

Séance du Mardi 14 janvier 2020 de 10h00 à 14h20

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 03 décembre 2019	pour adoption
1.3	Questions diverses	pour information
2. Dossiers thématiques		
2.1	Revue des cas marquants et des erreurs médicamenteuses marquantes	pour discussion

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
CHOUCHANA Laurent	Membre	<input checked="" type="checkbox"/> toute la séance	<input type="checkbox"/>
DISSON-DAUTRICHE Anne	Membre	<input checked="" type="checkbox"/> toute la séance	<input type="checkbox"/>
DUBOURDIEU Jean-Louis	Membre	<input checked="" type="checkbox"/> toute la séance à l'exception des cas 6411 et 6416	<input type="checkbox"/>
FAILLIE Jean-Luc	Membre	<input checked="" type="checkbox"/> toute la séance	<input type="checkbox"/>
GAUTIER Sophie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/> toute la séance	<input type="checkbox"/>
LEPELLEY Marion	Membre	<input checked="" type="checkbox"/> toute la séance	<input type="checkbox"/>
POLARD-RIOU Elisabeth	Membre	<input checked="" type="checkbox"/> toute la séance	<input type="checkbox"/>
ALT-TEBACHER Martine	Membre	<input checked="" type="checkbox"/> toute la séance à l'exception du cas 6415	<input type="checkbox"/>
TEINTURIER Nathalie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/> toute la séance	<input type="checkbox"/>
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
MOUNIER Céline	Directrice	<input checked="" type="checkbox"/> toute la séance du matin	<input type="checkbox"/>
Pôle gestion du signal			
BENKEBIL Mehdi	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/> toute la séance	<input type="checkbox"/>
BIDAULT Irène	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/> toute la séance	<input type="checkbox"/>
MOHAMED-SOULE Souraya	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/> toute la séance	<input type="checkbox"/>
Pôle sécurisation			
ABANE Mouna	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ABOU-TAAM Malak	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ALLUE Delphine	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cellule grossesse			
VITTAZ Emilie	Evaluatrice	<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 hématologie et néphrologie			
ANDREOLI Laura	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle des produits en oncologie solide			
PATRAS-DE-CAMPAIGNO Emilie	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			
ARIBAUD Alice	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GOEBEL Françoise	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VILLANOVA Solène	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie			
VAILLANT Tiphaine	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANESTHESIE, ANTALGIE, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS, PSYCHOTROPES ET MEDICAMENTS DES ADDICTIONS (DP3)			
Pôle antalgie, anti-inflammatoires non stéroïdiens, ophtalmologie			

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
et médicaments de l'addiction au tabac			
DOYEN Emmanuel	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GUEHO Sylvain	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie			
DEGUINES Catherine	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LOUKIL Mariem	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SAGOT Lucie	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 virologie et thérapie génique			
CHOULIKA Sophie	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Déroulement de la séance

1. Gestion des liens 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 suivantes concernant les dossiers suivants :

Lien(s) identifié(s)					
Dossier	Nom Prénom	Type de lien	Niveau de lien	Période	Si lien niveau 2
6411	Jean-Louis Dubourdieu	<i>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)</i>	2	En cours	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
6416	Jean-Louis Dubourdieu	<i>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)</i>	2	En cours	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

2. Adoption du compte-rendu de la séance du 3 décembre 2019.

Adoption à l'unanimité avec la prise en compte des commentaires et modification suivantes :

CM 6372 : Une correction est apportée concernant les propositions d'action de communication : le guide cité a été rédigé par le CNOP.

CM 6384 : A partir du commentaire transmis par Haleh Bagheri sur la définition de l'ASMR telle que proposée dans la dernière version du CR, il a été remarqué que celle-ci ne correspond pas précisément à la définition de l'HAS. Il n'est pas utile de redéfinir ce terme pour ce compte-rendu.

3. Questions diverses

Point d'étape sur le finastéride 1mg (PROPECIA®).

Ce médicament est indiqué chez les hommes âgés de 18 à 41 ans pour des stades peu évolués de l'alopecie_androgénétique.

Le rapport bénéfice/risque est revu tous les ans par le PRAC. Les rapports périodiques ont une périodicité annuelle. Une communication a été faite en décembre 2019 à destination du patient au moyen d'une fiche d'information à délivrer par le pharmacien.

Plusieurs actions sont en cours à la suite des différents cas marquants précédemment transmis :

- Un cas marquant de méningiome : en attente des résultats de la procédure d'arbitrage sur le risque de méningiome sous cyprotérone, en particulier sur l'avis quant à la nature progestative de ce type de tumeur. Une extrapolation sur d'autres substances comme le finastéride pourra alors être discutée.
- Un cas marquant de cancer du testicule : un appel à candidature pour expertise va être sollicité sur ce dossier.
- Un signal européen est en cours d'évaluation sur le risque de diabète de type II avec un premier rapport d'évaluation attendu le 18 février 2020.

Les membres du CSP se sont interrogés sur la nécessité de mettre en place une enquête de pharmacovigilance dans le contexte actuel de médiatisation et d'échanges avec les associations de patients.

Une surveillance accrue est assurée sur les nouveaux cas marquants, la revue des données de la BNPV et sur tout nouveau signal identifié *via* la détection statistique du signal effectuée tous les 3 mois.

De façon générale, l'ANSM et les membres du CSP s'accordent à un partager les informations de façon régulière au sujet des échanges existants entre les différentes parties prenantes (ANSM, CRPV, ARS, associations de patients) est souhaitable pour les sujets médiatisés.

4. Revue des cas marquants et des erreurs médicamenteuses marquantes

MABTHERA solution à diluer pour perfusion (rituximab ((MAMMIFERE/HAMSTER/CELLULES CHO)))

Abcès dentaire, chute de dent

Numéro CM	6411
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	DP1-HEMATO
CRPV ou experts en charge	Mme Sophie GAUTIER (LILLE) M. Antoine PARIENTE (BORDEAUX)
Traitement des DPI	Oui

Avis du CSP

L'utilisation pour la SEP est un usage hors AMM.

Il existe un risque infectieux avec ce médicament pouvant être à l'origine d'une ostéonécrose ou d'une perte de dents.

Pas d'information actuellement sur ce risque dans le RCP ni de précautions d'emploi.
Evaluation des données existantes (sollicitation expertise CRPV).

Revue de données avec sollicitation d'une expertise par un CRPV.
L'avis est adopté à l'unanimité.

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

PACLITAXEL,CARBOPLATINE (paclitaxel,carboplatine)

Baisse de l'acuité visuelle /œdème papillaire /hémorragie rétinienne

Numéro CM	6428
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	DP1-ONCO
CRPV ou experts en charge	Mme Anne DAUTRICHE (DIJON) Mme Marie-Blanche VALNET RABIER (BESANCON)
Traitement des DPI	Oui

Avis du CSP

Niveau de risque : gravité potentielle et perte de chance pour le patient du fait de l'arrêt de son traitement.

Il existe déjà une information sur les troubles visuels et l'existence de cas rares de perte de la vision dans la plupart des RCP des spécialités à base de carboplatine.

Les membres du CSP proposent la majoration du niveau de risque en niveau moyen et la revue de données dans le cadre du prochain PSUR.

L'avis est adopté à l'unanimité.

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

ACTILYSE (altéplase ((MAMMIFERE/HAMSTER/CELLULES CHO)))

Angioedème

Numéro CM	6469
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP2-CARDIO
CRPV ou experts en charge	Mme Marion LEPELLEY (GRENOBLE) Mme Marie-Noëlle BEYENS (SAINT-ETIENNE)
Traitement des DPI	Oui

Avis du CSP

Echanges avec le pays rapporteur (médicament en reconnaissance mutuelle) pour envisager de revoir l'information sur le risque d'angioedème afin de bien distinguer et mettre en avant l'existence et les particularités de l'angioedème à bradykinine.

Courrier d'information en cours avec le CREAK (centre de référence des angioedèmes).

Les membres du CSP proposent une communication axée sur la prise en charge spécifique de l'angioedème bradykinique.

Modification de l'information médicale.

L'avis est adopté à l'unanimité.

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

HYDROCORTANCYL suspension injectable (acétate de prednisolone)

Paraplégie, dysurie

Numéro CM	6414
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP2-CARDIO
CRPV ou experts en charge	Mme Elisabeth POLARD (RENNES) Mme Nathalie MASSY (ROUEN)
Traitement des DPI	Oui

Avis du CSP

Le RCP de l'Hydrocortancyl® (acétate de prednisolone) a été modifié, en particulier les mises en garde et précautions d'emploi, lors de l'arrêt de commercialisation de l'Altim® (cortivazol) en 2017, qui était indiqué en injection épidurale pour les radiculalgies, en prévision des reports sur cette spécialité.

La cimentoplastie peut ne pas être considérée comme un antécédent de "rachis opéré" : création d'une néovascularisation lors d'une chirurgie du rachis mais pas lors d'une cimentoplastie.

Intérêt de revoir le périmètre des infiltrations avec ou sans radioguidage en lien avec les sociétés savantes de rhumatologie et de radiologie interventionnelle et l'HAS.

Solliciter le CRPV en charge de l'enquête précédente pour expertiser les nouveaux cas de complications neurologiques sous Hydrocortancyl, y compris les usages non conformes.

Les membres du CSP proposent les actions suivantes :

- Revoir les recommandations en lien avec la Société Française de Rhumatologie et la Société de Radiologie Interventionnelle pour cadrer les injections avec ou sans radioguidage.
- En parallèle, revue des données de la BNPV en particulier des nouveaux cas.
- Dans un second temps, en fonction des données et des échanges avec les sociétés savantes, revoir l'information concernant le risque d'atteinte neurologique.

L'avis est adopté à l'unanimité

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

EXACOR 130 mg, comprimé pelliculé sécable (cibenzoline (succinate de))

Hépatite sub-fulminante, greffe hépatique

Numéro CM	6444
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP2-CARDIO
CRPV ou experts en charge	Mme Martine ALT-TEBACHER (STRASBOURG) M. Chouki CHENAF (CLERMONT)
Traitement des DPI	Oui

Avis du CSP

L'arrêt de commercialisation du Cipralan® (cibenzoline) fait suite à une demande d'abrogation des laboratoires UPSA.

Cette substance n'est actuellement commercialisée qu'en France (spécialité Exacor® 150 mg, comprimé).

Pour ce cas, on ne peut éliminer le rôle de l'ésomeprazole associé.

Le risque d'atteinte hépatique déjà identifié avec la cibenzoline doit figurer aussi pour cette spécialité.

Les membres du CSP proposent l'action suivante : sollicitation du laboratoire pour une revue de données des cas d'atteinte hépatique et pour une modification de l'information médicale sur le risque hépatique.

L'avis est adopté à l'unanimité.

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

PARSABIV 5 mg, solution injectable (chlorhydrate d'ételcalcétide)

Mort subite

Numéro CM	6439
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP2-ENDO
CRPV ou experts en charge	M. Jean-Luc FAILLIE (MONTPELLIER) Mme Haleh BAGHERI (TOULOUSE)
Traitement des DPI	Oui

Avis du CSP

Ce cas marquant a été présenté à la formation restreinte "interactions médicamenteuses" du CSP "Sécurisation de l'utilisation des médicaments" le 13 janvier 2020. Une interaction médicamenteuse avec le lopéramide n'a pas été retenue pour ce cas : origine pluri-factorielle d'un trouble du rythme et/ou d'un trouble métabolique (kaliémie, calcémie) pouvant être à l'origine d'une mort subite.

Il est rappelé qu'un cas marquant relatif au risque d'insuffisance cardiaque a été transmis en 2019.

Pour le lopéramide, les effets cardiologiques sont décrits en surdosage.

Les membres du CSP proposent les actions suivantes :

- Revue de données : commentaires dans le prochain PSUSA dans le but de renforcer l'information produit.
- Proposition de renforcer l'information produit sur les facteurs allongeant le QT.

L'avis est adopté à l'unanimité

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

THYROZOL,NEO-MERCAZOL,IRENAT (thiamazole,carbimazole,PERCHLORATE DE SODIUM)

Erythème polymorphe

Numéro CM	6415
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP2-ENDO
CRPV ou experts en charge	Mme Marion LEPELLEY (GRENOBLE) Mme Marie-Noëlle BEYENS (SAINT-ETIENNE)
Traitement des DPI	Oui

Avis du CSP

Mise à jour du RCP en ligne d'Irenat® (perchlorate de sodium) sur le risque d'atteintes cutanées graves en cours.

Les membres du CSP proposent les actions suivantes :

- Revue de données des cas de toxidermies graves avec les antithyroïdiens de synthèse en utilisant la requête existante regroupant les "atteintes cutanées graves " à partir des termes codables dans la base de données (dit SMQ) avec sollicitation d'une expertise par un CRPV.

L'avis est adopté à l'unanimité.

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

ZOMIG 2,5 mg, comprimé pelliculé, RELPAX (zolmitriptan, bromhydrate d'élétriptan)

Dissection carotidienne

Numéro CM	6416
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP3-DOLORH
CRPV ou experts en charge	M. Laurent CHOUCHANA (PARIS COCHIN) Mme Anne DEFAULT (MARSEILLE)
Traitement des DPI	Oui

Avis du CSP

Revue des données disponibles *via* une enquête de pharmacovigilance afin de préparer un commentaires dans les prochains PSURs.

Discussion sur l'intérêt de comparer ce risque chez des patients migraineux traités par triptans *versus* patients traités par AINS.

Les membres du CSP proposent les actions suivantes :

- Ouverture d'une enquête de pharmacovigilance sur le risque cardio-vasculaire artériel des triptans avec prise en compte de l'usage non conforme. Par ailleurs, il faudra prévoir un rapport disponible avant 2021 (en prévision du prochain PSUR).
- Demande d'un avis sur la faisabilité d'une étude épidémiologique auprès d'EPI-PHARE.

L'avis est adopté à l'unanimité.

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

THERALENE, TERALITHE (tartrate d'alimémazine, carbonate de lithium)

EMM/Altération de l'état de conscience

Numéro CM	6301
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP3-SYNAPS
CRPV ou experts en charge	Mme Anne DAUTRICHE (DIJON) Mme Marie-Blanche VALNET RABIER (BESANCON)
Traitement des DPI	Oui

Avis du CSP

Niveau de risque : une seule erreur avérée mais sous notification probable ; gravité potentielle.
Pas d'action supplémentaire.

Maintien du niveau de risque en risque important.

Il a été proposé de vérifier si le logiciel d'aide à la prescription intégrait une mise en garde quant à une dose maximale et de transmettre ce cas en matériovigilance.

Les membres du CSP ne proposent pas d'actions ou mesures supplémentaires.

L'avis est adopté à l'unanimité.

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

CURACNE (isotrétinoïne)

Retard de développement et suspicion de trouble du spectre autistique chez un enfant exposé *in utero*

Numéro CM	6455
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	RGA
CRPV ou experts en charge	Mme Sophie GAUTIER (LILLE) M. Antoine PARIENTE (BORDEAUX)
Traitement des DPI	Oui

Avis du CSP

Les données publiées et le rationnel pharmacologique possible nécessitent de faire des investigations supplémentaires sur ce risque. A noter pour ce cas, l'absence de malformations associées.

La précédente communication faite sur le risque lors de l'exposition pendant la grossesse aux rétinoïdes et les multiples précautions d'emploi associées date de décembre 2018.

Besoin de rappeler aux patientes toutes les précautions d'emploi existantes y compris après l'arrêt du traitement : contraception efficace jusqu'à un mois après l'arrêt du traitement et dernier test de grossesse à faire un mois après l'arrêt du traitement.

Les membres du CSP proposent les actions suivantes :

- Communication ciblée vers les patientes.
- Investigations complémentaires des troubles neurodéveloppementaux.

L'avis est adopté à l'unanimité

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

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
BNPV :	Base nationale de pharmacovigilance
B/R :	Rapport bénéfice-risque d'un médicament (rapport efficacité <i>versus</i> sécurité du médicament)
CM :	Cas marquant
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
EMA :	European medicines agency
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