

Date document : 10/12/2020
Direction de la Surveillance
Personne responsable de l'instance : M. BENKEBIL

COMITE SCIENTIFIQUE PERMANENT

Surveillance et Pharmacovigilance

Formation restreinte SIGNAL

Séance du Mardi 3 novembre 2020 de 10h à 12h

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 13 octobre 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			
ALT-TEBACHER Martine	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GAUTIER Sophie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GUILLEMANT-MASSY Nathalie	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ROBERT Nathalie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TEINTURIER Nathalie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VALNET- RABIER Marie-Blanche	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
ANSM			
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
BENKEBIL Mehdi	Directeur adjoint	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FAIDI Souad	Chargée de mission	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle Gestion du signal			
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"/>
PIERRON Evelyne	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle Sécurisation			
ALLUE Delphine	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PAGE Annabelle	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TONNAY Véronique	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			
BRETON Emilie	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PATRAS-DE-CAMPAIGNO Emilie	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VIDIL Faustine	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 et médicaments de l'addiction au tabac			
DOYEN Emmanuel	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RICHARD Nathalie	Directrice adjointe	<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 virologie et thérapie génique			
CHOULIKA Sophie	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, précise qu'aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalé au regard des dossiers à l'ordre du jour.

x	Aucun lien n'a été identifié pour les membres et les experts
---	--

1.2. Adoption du compte-rendu de la séance du 13 octobre 2020.

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

Dossiers

2.1 Revue des cas marquants et des erreurs médicamenteuses marquantes

METHOTREXATE MYLAN 2,5 mg/ml, solution injectable, HOLOXAN (méthotrexate, ifosfamide)

Leuco-encéphalopathie, nécrose de la substance blanche

Numéro CM	7086
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP1-HEMATO
CRPV ou experts en charge	Mme Elisabeth POLARD Mme Nathalie MASSY

Avis du CSP

Plusieurs cas marquants remontés par un même CRPV de neurotoxicité atypique après utilisation de méthotrexate (MTX) injectable pour le traitement de cancers chez l'enfant.

Rappel de l'expertise antérieure par le groupe "interactions médicamenteuses" dans le cadre de l'évaluation du risque neurologique de l'association avec le MEOPA lors d'injection intrathécale de méthotrexate chez l'enfant.

Rappel de l'évaluation en cours de la toxicité neurologique du MEOPA dans le cadre des abus en particulier.

Point d'attention sur l'intérêt de la détection précoce clinique voire radiologique.

L'harmonisation de l'information sur l'association MTX avec le protoxyde d'azote a été discutée lors du PSUSA MTX de 2017 : l'ajout de l'interaction médicamenteuse dans l'information produit de tous les MTX a été décidé. Le sujet de cette interaction est encore en discussion, notamment pour envisager l'ajout d'une contre-indication. Des éléments sont attendus pour le prochain PSUSA (DLP : 10/2021).

Proposition retenue :

1/ Solliciter l'expertise d'un CRPV sur la neurotoxicité du méthotrexate, y compris dans le cadre de son association avec le MEOPA, dans la population pédiatrique et adulte.

2/ Partager les informations concernant l'ajout de l'interaction méthotrexate - protoxyde d'azote validée au niveau européen avec la Cellule Interactions médicamenteuses de l'ANSM.

Votes

Nombre de votants	/
Avis favorables	/
Avis défavorables	/
Abstention	/

Explication des votes

La proposition soumise au vote
Avis minoritaires

/

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité

Explication des votes

/

KEYTRUDA pour perfusion (pembrolizumab ((MAMMIFERE/HAMSTER/CELLULES CHO)))

Polyneuropathie démyélinisante

Numéro CM	7093
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DP1-ONCO
CRPV ou experts en charge	Mme Martine ALT-TEBACHER M. Chouki CHENAF

Avis du CSP

Point d'attention sur la présence des anticorps anti-MAG (myelin associated glycoprotein) mais c'est une question exploratoire. Aucun autre cas avec anticorps anti-MAG retenu dans les bases de pharmacovigilance.

Il a été proposé de :

- Dans le cadre de l'enquête nationale, solliciter le CRPV en charge de l'enquête pour discuter de l'intérêt de réaliser des investigations complémentaires sur la présence d'anticorps anti-MAG.
- Réaliser un commentaire dans le prochain PSUR en vue de revoir l'information médicale compte tenu de l'arborescence choisie dans le RCP pour décrire le risque de polyneuropathie démyélinisante (abrégé sous le terme de syndrome de Guillain-Barré et ne prenant pas en compte les différentes formes, en particulier chronique). Proposition de mentionner plutôt neuropathie axonale et polyneuropathie démyélinisante dont le Guillain-Barré.
- Solliciter le CRPV de Nice pour savoir si ce cas est envisagé pour publication.

Proposition retenue :

Majoration du niveau de risque en SRI du fait de la gravité de l'effet indésirable.

Votes

Nombre de votants	/
Avis favorables	/
Avis défavorables	/
Abstention	/

Explication des votes

La proposition soumise au vote	
Avis minoritaires	/

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité

Explication des votes

/

OXALIPLATINE,IRINOTECAN (oxaliplatine,chlorhydrate d'irinotécan trihydraté)

Paralysie diaphragmatique/myosite du diaphragme/Utilisation intrapéritonéale

Numéro CM	7112
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP1-ONCO
CRPV ou experts en charge	Mme Elisabeth POLARD Mme Nathalie MASSY

Avis du CSP

La CHIP (chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale) est utilisée par les chirurgiens dans plusieurs centres, et notamment la CHIP PIPAC depuis 2018 (sous forme de programme de recherche type PHRC, parfois EC).

Point d'attention sur cette technique pratiquée par les chirurgiens et le suivi nécessaire sur le plan de la sécurité de la technique elle-même mais aussi de la sécurité d'emploi des médicaments qui y sont associés.

En attente de l'avis de la HAS (note de cadrage sur les données de sécurité et d'efficacité) prévu en novembre 2020 prenant en compte les données publiées et issues des essais cliniques.

Quand cet avis sera disponible, nécessité de le diffuser et d'informer les centres concernés.

Proposition retenue :

Pas d'action supplémentaire

Votes

Nombre de votants	/
Avis favorables	/
Avis défavorables	/
Abstention	/

Explication des votes

La proposition soumise au vote	
Avis minoritaires	/

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité

Explication des votes

/

KETAMINE RENAUDIN 50 mg/ml, solution injectable, KETAMINE RENAUDIN 10 mg/ml, solution injectable (chlorhydrate de kétamine, chlorhydrate de kétamine)

EMM/SANS EI - Risque de confusion

Numéro CM	7101
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP3-DOLORH
CRPV ou experts en charge	Mme Sophie GAUTIER M. Antoine PARIENTE

Avis du CSP

Constat d'un manque de lisibilité entre les deux dosages de cette spécialité.
Projet de réétiquetage des conditionnements en cours de finalisation avec échanges avec les parties prenantes (industriel et Syndicat national des infirmier(e)s-anesthésistes).

Proposition retenue :

Révision de l'information en cours sur les conditionnements.
Communication prévue sous peu pour informer de cette modification sous forme d'une lettre aux professionnels de santé.

Votes

Nombre de votants	/
Avis favorables	/
Avis défavorables	/
Abstention	/

Explication des votes

La proposition soumise au vote	
Avis minoritaires	/

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité

Explication des votes

/

BIKTARVY 50 mg/200 mg/25 mg, comprimé pelliculé (emtricitabine/fumarate de ténofovir alafénamide/bictégravir sodique)

Etat de mal épileptique

Numéro CM	7098
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DP4-VIRO
CRPV ou experts en charge	M. Jean-Luc FAILLIE Mme Haleh BAGHERI

Avis du CSP

Majoration du niveau de risque du fait de la gravité de l'effet et de l'identification d'autres cas de convulsions (5 cas médicalement confirmés dont 1 cas avec déchallenge positif et 1 cas assez similaire dans le cadre d'un essai clinique).

Pas de notion de ce risque dans le cadre de l'évaluation du dossier d'AMM.

Compléter l'analyse du cas pour préciser le traitement antérieur, et la raison du maintien du Biktarvy après la survenue de l'effet indésirable.

Poursuite de la surveillance de ces effets neurologiques pouvant suggérer un abaissement du seuil épileptogène.

Proposition retenue :

Majoration du niveau de risque en SRI du fait de la gravité du cas.

Votes

Nombre de votants	/
Avis favorables	/
Avis défavorables	/
Abstention	/

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.
MEOPA	Mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote, gaz pour inhalation à visée analgésique et sédatif.
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