

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

### COMITE SCIENTIFIQUE PERMANENT

#### Surveillance et Pharmacovigilance Formation restreinte SIGNAL

Séance du Mardi 05 Novembre 2019 de 10h00 à 12h25

#### Programme de séance

	Sujets abordés	Action
<b>1.</b>	<b>CSP Surveillance et Pharmacovigilance</b>	
1.1	Gestion des liens d'intérêts	Pour discussion et avis
1.2	Adoption du compte-rendu de la séance du 24 septembre 2019 et de la séance du 8 octobre 2019	Pour discussion et avis
1.3	Présentation de l'analyse de risque (suite)	Pour information
1.4	Revue des cas marquants et erreurs médicamenteuses marquantes	Pour discussion et avis
1.4	Suite des cas marquants présentés lors de la séance du 8 octobre 2019	Pour discussion et avis
1.5	Présentation de l'enquête annuelle de satisfaction – Enquête Viavoice	Pour information

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
BEYENS Marie-Noëlle	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHENAF Chouki	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DEFAULT Anne	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DISSON-DAUTRICHE Anne	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"/>
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"/>
<b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>			
ANGOT Christiane	Chargée de mission	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<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"/>
MOHAMED-SOULE Souraya	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle sécurisation</b>			
FERARD Claire	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ABANE Mouna	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PAGE Annabelle	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>			
Pôle des produits en oncologie solide			
VIDIL Faustine	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, RHUMATOLOGIE, STOMATOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, UROLOGIE, GYNECOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, ALLERGOLOGIE (DP2)</b>			
Pôle cardiovasculaire, thrombose, métabolisme, rhumatologie, stomatologie			
BENSAAD Badis-Lakhdar	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ARIBAUD Alice	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION DES VACCINS, DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROENTEROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, DE THERAPIE GENIQUE ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES (DP4)</b>			
Pôle hépato-gastro-entérologie, dermatologie, maladies métaboliques rares, solutés de perfusion, nutrition parentérale et antidotes			
DUMARCET Nathalie	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CROMMELYNCK Samuel	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle vaccins, antibiotiques et antiparasitaires			
JACQUET Alexis	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LE PAGE Cécilia	Evaluatrice (apprentie)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Déroulement de la séance

---

### 1. Gestion des liens d'intérêts

Mme Nathalie TEINTURIER n'a pas participé à la présentation relative au cas marquant concernant la spécialité TAFINLAR et MEKINIST des laboratoires NOVARTIS en raison de l'existence d'un risque de conflit d'intérêt.

Aucune autre situation de conflit d'intérêt n'a été déclarée ni retenue au cours de la séance.

### 2. Adoption du compte-rendu de la séance du 24 septembre et du 8 octobre 2019

Adoption du compte-rendu de la séance du 24 septembre 2019.

Adoption du relevé de décisions de la séance du 8 octobre 2019 avec les modifications suivantes :

- Cas 6223 : supprimer une des deux phrases écrites deux fois.
- Cas 6068 : supprimer le texte correspondant à la proposition de la direction produit.

De façon générale, homogénéiser les rédactions des avis. Il s'agit d'un relevé de décisions qui ne reprend pas les éléments d'analyse précédemment transmis.

### 3. Présentation de l'analyse de risque

Report à la prochaine séance.

### 4. Revue des cas marquants et des erreurs médicamenteuses marquantes

#### DACARBAZINE MEDAC (citrate de dacarbazine)

##### Hypotension

Numéro CM	6310
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DP1-ONCO
CRPV ou experts en charge	M. Laurent CHOUCHANA (PARIS COCHIN) Mme Anne DEFAULT (MARSEILLE)
Traitement des DPI	Oui

## Avis du CSP

---

Niveau de risque : maintien en SRM.

Le risque d'hypotension pourrait dépendre de la vitesse de perfusion. Il n'y a pas de recommandations relatives à la vitesse d'administration dans le RCP du Deticène contrairement aux autres médicaments contenant de la dacarbazine ou du citrate de dacarbazine.

Le CSP proposition la mesure suivante: revoir l'information produit (harmonisation des informations produit des spécialités contenant de la dacarbazine).

Avis adopté à l'unanimité.

Votes	
Nombre de votants	9
Avis favorables	7
Avis défavorables	0
Abstention	2 absents lors du vote (Mme ROBERT, Mme TEINTURIER).

## TAFINLAR,MEKINIST (mésilate de dabrafénib,dimethylsulfoxyde de tramétinib)

### Syndrome d'activation macrophagique

Numéro CM	6318
Niveau de risque	SRI
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

---

Demande de revue des cas des syndromes d'activation macrophagique dans le dernier PSUSA de dabrafénib en 2018 : pas de conclusions particulières mais poursuite du suivi.  
Les 2 cas publiés et ce cas marquant devraient être inclus dans le prochain PSUSA début 2020.  
Il est prévue une revue de données dans le prochain PSUSA.

Le CSP ne propose pas d'actions ou de mesures supplémentaires.  
Aucun avis n'est soumis au vote.

Votes	
Nombre de votants	
Avis favorables	NC
Avis défavorables	NC
Abstention	NC

## PROLIA (déno sumab ((MAMMIFERE/HAMSTER/CELLULES CHO)))

### Fractures vertébrales à répétition

Numéro CM	6324
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP2-CARDIO
CRPV ou experts en charge	M. Laurent CHOUCHANA (PARIS COCHIN) Mme Anne DEFAULT (MARSEILLE)
Traitement des DPI	Oui

### Avis du CSP

---

Procédure signal PRAC non confirmée en mars 2019.  
Suivi prévu dans le prochain PSUSA.

Les recommandations publiées en 2018 prévoient, lors de l'arrêt du PROLIA®, de faire un relai par un traitement par biphosphonates.

Recommandations récentes par les sociétés savantes de rhumatologie :  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1169833018300504?via%3Dihub>

Risque *a priori* connu des professionnels de santé mais mesures pour prévenir ce risque moins connues. Une information de prévention pourrait être mentionnée dans la notice pour les patients.

L'enquête de pharmacovigilance n'est pas clôturée.

Le format du groupe ad hoc prévu pour évaluer le risque de fractures vertébrales multiples est en cours de définition.

Le CSP ne propose pas d'actions ou de mesures supplémentaires.  
Aucun avis n'est soumis au vote.

Votes	
Nombre de votants	NC
Avis favorables	NC
Avis défavorables	NC
Abstention	NC

## ENANTONE (leuproréline)

### Méningiome

Numéro CM	6142
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP1-ONCO
CRPV ou experts en charge	Mme Marion LEPELLEY (GRENOBLE) Mme Marie-Noëlle BEYENS (SAINT-ETIENNE)
Traitement des DPI	Oui

---

### Avis du CSP

---

Report du cas à un prochain CSP, dans l'attente de l'analyse des données fournies par le laboratoire.

Votes	
Nombre de votants	NC
Avis favorables	NC
Avis défavorables	NC
Abstention	NC

## TYPHIM Vi (polyoside de Salmonella typhi souche Ty2)

### Myocardite

Numéro CM	6311
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP4-VACCINS/AB/AF
CRPV ou experts en charge	Mme Elisabeth POLARD (RENNES) Mme Nathalie MASSY (ROUEN)
Traitement des DPI	Oui

### Avis du CSP

---

Cas isolé pour lequel il manque en particulier le bilan infectieux.

Publication en 2018 relative à une analyse de disproportionnalité sur ce risque à partir des données du VAERS.

Estimation du taux de notification dans le monde de 0,015 cas/100 000 doses pour TYPHIM Vi. Taux de notification très faible aussi pour les autres vaccins cités (Vaxigrip®, Influvac®, Gardasil®, Havrix®).

En attente des commentaires dans le prochain PSUSA en août 2020 qui intégrera ce cas et cet article.

Le CSP ne propose pas d'actions ou de mesures supplémentaires.  
Aucun avis n'est soumis au vote.

Votes	
Nombre de votants	
Avis favorables	NC
Avis défavorables	NC
Abstention	NC



## CHLORHEXIDINE (éthanol à 96 pour cent/solution de digluconate de chlorhexidine)

Réactions anaphylactiques : réactions allant d'une urticaire et/ou érythème localisé à un choc anaphylactique de grade IV

Numéro CM	6094
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DP4-DERMATO/GASTRO
CRPV ou experts en charge	Mme Sophie GAUTIER (LILLE) M. Antoine PARIENTE (BORDEAUX)
Traitement des DPI	Oui

### Avis du CSP

Proposition de communication en reprenant les éléments de la lettre d'information du CRPV de Rennes datant d'avril-mai-juin 2019 et la communication de la FDA, en évoquant les éléments suivants :

- informer les patients de ce risque potentiellement grave
- arrêter immédiatement l'utilisation et consulter un médecin en urgence lorsque une réaction allergique survient
- interroger le patient sur ses antécédents d'utilisation d'antiseptiques et de réactions allergiques avant toute utilisation ou prescription ou lors du bilan pré-anesthésique

Format de la communication de la FDA à privilégier.

Coordination avec la HAS sur les recommandations de la désinfection cutanée permettant aussi de lister les substances disponibles et de limiter le risque de sensibilisation.

Interrogation sur l'intérêt de la présence de la chlorhexidine dans les gels urétraux.

Notion de gradation du risque, selon les formes galéniques (orales, locales) et selon la surface de la zone touchée par l'éruption cutanée, à prendre en compte.

Au total : communication ciblée vers les patients et les professionnels de santé, s'appuyant sur la lettre d'information du CRPV de Rennes et sur la communication de la FDA.

Gradation de la communication selon le risque pour préserver les bonnes pratiques de désinfection cutanée.

Avis adopté à l'unanimité

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

## 5. Présentation de l'enquête annuelle de satisfaction – Enquête Viavoice

Une enquête annuelle de satisfaction auprès des membres des instances va être mise en place dans le cadre du suivi d'un des indicateurs du contrat d'objectifs et de performance 2019-2023 (COP) d'un des axes stratégiques : développer l'ouverture de l'agence aux parties prenantes

et renforcer la transparence sur ses travaux. Ainsi, l'ensemble des membres va recevoir un courriel de la part de la société prestataire Viavoice entre le premier jour et le troisième jour après la séance. Il s'agit de répondre à un questionnaire anonyme de 17 questions dont 3 ouvertes, dans un délai d'une semaine. L'enquête sera renouvelée en 2020 : première phase en avril et seconde phase en novembre.

**Fin de la séance.**

## Définitions

### **BASE EUROPÉENNE DE PHARMACOVIGILANCE (EudraVigilance)**

Base de données dénommée "EudraVigilance" sous la responsabilité de l'EMA qui centralise les cas anonymisés d'effets indésirables survenus dans l'Espace économique européen (EEE) ou dans d'autres pays pour tous les médicaments utilisés dans l'EEE. BASE NATIONALE DE

### **BASE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE**

Base de données qui centralise, sous la responsabilité de l'ANSM, les cas anonymisés d'effets indésirables survenus en France et recueillis par les centres régionaux de pharmacovigilance.

### **CAS MARQUANT**

Un ou plusieurs cas d'effets indésirables pouvant constituer un signal potentiel et porté(s) à la connaissance de l'ANSM. (cf. compte rendu de la réunion du 24/09/2019 <https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Comites-scientifiques-permanents/Comites-scientifiques-permanents/Les-comites-scientifiques-permanents/Comite-Surveillance-et-pharmacovigilance>)

### **EFFET INDÉSIRABLE**

Réaction nocive et non voulue suspectée d'être due à un médicament survenant dans les conditions d'utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'autorisation ou de l'enregistrement du médicament y compris en cas d'usage hors-AMM, de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'interaction, lors d'une prise pendant la grossesse, l'allaitement et lors d'une exposition professionnelle.

### **EFFET INDÉSIRABLE GRAVE**

Effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale. Peut également être considéré comme grave tout effet indésirable jugé comme tel par un professionnel de santé.

### **ENQUETE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE**

Travail d'évaluation ou de réévaluation, rétrospectif et/ou prospectif, réalisé par un expert d'un CRPV à la demande de l'ANSM, concernant le risque d'effet indésirable d'un médicament et entrepris à la suite de l'identification d'un signal potentiel ou avéré, ou pour une surveillance particulière du profil de sécurité d'emploi du médicament.

### **ERREUR MÉDICAMENTEUSE**

Omission ou réalisation non intentionnelle d'un acte au cours du processus de soins impliquant un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient. L'erreur médicamenteuse peut être avérée ou potentielle (interceptée avant l'administration au patient).

### **NIVEAU DE RISQUE / ANALYSE DE RISQUE**

Il s'agit d'une méthode permettant de hiérarchiser un signal potentiel en niveau de risque. La méthode combine différents critères : la gravité de l'effet indésirable, le caractère inhabituel de l'évènement, le type de population impacté, le contexte de l'évènement, la fréquence et l'historique du signal (cf. compte rendu de la réunion du 24/09/2019 <https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Comites-scientifiques-permanents/Comites-scientifiques-permanents/Les-comites-scientifiques-permanents/Comite-Surveillance-et-pharmacovigilance>)

### **RAPPORT PÉRIODIQUE DE SÉCURITÉ (PSUR)**

Document d'évaluation de l'ensemble des données d'efficacité et de sécurité d'un médicament recueillies au niveau européen et international par le titulaire de l'AMM sur une période donnée

et rédigé par celui-ci. Le nouveau format est appelé PBRRER pour « Periodic Benefit-Risk Evaluation Report ». Il est défini au niveau européen.

## Abréviations

ANSM :	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
BNPV :	Base nationale de pharmacovigilance
CM :	Cas marquant
CRPV :	Centre régional de Pharmacovigilance
DP :	Direction produit de l'ANSM
EI :	Effet indésirable
EMA :	European medicines agency
FDA :	Food and Drug Administration
GIS EPI-PHAR:	Groupement d'intérêt publique Expertise publique en épidémiologie des produits de santé
OMS :	Organisation mondiale de la santé
NC	Non concerné
PRAC :	Pharmacovigilance risk assessment committee (à l'EMA)
PSUR :	Periodic safety update report
PSUSA :	Periodic safety update report single assessment
RCP :	Résumé des caractéristiques du produit
SRF :	Signal de risque faible
SRM :	Signal de risque moyen
SRI :	Signal de risque important