

Date document : 12/02/2021
Direction de la Surveillance
Personne responsable de l'instance : E.PIERRON

COMITE SCIENTIFIQUE PERMANENT

Surveillance et Pharmacovigilance Formation restreinte SIGNAL

Séance du Mardi 12 janvier 2021 de 9H30 à 12H20

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 01 Décembre 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 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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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 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"/>
ALT-TEBACHER Martine	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TEINTURIER Nathalie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VALNET- RABIER Marie-Blanche	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM			
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"/>
ABOU-TAAM Malak	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ALLUE Delphine	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TONNAY Véronique	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cellule Grossesse			
VITTAZ Emilie	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 hématologie et néphrologie			
ANDREOLI Laura	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BENLAZHAR Anissa	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHOCARNE Peggy	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
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"/>
Pôle endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie			
BURRUS Benjamin	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANESTHESIE, ANTALGIE, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS, PSYCHOTROPES ET MEDICAMENTS DES ADDICTIONS (DP3)			
VELLA Philippe	Directeur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle antalgie, anti-inflammatoires non stéroïdiens, ophtalmologie et médicaments de l'addiction au tabac			
ARINAL Florent	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PERRIOT Sylvain	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie			
DEGUINES Catherine	Cheffe de pôle	<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.

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

Lien(s) identifié(s)					
Dossier	Nom Prénom	Type de lien	Niveau de lien	Période	Si lien niveau 2
7208 7211 7223	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, Bayer, Pfizer)</i>	2	En cours	Sorti X Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

1.2. Adoption du compte-rendu de la séance du 1^{er} décembre 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

IMETH 20 mg/0,8 ml, solution injectable en seringue préremplie (méthotrexate disodique)

Accès de colère, idées suicidaires

Numéro CM	7200
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP1-HEMATO
CRPV ou experts en charge	Mme Elisabeth POLARD Mme Nathalie MASSY

Avis du CSP

Cas clinique intéressant du fait des éléments chronologiques et de l'absence de facteur intercurrent identifié. Un commentaire pourra être fait dans le prochain PSUSA en 2022. D'ici là, solliciter un CRPV pour expertiser les cas de troubles psychiatriques de cette nature (le CRPV qui a déclaré le cas ou sinon le CRPV désigné pour expertiser les cas de neurotoxicité). Sur la base des éléments de cette revue, une information pourrait être diffusée dans les bulletins de pharmacovigilance des CRPV, le cas échéant.

Proposition :

Revue des cas dans la base nationale de pharmacovigilance et d'Eudravigilance pour mieux caractériser les situations cliniques relatives aux troubles de l'humeur (notamment agressivité, idées suicidaires).

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

--

FERINJECT 50 mg/ml, solution injectable/pour perfusion (carboxymaltose ferrique)

Choc anaphylactique

Numéro CM	7177
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP1-HEMATO
CRPV ou experts en charge	Mme Anne DAUTRICHE Mme Marie-Blanche VALNET RABIER

Avis du CSP

Discussion sur le risque d'hypersensibilité avec les fers injectables lors de l'utilisation en fin de grossesse et des conséquences potentielles graves sur l'enfant à naître. Même si ce n'est pas le cas pour l'observation présentée, une utilisation en prévention du risque hémorragique per partum a été identifiée. L'indication est le traitement d'une carence martiale et en deuxième intention après échec des formes orales. Il est bien précisé que la forme injectable ne devra être utilisée pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue.

Point d'attention sur l'importance de respecter les modalités de perfusion.

Après des premiers échanges avec certains experts, ce mésusage semble concerner aussi une utilisation dans un contexte chirurgical autre (orthopédique).

Intérêt de disposer de recommandations harmonisées.

Proposition :

Proposition de sollicitation du CNGOF pour discuter de l'intérêt de recommandations sur la prise en charge de l'anémie gravidique.

Sollicitation des laboratoires principaux pour transmission à l'ANSM d'un signalement d'usage non conforme, en particulier pour ce type d'utilisation.

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

--

KINERET (anakinra (BACTERIE/ESCHERICHIA COLI))

Hypertriglycémie

Numéro CM	7191
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DP2-CARDIO
CRPV ou experts en charge	Mme Martine ALT-TEBACHER M. Chouki CHENAF

Avis du CSP

Attention portée sur l'importance de l'hypertriglycémie à 14 mmol/l. Pas de cause familiale.

Proposition :

Majoration du niveau de risque de SRF à SRM du fait de l'importance de l'hypertriglycémie.

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

--	--

XARELTO (rivaroxaban)

Myalgie, arthralgie, difficulté à marcher

Numéro CM	7211
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP2-CARDIO
CRPV ou experts en charge	Mme Marion LEPELLEY Mme Marie-Noëlle BEYENS

Avis du CSP

Les douleurs à type d'arthralgies sont suivies dans les PSURs et une précédente revue de données n'avait pu aboutir à une décision unanime de revoir l'information, en partie du fait de l'avis du pays rapporteur d'une difficulté à différencier ces douleurs à celles occasionnées par une hémarthrose localisée, autre effet indésirable dont le tableau clinique est pourtant différent d'un tableau d'arthralgies.

Se rapprocher du CRPV qui a déclaré le cas et du CRPV en charge de l'enquête pour proposer de réaliser une synthèse des cas bien documentés d'ici fin février 2021 en précisant les indications (chirurgicales ou médicales), la chronologie (évolution à l'arrêt, réintroduction positive) et la sémiologie (atteinte bilatérale et symétrique) permettant de distinguer ces arthralgies des douleurs induites par l'apparition d'une hémarthrose.

Point d'attention sur un possible effet de classe (cf apixaban).

Proposition :

Majoration du niveau de risque de SRM en SRI du fait de l'existence d'autres cas, de publications et du retentissement fonctionnel parfois important.

Revue des cas de la BNPV permettant de faire un commentaire mieux argumenté dans le cadre d'un prochain PSUSA .

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

--

ROACTEMRA 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (tocilizumab ((MAMMIFERE/HAMSTER/CELLULES CHO)))

Pancréatite aiguë

Numéro CM	7208
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP2-CARDIO
CRPV ou experts en charge	Mme Anne DAUTRICHE Mme Marie-Blanche VALNET RABIER

Avis du CSP

Plausibilité pharmacologique par le biais d'une hypertriglycéridémie décrite avec ce médicament mais non objectivée pour ce cas. Réintroduction négative. Pas d'arguments avec ce cas pour réouvrir un signal. A garder en mémoire pour le prochain PSUR en 2022.

Proposition :

Pas d'actions supplémentaires.

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

--

VIAGRA comprimé pelliculé (sildénafil (citrate de))

Dissection de l'artère rénale et infarctus rénal

Numéro CM	7223
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP2-ENDO
CRPV ou experts en charge	Mme Elisabeth POLARD Mme Nathalie MASSY

Avis du CSP

Discussion sur la chronologie de survenue des douleurs avant la prise du médicament et le rapport sexuel, n'éliminant pas un possible rôle contributif du médicament dans l'aggravation de l'évènement. Les effets cardio-vasculaires à type de rupture d'anévrisme et dissection aortique sont suivis avec cette classe de médicaments. A noter ici la localisation périphérique sur une artère rénale.

Proposition :

Majoration du niveau de risque de SRM en SRI du fait du risque de séquelles et de la plausibilité pharmacologique.

Surveillance du risque de dissection aortique et de rupture d'anévrisme dans les prochains PSUR pour l'ensemble de la classe des inhibiteurs de la PDE-5, avec possible envoi de commentaire si nécessaire.

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

--

NUROFEN 200 mg, ORL (ibuprofène)

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES)

Numéro CM	7199
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP3-DOLORH
CRPV ou experts en charge	Mme Anne DAUTRICHE Mme Marie-Blanche VALNET RABIER

Avis du CSP

Cas de PRES sans autre étiologie retrouvée. Très peu de cas identifiés jusque maintenant au vu de l'utilisation très importante.

Discussion sur le mésusage en automédication avec dépassement de la durée et de la posologie prévue, lors d'une utilisation des AINS comme antalgique.

Actions déjà en cours pour continuer à renforcer la sécurisation de l'utilisation des AINS en automédication. Discussion sur l'intérêt d'une mise en garde sur le conditionnement extérieur permettant d'attirer l'attention lorsque le médicament est conservé dans la pharmacie familiale et utilisé à distance d'une prescription ou d'un conseil pharmaceutique.

Proposition :

Majoration du niveau de risque de SRM en SRI du fait de la gravité et du contexte de mésusage en automédication.

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

--

GANFORT 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution (timolol (maléate de)/bimatoprost)

Décès par arrêt cardiorespiratoire

Numéro CM	7196
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP3-DOLORH
CRPV ou experts en charge	Mme Martine ALT-TEBACHER M. Chouki CHENAF

Avis du CSP

Discussion sur le diagnostic difficile à porter quant à la cause du décès sans résultat d'autopsie. Ce cas pose tout de même la question de revoir le niveau de mise en garde selon la gravité d'un antécédent de BPCO. Il sera utile de rappeler aux patients et professionnels de santé les bonnes pratiques d'instillation d'un collyre pour limiter le passage systémique.

Echanges à prévoir avec les sociétés françaises d'ophtalmologie et de pneumologie quant aux mises en garde, aux indications et ses alternatives.

Proposition :

Proposition de mettre en place une enquête de pharmacovigilance sur l'usage des bêta-bloquants par voie ophtalmique dont l'objectif sera de mettre en évidence les patients à risque de complications.

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

--

METHYLPHENIDATE MYLAN PHARMA LP 54 mg, comprimé à libération prolongée (chlorhydrate de méthylphénidate)

Inefficacité médicamenteuse et problème de substitution d'un produit de marque par un produit générique

Numéro CM	7193
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	DP3-SYNAPS
CRPV ou experts en charge	Mme Sophie GAUTIER M. Antoine PARIENTE

Avis du CSP

Discussion sur ce cas d'inefficacité lors du passage du princeps Concerta LP 54 mg au générique Methylphenidate Mylan Pharma LP 54 mg. Pose la question de proposer leur inscription sur la liste des médicaments non substituables. A noter que les autres spécialités contenant du méthylphénidate ne sont pas des génériques. Une évolution est à prévoir pour une utilisation chez l'adulte avec le recul actuel. Une communication pourrait être envisagée sur les questions relatives au caractère substituable selon les spécialités et selon l'évolution éventuelle du caractère non substituable de l'ensemble de ces spécialités.

Proposition :

Majoration du niveau de risque de SRF en SRM.

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

HALDOL DECANOAS solution injectable (décanoate d'halopéridol)

EMM/Inefficacité médicamenteuse

Numéro CM	7194
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DP3-SYNAPS
CRPV ou experts en charge	Mme Marion LEPELLEY Mme Marie-Noëlle BEYENS

Avis du CSP

Pas de majoration du niveau de risque pour ce cas qui est isolé actuellement.
Pose la question des bonnes pratiques d'injection intra-musculaire chez le patient avec une obésité morbide, voire d'un besoin de recommandations vu l'évolution de l'obésité dans la population générale.
Proposition de rappel du bon usage via les bulletins des CRPV en prenant ce cas en exemple.
Point d'attention sur le contenu du RCP canadien particulièrement informatif sur ce sujet.

Proposition :

Pas de majoration du niveau de risque pour ce cas qui est isolé actuellement.

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.
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