

Compte-rendu

Direction : SURVEILLANCE

Pôle : Gestion du signal

Personne en charge : Evelyne PIERRON

COMITE SCIENTIFIQUE PERMANENT Pharmaco-Surveillance et Bon Usage Formation restreinte SIGNAL

Séance du 09/12/2025

Ordre du jour

N°	Points prévus à l'ordre du jour	Pour avis, audition, information, adoption ou discussion
1.	Introduction	
1.1	Point sur les déclarations publiques d'intérêt et les situations de conflit d'intérêt	pour information
2.	Dossiers thématiques	
2.1	Revue de cas marquants et erreurs médicamenteuses marquantes	pour discussion
2.2	Questions diverses	pour information

Membres et autres participants

Nom des participants	Membre titulaire	Présent sur site	Présent visio	Absent/ excusé
AUFFRET Marine	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BELLET Florelle	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
CHENAF Chouki	Membre suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DRICI Milou	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DUBOURDIEU Jean-Louis	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FEDRIZZI Sophie	Membre suppléant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GRAS-CHAMPEL Valérie	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
JANTZEM Hélène	Membre suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JONVILLE-BERA Annie-Pierre	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LACON François	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAGARCE Laurence	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LAROCHE Marie-Laure	Membre suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEBRUN-VIGNES Bénédicte	Membre suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEPELLEY Marion	Membre suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PINEL Sylvine	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
TEINTURIER Nathalie	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
THOMAS Laure	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
YELEHE-OKOUMA Mélissa	Membre suppléant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Participants ANSM

NOM Prénom	Direction	Présent Sur site	Présent Visio	Absent/ excusé
LAFOREST-BRUNEAUX Agnès	Directrice adjointe SURV	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
POROKHOV Béatrice	Conseillère auprès de la direction SURV	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIERRON Evelyne	Cheffe de pôle SURV / SIGNAL	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BACHA Sabrina	Évaluatrice SURV / SIGNAL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BIDAULT Irène	Évaluatrice SURV / SIGNAL	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CALLOT Delphine	Évaluatrice SURV / SIGNAL	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EMERY-MOREL Frédérique	Cheffe de Projet RS SURV / SIGNAL	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MENARD Honorine	Stagiaire SURV / SIGNAL	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SANCTUSSY Dina	Référente SURV/ SECURISATION	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TONNAY Véronique	Référente SURV/ SECURISATION	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hélène BARILLIER	Évaluatrice SURV / PILOTAGE	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NAISSANT Gwladys	Cheffe de pôle DMM1 / ONCO	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BRETON Emilie	Évaluatrice DMM1 / ONCO	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ILLOUZ Jérémie	Évaluateur DMM1 / ONCO	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BENLAZHAR Anissa	Cheffe de pôle DMM1 / NHEO	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BOUDJEDIR Sara	Stagiaire DMM1 / NHEO	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

FORNACCARI Roxane	Evaluatrice NHEO	DMM1 /	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TARDIEU Marie	Cheffe de pôle GEPO	DMM1 /	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BURRUS Benjamin	Evaluateur GEPO	DMM1 /	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Introduction

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 qu'aucune situation de conflits d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard des dossiers de l'ordre du jour.

Dossiers

RYBREVANT (amivantamab)

**2 cas : Dermatoses pustuleuses érosives du cuir chevelu - Périonyxis -
Botryomycome - Oedème du membre inférieur, prenant le godet - Myalgie -
Neutropénie - Herpès**

Numéro/type	12459/SRI
Laboratoire(s)	JANSSEN-CILAG - ISSY LES MOULINEAUX
Direction produit concernée	DMM 1-POLE 1-ONCO
Expert(s)	Madame Laurence LAGARCE, Annie-Pierre JONVILLE-BERA Madame Sophie FEDRIZZI

Conclusions du CSP

Il s'agit de 2 cas codés « dermatose pustuleuse érosive du cuir chevelu » qui correspondent après discussion à un tableau de pseudo-dermatose pustuleuse érosive du cuir chevelu qui fait partie des éruptions papulo-pustuleuses décrites avec les anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) et d'évolution favorable sous antibiothérapie.

Une évaluation du risque d'EPD (Erosive Pustular Dermatitis) a été présentée lors d'un précédent PSUSA en 2024. Le signal n'a finalement pas été retenu suite à l'évaluation d'une revue cumulative, et avec, parmi les arguments fournis, le fait qu'un rash sévère pouvait simuler une dermatose érosive pustuleuse.

Il est bien précisé en "mises en garde et précautions d'emploi" (rubrique 4.4 du RCP) le risque de « rash (incluant des dermatites acnéiformes) ». Cependant, la discussion a porté sur le terme de "rash" listé dans le tableau en rubrique 4.8 "effets indésirables" et qui est un terme anglais désignant pour le clinicien une éruption sans plus de précision. Il est mentionné, en référence en bas de ce tableau, que ce terme « rash » correspond à un « groupement de termes » mais sans précision des termes concernés. Ce type d'éruption papulo-pustuleuse (ou dermatite acnéiforme) reste particulière et il est important qu'il soit mentionné de façon distincte dans le RCP dans la rubrique "effets indésirables" et dans la notice pour le patient. Il s'agit d'un effet attendu et fréquent, avec une possible localisation sur le cuir chevelu et un risque possible d'atteinte sévère avec surinfection, qui doit être traité comme une atteinte papulo-pustuleuse du reste du corps par antibiothérapie. Il est rappelé que l'accès à une consultation en dermatologie suggéré pour la prise en charge, est souvent sujette à un délai très long.

A noter qu'il existe une prophylaxie définie pour les effets cutanés en rubrique "mises en garde et précautions d'emploi" du RCP prévue avec de la doxycycline mais il est cité aussi la minocycline qui, actuellement en France, n'a plus de place en première ligne de traitement. Il est aussi préconisé l'application d'une lotion antibiotique

(clindamycine) sur le cuir chevelu, témoin indirect de cette localisation possible d'un effet indésirable mais qui interroge aussi sur le plan de l'écologie bactérienne. A noter que les antibiotiques cités sont liés à l'étude clinique de phase II COCOON (2023-505863-35-00) et que la minocycline et la clindamycine ne sont que des exemples (mentions du RCP non contraignantes).

Proposition :

Il est proposé de faire un commentaire dans le prochain PSUSA (2025) sur la base des données de pharmacovigilance et de la littérature afin de revoir l'information produit sur le libellé des éruptions (« rash ») en précisant qu'il peut s'agir d'éruption papulo-pustuleuse en particulier du cuir chevelu, dans la rubrique des effets indésirables. Une fiche informative pourrait aussi répondre à ce besoin de complément d'information.

Proposition si besoin de renforcer nos commentaires au niveau européen en prenant l'avis du coordonnateur de la task force européenne dédiée à la gestion des effets indésirables dermatologiques liés aux traitements anticancéreux sous l'égide de l'European Academy of Dermatology and Venereology.

L'avis est adopté à l'unanimité.

VORANIGO (vorasidénib)
Hépatite cytolytique aiguë

Numéro/type	12443/SRI
Laboratoire(s)	LES LABORATOIRES SERVIER - SURESNES
Direction produit concernée	DMM 1-POLE 1-ONCO
Expert(s)	Madame Sylvine PINEL Madame Bénédicte LEBRUN-VIGNES

Conclusions du CSP

Ce cas rapporte la survenue d'une hépatite cytolytique (confirmée histologiquement) avec une augmentation des ALAT de grade 4 lors d'un traitement par vorasidenib, VORANIGO, médicament disponible en AAC (autorisation d'accès compassionnel) et disposant d'une AMM européenne depuis le 17 septembre 2025.

Le risque d'augmentation des transaminases en cours de traitement par du VORANIGO est mentionnée dans plusieurs sections du RCP (4.2, 4.4 et 4.8) avec notamment des modalités d'adaptation de posologies en cas d'élévation des transaminases de grade 4.

Une variation du RCP du VORANIGO, visant à mieux caractériser l'hépatotoxicité associée à ce médicament est en cours d'évaluation avec des précisions sur la nature des hépatites observées. Il n'est à ce stade pas consultable par les professionnels de santé.

Les discussions ont porté, dans le cadre de l'AAC (qui se termine fin février 2026) sur

- L'accessibilité au RCP européen du VORANIGO ;
- La possibilité d'informer les utilisateurs de cette actualisation prévue sur le risque hépatique dans le cadre du protocole d'utilisation thérapeutique encadrant cet accès dérogatoire en attendant la mise à disposition selon l'AMM et la modification du RCP. Cette modification du RCP a été proposée aussi dans le cadre du suivi de cet accès dérogatoire par le CRPV en charge du suivi et qui a probablement motivé le dépôt de la variation par le laboratoire.

Proposition :

Mettre à disposition sur le site de l'ANSM le RCP européen.

Vérifier sur le plan réglementaire la possibilité de mettre à jour le protocole d'utilisation thérapeutique avec les éléments du RCP en cours de validation dans le cadre de l'AMM en attendant la mise à disposition du médicament selon l'AMM et la modification du RCP.

L'avis est adopté à l'unanimité.

TRISENOX (trioxyde d'arsenic)

Angiosarcome hépatique

Numéro/type	12419/SRI
Laboratoire(s)	TEVA SANTE - COURBEVOIE
Direction produit concernée	DMM 1-POLE 2-HEMATO
Expert(s)	Monsieur Milou DRICI Madame Hélène JANTZEM

Conclusions du CSP

Homme âgé de la quarantaine, sans antécédent, ayant présenté un angiosarcome hépatique 4.5 mois après le début d'un traitement par trioxyde d'arsenic prescrit pour une leucémie aiguë promyélocytaire (LAM3). Cet angiosarcome est apparu sur les imageries (réalisées dans le cadre du bilan fait pour la LAM3) entre le début du traitement et l'apparition de signes cliniques et biologiques 4.5 mois après le début du traitement. À noter que le patient était en rémission complète de sa LAM3. Ce patient est décédé des suites de l'angiosarcome 21 jours après le diagnostic.

La substance active du TRISENOX, le trioxyde d'arsenic, est mentionné comme cancérigène chez l'homme. La survenue d'un deuxième cancer primitif est surveillée. Cependant, il a été proposé que, malgré ce court délai de survenue, ce cas soit présenté et discuté du fait de la particularité de ce type de cancer, décrit dans la littérature ancienne mais dans un contexte d'exposition différente puisque professionnelle (par exemple pour des vignerons utilisant un produit à base d'arsenic) ou environnementale à l'arsenic. Il est interrogé la raison pour laquelle ce risque en lien avec une exposition environnementale n'est pas mentionné dans le RCP. Les équipes en charge de l'évaluation toxicologique pourront être sollicitées sur l'aspect environnemental.

Proposition qu'un focus sur le risque d'angiosarcome soit présenté dans le prochain PSUSA en septembre 2028.

Discussion aussi sur l'intérêt d'une étude pharmaco-épidémiologique.

Proposition :

En tant que PRAC rapporteur, il sera demandé, dans le cadre du suivi des cas de cancer, qu'un focus sur le risque d'angiosarcome soit présenté dans le prochain PSUSA en septembre 2028.

Sollicitation de la faisabilité d'une étude épidémiologique dans le cadre du projet européen DARWIN au moment de l'évaluation du PSUSA EU.

Actualisation des données toxicologiques.

L'avis est adopté à l'unanimité.

TEZSPIRE (tézépelumab)
Accident vasculaire cérébral ischémique

Numéro/type	12407/SRI
Laboratoire(s)	ASTRAZENECA - COURBEVOIE
Direction produit concernée	DMM 1-POLE 5-ENDO
Expert(s)	Madame Laurence LAGARCE, Annie-Pierre JONVILLE-BERA Madame Sophie FEDRIZZI

Conclusions du CSP

Femme âgée de la cinquantaine, ayant présenté un AVC de type lésion ischémique hyper aiguë partiellement constituée dans le territoire sylvien superficiel droit, sans remaniement hémorragique sur une occlusion du segment M1 distal alors qu'elle était traitée par Tezspire pour un asthme. Le bilan étiologique exhaustif était négatif. 31 cas d'AVC et 5 cas d'AIT concernant le tézépelumab ont été identifiés dans la base Vigibase au 24/09/2025. Le PGR en vigueur mentionne le risque cardio-vasculaire comme étant un risque potentiel important. Il a été rapporté dans les essais cliniques des événements cardiaques en particulier ischémiques. À la suite d'un précédent cas marquant chez un adolescent, il a été fourni une revue des cas d'AVC qui a été non concluante reposant sur une majorité de cas américains mal documentés car issus d'un "patient program access". A noter également, l'absence de disproportionnalité dans EudraVigilance qui a été mentionnée lors de l'évaluation du PSUSA 202412. A l'issue de l'évaluation de l'autorisation de mise sur le marché le CHMP avait tout de même considéré le risque de MACE (événements cardiaques indésirables majeurs) suffisant pour introduire une mise en garde dans le RCP qu'ils devaient être suivi dans les PSURs.

Une étude PASS a débuté en mai 2025 (<https://catalogues.ema.europa.eu/node/4070/resources>) : il s'agit d'une étude de cohorte longitudinale multi-centrique à partir de bases de données de remboursements dans certains pays (Danemark, Allemagne, France et USA) qui prévoit une évaluation du risque d'infarctus du myocarde non fatal, de maladie coronarienne, d'AVC non fatal, d'arythmie, d'insuffisance cardiaque et de décès d'origine cardio-vasculaire chez des adolescents/adultes traités par Tezspire par comparaison aux patients non traités. Il est attendu que plus de 95 000 patients soient inclus avec, par exemple, un minimum de 16 000 patients attendus pour voir le risque d'IDM doublé. Un premier rapport intermédiaire est attendu en avril 2026 ainsi que le prochain PSUSA (2026) laissant la possibilité de faire un commentaire sur les cas bien documentés. Ensuite, un autre rapport intermédiaire est attendu en avril 2028 et un rapport final en mai 2030.

Il est rappelé le libellé actuel sur le risque cardio-vasculaire :

Rubrique 4.4 du RCP de Tezspire

"Événements cardiaques graves

Dans une étude clinique à long terme, un déséquilibre numérique des événements indésirables cardiaques graves a été observé dans le groupe de patients traités par tézépélumab par rapport au placebo. Il n'a pas été établi de lien de causalité entre tézépélumab et ces événements, et il n'a pu être identifié de population à risque de ces événements.

Les patients doivent être informés qu'en cas d'apparition de signes ou symptômes évocateurs d'un événement cardiaque (tels que douleur thoracique, dyspnée, malaise, sensation d'étourdissement ou d'évanouissement), ils doivent consulter immédiatement un médecin. La survenue d'un événement cardiaque grave pendant le traitement par tézépélumab doit conduire à l'interruption des administrations de tézépélumab jusqu'à la stabilisation de l'événement aigu.

Il n'existe actuellement aucune donnée sur la reprise du traitement chez les patients qui ont développé un événement cardiaque ou une infection grave."

Rubrique 2 de la notice patient :

"Faites attention à tous les symptômes qui peuvent être des signes cardiaques, tels que :

- douleur thoracique ;*
- essoufflement ;*
- un sentiment général d'inconfort, de maladie ou de sensation de mal-être ;*
- sensation d'étourdissement ou d'évanouissement.*

Si vous remarquez l'un de ces signes, parlez-en immédiatement à un médecin ou à un(e) infirmier/ère."

Proposition :

Commentaires lors de l'évaluation du prochain PSUSA (2026) à partir des cas bien documentés.

Évaluation du premier rapport de l'étude PASS sur le risque cardiovasculaire attendu en mai 2026.

L'avis est adopté à l'unanimité.

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