

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

COMITE SCIENTIFIQUE PERMANENT

Surveillance et Pharmacovigilance Formation restreinte SIGNAL

Séance du Mardi 03 Décembre 2019 de 10h00 à 16h00

Programme de séance

Sujets abordés	Action
1. CSP Surveillance et Pharmacovigilance	
1.1 Gestion des liens d'intérêts	Pour information
1.2 Adoption du compte-rendu de la séance du 05 novembre 2019	Pour avis
1.3 Présentation de l'analyse de risque et du logigramme de traitement des cas marquants	Pour information
1.4 Revue des cas marquants et des erreurs médicamenteuses marquantes	Pour discussion et avis

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
CSP Formation restreinte signal			
BAGHERI Haleh	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHOUCHANA Laurent	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DISSON-DAUTRICHE Anne	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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"/>
ALT-TEBACHER Martine	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TEINTURIER Nathalie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
Pôle gestion du signal			
BENKEBIL Mehdi	Chef de pôle, modérateur	<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"/>
PORTEBOIS Julia	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle sécurisation			
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"/>
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"/>
VERMILLARD Violaine	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"/>
VIDIL Faustine	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"/>
VILLANOVA Solène	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**

GUEHO Sylvain	Chef de pôle	<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"/>
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 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 :

- Cas marquants 6318, 6382 : Mme Nathalie TEINTURIER, en raison d'un proche parent ayant des activités au sein du laboratoire pharmaceutique Novartis, est invitée à quitter la séance au moment de l'examen des dossiers en cause.
- Cas marquants 6404, 6342 : Mme Irène BIDAULT, en raison d'un proche parent ayant des activités au sein du laboratoire pharmaceutique Lilly est invitée à quitter la séance au moment de l'examen des dossiers en cause.

Lien(s) identifié(s)					
Dossier	Nom Prénom	Type de lien	Niveau de lien	Période	Si lien niveau 2
6347	Mme Nathalie TEINTURIER	Proche parent ayant des activités au sein du laboratoire Novartis	2	En cours	Sortie <input checked="" type="checkbox"/> Absente <input type="checkbox"/> Présente <input type="checkbox"/>
6382	Mme Nathalie TEINTURIER	Proche parent ayant des activités au sein du laboratoire Novartis	2	En cours	Sortie <input checked="" type="checkbox"/> Absente <input type="checkbox"/> Présente <input type="checkbox"/>
6404	Mme 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"/>
6342	Mme 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"/>

2. Adoption du compte-rendu de la séance du 05 novembre 2019

Adoption du compte-rendu de la séance du 5 novembre 2019, avec la modification suivante :

Préciser la demande de revue des cas à réaliser dans le prochain PSUR pour le cas marquant 6318.

Adopté à l'unanimité.

Votes	
Nombre de votants	8
Nombre d'avis favorables	8
Nombre d'avis défavorables	/
Nombre d'abstentions	/

3. Revue des cas marquants et des erreurs médicamenteuses marquantes

Les cas marquants et erreurs médicamenteuses marquantes suivants sont reportés au CSP de janvier 2020 :

- 6142 : Enantone / méningiome*
- 6339 : Istodax / décompensation cardiaque
- 6301 : EMM Térallithe / Théralène
- 6285 : EMM Lasilix / Biprofenid

*nouveau report prévu au CSP de février 2020.

JAKAVI (phosphate de ruxolitinib)

Infections sévères : méningo-encéphalite à VZV, endocardite aspergillaire avec embolies cérébrales -AVC, embolies mésentériques, suspicion d'embolies rétiniennes, sinusite sphénoïdale aspergillaire

Numéro CM	6382
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP1-HEMATO
CRPV ou experts en charge	Mme Anne DAUTRICHE (DIJON) Mme Marie-Blanche VALNET RABIER (BESANCON)
Traitement des DPI	Oui

Avis du CSP

Le risque infectieux est insuffisamment mis en exergue dans la rubrique 4.8 'Effets indésirables' du RCP de Javaki (ruxolitinib), même s'il est identifié dans la rubrique 4.4.'Précautions d'emploi'. La DLP du prochain PSUR ruxolitinib est février 2020, avec une soumission prévue en mai 2020.

Le CSP propose de faire un commentaire dans le cadre de la procédure d'évaluation européenne du prochain PSUR ruxolitinib pour demander une revue de données sur les infections graves (typologie et options thérapeutiques de ces infections), dans le but de renforcer l'information produit, à la rubrique 4.8 du RCP de Jakavi.

Cette demande de revue de données pour renforcer l'information du produit sur la typologie des infections graves est adoptée à l'unanimité.

Votes	
Nombre de votants	8
Nombre d'avis favorables	8
Nombre d'avis défavorables	/
Nombre d'abstentions	/

GEMCITABINE (chlorhydrate de gemcitabine)

colite

Numéro CM	6404
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	DP1-ONCO
CRPV ou experts en charge	M. Jean-Luc FAILLIE (MONTPELLIER) Mme Haleh BAGHERI (TOULOUSE)
Traitement des DPI	Oui

Avis du CSP

Discussion sur le mécanisme probable de survenue de la colite : mécanisme d'immunosuppression, colite d'origine infectieuse, ou ischémie à l'origine de la colite.

Le parallèle avec la survenue de colite sous docétaxel est évoqué

La colite ischémique est un effet indésirable listé dans le RCP des produits à base de gemcitabine. Une colite ischémique peut prendre l'aspect d'une colite pseudo-membraneuse par anoxie des tissus.

Pour ce cas marquant, il n'y a pas d'étiologie infectieuse retrouvée. La chronologie de survenue de l'EI est évocatrice d'une origine médicamenteuse.

Le CSP propose les points suivants :

- Le niveau de risque est majoré en SRM.
- Vérifier que les atteintes hématologiques (neutropénies) sont bien listées dans le RCP.

L'avis est adopté à l'unanimité.

Votes	
Nombre de votants	8
Nombre d'avis favorables	8
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstentions	0

TAFINLAR 75 mg, gélule (mésilate de dabrafénib)

Paralysie faciale

Numéro CM	6347
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

Maintien du niveau de risque en SRM.

Le caractère soudain de la paralysie faciale est évoqué.

Cet EI est déjà mentionné dans le RCP de vémurafénib et un mécanisme est discuté dans plusieurs publications : Shailesh et al (2014) ; Klein et al (2013).

Le CSP propose une revue des données en vue d'un commentaire dans le prochain PSUSA (DLP en août 2019 ; date de commentaires pour février 2020).

L'avis est adopté à l'unanimité.

Votes	
Nombre de votants	8
Nombre d'avis favorables	8
Nombre d'avis défavorables	/
Nombre d'abstentions	/

PEMETREXED (pémétréxed disodique hémipentahydraté)

Sclérodermie

Numéro CM	6342
Niveau de risque	SRI
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

Un bilan des atteintes cutanées a déjà été réalisé fin 2018.

Il est important de différencier la sclérodermie systémique (avec une atteinte possiblement restreinte au niveau cutané), qui est une atteinte auto-immune, de la sclérodermie cutanée localisée touchant les membres inférieurs (type morphée).

La question de la nécessité d'un avis dermato pour statuer sur le type de lésions est soulevée. Les réactions dermatologiques des membres inférieurs survenant sous pemetrexed sont d'étiologie peu précise, et exprimées par un ensemble de manifestations. Le terme oedème érythémateux n'est pas satisfaisant au regard des atteintes de type sclérodermique.

Recherche des termes existants pour la sclérodermie dans MedDRA: sclérodermie localisée, sclérodermie systémique.

Le CSP propose un libellé plus précis sur le terme de sclérodermie dans le cadre d'une variation.

L'avis est adopté à l'unanimité.

Votes	
Nombre de votants	8
Nombre d'avis favorables	8
Nombre d'avis défavorables	/
Nombre d'abstentions	/

IMFINZI 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (durvalumab ((MAMMIFERE/HAMSTER/CELLULES CHO)))

Agranulocytose

Numéro CM	6340
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP1-ONCO
CRPV ou experts en charge	Mme Elisabeth POLARD (RENNES) Mme Nathalie MASSY (ROUEN)
Traitement des DPI	Oui

Avis du CSP

Un suivi de pharmacovigilance a été ouvert pour pembrolizumab et nivolumab car ce sont les premières molécules de la classe pharmacologique.

Pour le durvalumab : le suivi de pharmacovigilance est réalisé dans les PSUR, tous les 6 mois, avec un suivi de la remontée des CM.

Un commentaire a déjà été envoyé au rapporteur par rapport à ces effets hématologiques le 30/10/2019.

Discussion sur la nécessité de mettre en enquête ce médicament à l'instar de ce qui a été fait pour d'autres substances de la même classe, et du fait d'un suivi instauré lors de la période d'ATU. Une enquête a été instaurée pour la première substance de la classe des anti-PD-(L)-1 ; ici, il s'agit du 4^e de la classe.

Le suivi de l'ATU cohorte n'a pas montré de signal particulier.

Le CSP ne propose d'actions supplémentaires au vu du suivi existant dans les PSUR.

L'avis est adopté à l'unanimité.

Votes	
Nombre de votants	8
Nombre d'avis favorables	8
Nombre d'avis défavorables	/
Nombre d'abstentions	/

OPDIVO (nivolumab ((MAMMIFERE/HAMSTER/CELLULES CHO)))

Ulcère cornéen

Numéro CM	6345
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP1-ONCO
CRPV ou experts en charge	Mme Martine ALT-TEBACHER (STRASBOURG) M. Chouki CHENAF (CLERMONT)
Traitement des DPI	Oui

Avis du CSP

L'information actuelle mentionne le risque de rejet de greffe d'organe solide. Ici, il s'agit d'une non prise de greffe de cornée (tissu). Il est proposé de revoir l'information en précisant les situations de transplantation d'organes et de greffe de tissus. La prise en charge du risque de rejet de greffe se fait au cas par cas : un consensus entre l'état du patient et le risque de rejet (et de le supporter) est bien pris en compte en pratique clinique.

Les effets indésirables ophtalmologiques avec ce médicament sont de plusieurs types. Un suivi au cas par cas par le médecin est privilégié car ces atteintes sont rares voire très rare. Le patient a été pris en charge pour le traitement de la xérostomie concomitante, effet indésirable très fréquent. Ici il s'agit d'une nouvelle complication rare nécessitant une prise en charge spécifique.

Le CSP propose les actions suivantes :

- faire remonter ce signal dans le cadre du prochain PSUR en vue d'une inscription dans le RCP : ulcère cornéen et prise en charge spécifique.
- clarifier le libellé "Greffe de tissu ou transplantation d'organe solide" dans le RCP et vérification de la traduction par rapport au RCP en anglais.

L'avis est adopté à l'unanimité.

Votes	
Nombre de votants	8
Nombre d'avis favorables	8
Nombre d'avis défavorables	/
Nombre d'abstentions	/

ROACTEMRA (tocilizumab ((MAMMIFERE/HAMSTER/CELLULES CHO)))

pancréatite

Numéro CM	6369
Niveau de risque	SRM
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

Niveau de risque SRM maintenu.

Avis de M. Chenaf : il est en faveur de discuter une nouvelle analyse des cas de pancréatite selon l'évolution du nombre de cas français.

Les données de la dernière revue cumulative montre une diminution des cas avec une baisse de leur sévérité. Il paraît difficile de rouvrir le signal récemment clôturé en l'absence de nouveau cas bien documenté. Or, le présent cas marquant est insuffisamment documenté et douteux.

Le CSP ne propose pas la réouverture du signal.

L'avis est adopté à la majorité.

Votes	
Nombre de votants	8
Nombre d'avis favorables	7
Nombre d'avis défavorables	/
Nombre d'abstentions	1 : Me Alt-Tebacher

TRUXIMA (rituximab ((MAMMIFERE/HAMSTER/CELLULES CHO)))

Panniculite de la face interne des cuisses

Numéro CM	6385
Niveau de risque	SRM
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

Maintien du niveau de risque en SRM car l'EI est peu grave ; cependant l'arrêt du traitement constitue une perte de chance pour le patient.

Il s'agit du premier cas de panniculite avec un biosimilaire. Les autres cas concernaient Mabthera.

Les deux publications sur le sujet concernent le même cas rapporté, survenant chez un patient ayant un lymphome.

Une recherche dans EudraVigilance a permis d'identifier près de 50 cas de panniculite sous rituximab.

Prochain PSUR en novembre 2019 avec un rapport attendu en mars ou avril 2020.

Le CSP propose les actions suivantes :

- Maintien du niveau de risque SRM
- Investigations supplémentaires pour explorer le délai de survenue, le contexte et les médicaments associés.
- Solliciter le CRPV de Poitiers, rapporteur du cas, pour analyser les cas d'EudraVigilance de panniculite.

L'avis est adopté à l'unanimité.

Votes	
Nombre de votants	8
Nombre d'avis favorables	8
Nombre d'avis défavorables	/
Nombre d'abstentions	/

**HUMIRA 40 mg/0,8 ml, solution injectable, HULIO 40 mg, solution injectable
(adalimumab ((MAMMIFERE/HAMSTER/CHO)), adalimumab
((MAMMIFERE/HAMSTER/CHO)))**

Syndrome néphrotique

Numéro CM	6352
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP2-CARDIO
CRPV ou experts en charge	M. Jean-Luc FAILLIE (MONTPELLIER) Mme Haleh BAGHERI (TOULOUSE)
Traitement des DPI	Oui

Avis du CSP

Plusieurs signaux sont issus des cas marquants.
Une nouvelle enquête est en cours d'ouverture.
Cette enquête permettra ensuite d'évaluer la nécessité de l'étendre aux autres anti-TNF.

Le CSP propose l'inclusion des biosimilaires au périmètre de l'enquête de pharmacovigilance.

L'avis est adopté à l'unanimité.

Votes	
Nombre de votants	8
Nombre d'avis favorables	8
Nombre d'avis défavorables	/
Nombre d'abstentions	/

ROACTEMRA (tocilizumab ((MAMMIFERE/HAMSTER/CELLULES CHO)))

Myocardite - Rhabdomyolyse

Numéro CM	6343
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP2-CARDIO
CRPV ou experts en charge	Mme Anne DAUTRICHE (DIJON) Mme Marie-Blanche VALNET RABIER (BESANCON)
Traitement des DPI	Oui

Avis du CSP

Survenue de deux nouveaux cas.
Plusieurs publications évoquent le rôle de l'interleukine 6.

Le CSP propose une revue des données dans le cadre du prochain PSUR prévu en 2020.

L'avis est adopté à l'unanimité.

Votes	
Nombre de votants	8
Nombre d'avis favorables	8
Nombre d'avis défavorables	/
Nombre d'abstentions	/

QUTENZA 179 mg, patch cutané (capsaïcine)

Brûlure (2nd degré dans 3 cas)

Numéro CM	6384
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	DP3-DOLORH
CRPV ou experts en charge	M. Jean-Luc FAILLIE (MONTPELLIER) Mme Haleh BAGHERI (TOULOUSE)
Traitement des DPI	Oui

Avis du CSP

En 2018, le SMR a été évalué comme insuffisant dans le traitement des douleurs neuropathiques diabétiques périphériques chez les adultes. Les experts s'interrogent sur le niveau de SMR modéré dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques localisées chez les adultes non diabétiques, pour un médicament entraînant des brûlures du second degré et sur la possibilité d'une réévaluation du rapport B/R. Il est précisé que la capsaïcine est un composant actif du piment (*Capsicum*), irritant de l'épithélium des cellules des mammifères.

Suite aux interrogations des experts, la place de Qutenza dans la stratégie thérapeutique de la prise en charge des douleurs neuropathiques a été rappelé : il s'agit d'un traitement de seconde intention, en association. Ce traitement est utilisé pour des douleurs refractaires pour lesquelles il y a peu d'alternatives.

Les membres du CSP s'interrogent également sur le fait que certaines populations pourraient être particulièrement touchées par ces effets indésirables et qu'il conviendrait de regarder si les cas surviennent plus souvent chez les personnes âgées.

Il a été précisé que les cas français sont bien retrouvés dans Vigilyze avec l'observation d'une disproportionnalité.

Il est rappelé par l'ANSM que l'évaluation du SMR ne relève pas des missions de l'Agence mais de celle de la HAS.

Il est mentionné que la dernière réévaluation du B/R a eu lieu en 2019, et a abouti à un renouvellement de l'AMM au niveau européen.

Il a été mentionné que cet effet est d'ores et déjà listé dans l'AMM et associé à de nombreuses précautions d'emploi depuis 2013 suite à l'évaluation d'un signal européen (sur la base de cas américains).

Ainsi, Qutenza est un médicament comportant de nombreuses précautions d'emploi ; son utilisation doit faire l'objet d'une formation par les personnes le maniant, notamment pour la pose et le retrait du patch.

Les membres du CSP s'interrogent dans le cluster de cas sur le fait que les conditions de pose et de retrait du patch aient été respectées, au-delà du temps de pose lui-même.

Suite à la discussion, les membres du CSP ont conclu de façon suivante :

- Proposition de majorer le niveau de risque en SRM en raison de la gravité de l'EI et de la survenue de ce cluster de 3 cas.
- Proposition de solliciter le CRPV déclarant pour réaliser des investigations supplémentaires des 13 cas français, dans l'optique de vérifier si les personnes âgées constituent un facteur de risque. Cette analyse permettra également de vérifier le

respect des PE mentionnées dans le RCP et des conditions d'utilisation : modalités de pose et de retrait du patch.

L'avis est adopté à la majorité.

Votes	
Nombre de votants	8
Nombre d'avis favorables	2
Nombre d'avis défavorables	/
Nombre d'abstentions	6 : Me Alt-Tebacher; M.Chouchana; Me Disson-Dautriche; Me Gautier; Me Guillemant-Massy; Me Lepelley.

ZALVISO (citrates de sufentanil)

Bradypnée

Numéro CM	6398
Niveau de risque	SRM
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

Le libellé qui a été ajouté pour l'ensemble des opoïdes est assez large et concerne les médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines et médicaments apparentés. Une interaction avec les autres médicaments dépresseurs centraux est mentionnées dans le RCP.

Le CSP ne propose pas d'actions ou de mesures supplémentaires.

L'avis est adopté à l'unanimité.

Votes	
Nombre de votants	8
Nombre d'avis favorables	8
Nombre d'avis défavorables	/
Nombre d'abstentions	/

IMOVANE (zopiclone)

Cécité bilatérale frustrée

Numéro CM	6395
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DP3-SYNAPS
CRPV ou experts en charge	Mme Marion LEPELLEY (GRENOBLE) Mme Marie-Noëlle BEYENS (SAINT-ETIENNE)
Traitement des DPI	Oui

Avis du CSP

Effet indésirable inhabituel.

Deux cas sont retrouvés dans la BNPV. Les experts font remarquer que les deux cas de cécité bilatérale sont très similaires.

Il est fait mention des antécédents des patients, également similaires : patients diabétiques, avec antécédents de dyslipidémie notamment.

Les cas dans EudraVigilance n'ont pas montré de similitude avec ces deux cas.

Le CSP ne propose d'actions supplémentaires.

L'avis est adopté à l'unanimité.

Votes	
Nombre de votants	8
Nombre d'avis favorables	8
Nombre d'avis défavorables	/
Nombre d'abstentions	/

TRUVADA, TENOFOVIR DISOPROXIL (emtricitabine/ténofovir disoproxil (fumarate de), fumarate de ténofovir disoproxil)

EMM/sans EI

Numéro CM	6372
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DP4-VIRO
CRPV ou experts en charge	Mme Elisabeth POLARD (RENNES) Mme Nathalie MASSY (ROUEN)
Traitement des DPI	Oui

Avis du CSP

Historique : précédent signal de ce type en février 2018 ; diffusion d'un message via le CNOP. Elaboration d'un guide dénommé 'Aide à la délivrance de la PREP' imprimé et diffusé à 5 000 exemplaires.

Le nom du générique qui a été délivré n'a pu être identifié. Le rôle éventuel des logiciels d'aide à la délivrance utilisés n'est pas retenu : l'affichage des DCI se faisant par ordre alphabétique, Truvada (emtricitabine/tenofovir) ne se trouve pas à la suite de Viread (tenofovir), ce qui élimine cette possibilité. La possibilité d'un rangement à proximité des deux spécialités et d'une similitude des conditionnements comme source de confusion a été évoquée.

Proposition de mettre en place un groupe multipartite incluant associations de patients (TRT5 en interaction avec AIDES), CNOP, ANSM et CRPV afin de proposer une communication sur ce risque de confusion avec les génériques sachant qu'une mise à jour de la brochure d'aide à la délivrance par le CNOP et AIDES attirant notamment la vigilance sur ce risque pourrait être réalisée. Une plaquette d'aide à la délivrance plus synthétique et pratique (format recto seul) pourrait être envisagée.

Le canal dossier pharmaceutique a été cité comme possible source de transmission de l'information.

L'avis est adopté à l'unanimité.

Votes	
Nombre de votants	8
Nombre d'avis favorables	8
Nombre d'avis défavorables	/
Nombre d'abstentions	/

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.anism.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).

MEdDRA :

La terminologie du dictionnaire médical des affaires réglementaires (Medical Dictionary for Regulatory Activities, abrégé sous le sigle MedDRA), est la terminologie médicale internationale développée à l'initiative de la Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH) des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain.

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.anism.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 PBRER 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
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 versus sécurité du médicament)
CEGGIDD :	Centre Gratuit d'Information, de Dépistage et de Diagnostic
CESPHARM :	Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française
CM :	Cas marquant
CNOP :	Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens
CRPV :	Centre régional de Pharmacovigilance
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.
NC	Non concerné
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
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