

# Compte-rendu

Direction : Surveillance

Pôle : Pilotage

Personnes en charge : B. Jacquot

## Comité scientifique permanent - Pharmaco-surveillance et bon usage – Formation restreinte Expertise et bon usage

Séance du 16/12/2025

### Ordre du jour

| N°  | Points prévus à l'ordre du jour                                                                                                               |                  |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 1   | Ordre du Jour et gestion des liens d'intérêts                                                                                                 | Pour information |
| 2.  | Dossiers Produits – Substances                                                                                                                |                  |
| 2.1 | Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux spécialités à base d'ivacaftor                                                            | Pour discussion  |
| 2.2 | Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux médicaments antiviraux dans le traitement des patients atteints de la COVID-19 (PAXLOVID) | Pour discussion  |
| 2.3 | Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins contre la COVID-19 (Vaccin COMIRNATY)                                             | Pour discussion  |
| 2.4 | Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins contre la COVID-19 (Vaccin SPIKEVAX)                                              | Pour discussion  |
| 2.5 | Enquête nationale de pharmacovigilance relative à la spécialité FINTEPLA                                                                      | Pour discussion  |
| 2.6 | Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux produits de nutrition parentérale                                                         | Pour discussion  |
| 3.  | Projet transparence des expertises                                                                                                            | Pour discussion  |
| 4.  | Point Divers                                                                                                                                  | Pour information |

## Membres et autres participants

| Nom des participants        | Statut             | Présent sur site         | Présent visio                       | Absent / excusé                     |
|-----------------------------|--------------------|--------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| BERDAI Driss                | Membre Experts     | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| GERARD Alexandre            | Membre Experts     | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| ZAMY Michèle                | Membre Experts     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| STORCK Wilhelm              | Membre Suppléant   | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| GAUTIER Sophie              | Membre Titulaire   | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| MOREL Aurore                | Membre Suppléant   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| FAILLIE Jean Luc            | Membre Titulaire   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| BAGHERI Haleh               | Membre Suppléant   | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| CHOUCHANA Laurent           | Membre Titulaire   | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| ROUBY Franck                | Membre Suppléant   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| POLARD Elisabeth            | Membre Titulaire   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| MASSY Nathalie              | Membre Suppléant   | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| VALNET RABIER Marie Blanche | Membre Titulaire   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| DAUTRICHE Anne              | Membre Suppléant   | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| VEYRAC Gwenaëlle            | Membre Titulaire   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| MAHE Julien                 | Membre Suppléant   | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| PELE-DEDIEU Gérard          | Membre             | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| PELLEGRINO ARONICA Audrey   | Membre             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| BERGERON Sandrine           | Experte ponctuelle | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| AUFFRET Marine              | Experte ponctuelle | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| BIHAN Kevin                 | Expert ponctuel    | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| MICALLEF Joëlle             | Experte ponctuelle | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| SAILLER Laurent             | Invité             | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| GRAS-CHAMPEL Valérie        | Experte ponctuelle | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |

## Participants ANSM

| Nom des participants                                                                                   | Statut                           | Présent sur site                    | Présent visio                       | Absent / excusé          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| <b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>                                                                    |                                  |                                     |                                     |                          |
| LAFOREST<br>BRUNEAUX<br>Agnès                                                                          | Directrice<br>adjointe           | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> |
| VIAL Thierry                                                                                           | Conseiller<br>médical            | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| FAIDI Souad                                                                                            | Chargée de<br>mission            | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>Pôle pilotage</b>                                                                                   |                                  |                                     |                                     |                          |
| JACQUOT<br>Baptiste                                                                                    | Evaluateur                       | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> |
| <b>Pôle sécurisation</b>                                                                               |                                  |                                     |                                     |                          |
| ALLUE Delphine                                                                                         | Référente                        | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| BONAMENT<br>Marine                                                                                     | Stagiaire                        | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| FERARD Claire                                                                                          | Cheffe de pôle<br>et modératrice | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> |
| MONZON Emilie                                                                                          | Référente                        | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> |
| PAGE Annabelle                                                                                         | Référente                        | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> |
| PERRIOT<br>Sylvain                                                                                     | Référent                         | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> |
| SANCTUSSY<br>Dina                                                                                      | Référente                        | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> |
| <b>Pôle gestion du signal</b>                                                                          |                                  |                                     |                                     |                          |
| BIDAULT Irène                                                                                          | Evaluatrice                      | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| PIERRON<br>Evelyne                                                                                     | Cheffe de pôle                   | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 1</b>                                                                |                                  |                                     |                                     |                          |
| <b>Pôle 4 : Cardiologie, vaisseaux thrombose réanimation, antidotes, stomatologie et ophtalmologie</b> |                                  |                                     |                                     |                          |
| GOEBEL<br>Françoise                                                                                    | Evaluatrice                      | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| HAY Bénédicte                                                                                          | Cheffe de pôle                   | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>Pôle 5 : Endocrinologie, gynéco-obstétrique, urologie, pneumologie, orl, allergologie</b>           |                                  |                                     |                                     |                          |
| BURRUS<br>Benjamin                                                                                     | Evaluateur                       | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| TARDIEU Marie                                                                                          | Cheffe de pôle                   | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 2</b>                                                                |                                  |                                     |                                     |                          |
| <b>Pôle 1 : Neurologie, psychiatrie</b>                                                                |                                  |                                     |                                     |                          |
| DEPRENEUF<br>Guillaume                                                                                 | Evaluateur                       | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| GARRET Martin                                                                                          | Chef de pôle                     | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>Pôle 4 : Maladies infectieuses et émergentes</b>                                                    |                                  |                                     |                                     |                          |
| AIT LBACHA<br>Hicham                                                                                   | Chef de pôle                     | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

|                    |             |                          |                                     |                          |
|--------------------|-------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| LUPPI Béatrice     | Evaluatrice | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| CROMMELYNCK Samuel | Evaluateur  | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| SHAIM Youssef      | Evaluateur  | <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, précise qu'aucune situation de conflits d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard des dossiers de l'ordre du jour.

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

## Dossiers

### Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux spécialités à base d'ivacaftor

|                             |                                  |
|-----------------------------|----------------------------------|
| Laboratoires                | Vertex Pharmaceuticals           |
| Direction produit concernée | Direction médicale médicaments 1 |
| Expert(s)                   | CRPV de Lille                    |

## Présentation du dossier

### Introduction

Ce deuxième rapport d'enquête nationale de pharmacovigilance concerne l'ivacaftor (IVA), seul ou en association avec l'élexacaftor (ELE), le tézacaftor (TEZ) et le lumacaftor (LUM), présents dans les spécialités KAFTRIO (ELE/TEZ/IVA), KALYDECO (IVA), SYMKEVI (IVA/TEZ), ORKAMBI (LUM/IVA). Ces médicaments, prescrits le plus souvent en association, constituent les premiers traitements étiologiques de la mucoviscidose et sont indiqués chez les patients âgés de 6 ans et plus, homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR ou bien hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale. Ils font partie de la classe des modulateurs du canal CFTR (« caftors » ou encore CFTRm).

Cette classe de médicaments comprend des potentialisateurs (ivacaftor, IVA) qui ont pour rôle d'augmenter la fréquence d'ouverture du canal CFTR pour permettre le passage des ions chlorures, et des correcteurs (élexacaftor, ELE, lumacaftor, LUM, tézacaftor, TEZ), qui facilitent la maturation et le transport intracellulaires de la protéine

CFTR pour augmenter son expression membranaire. Ils ont obtenu leur autorisation de mise sur le marché (AMM) le 23/07/2012 pour KALYDECO, le 19/11/2015 pour ORKAMBI, le 31/10/2018 pour SYMKEVI et le 21/08/2020 pour KAFTRIO et sont commercialisés en France depuis le 24/05/2015, 23/07/2019, 06/07/2021 et 06/07/2021 respectivement. L'ouverture de l'enquête de pharmacovigilance (PV) concernant les spécialités à base d'ivacaftor (IVA) (seul ou en association à éléxacaftor/tézacaftor (ELE/TEZ) ; lumacaftor (LUM) ; tézacaftor (TEZ)) avait été décidée dans le cadre du Comité Scientifique Permanent Surveillance et Pharmacovigilance (CSP) – formation restreinte « Signal » du 04/04/2023 suite à divers signalements d'effets indésirables (EI) évocateurs, non listés, concernant les modulateurs du canal CFTR. Le premier rapport dont l'objectif était de réaliser un bilan sur le profil de sécurité des spécialités concernées à partir des observations reçues par le réseau français de pharmacovigilance, avait permis de détecter, au niveau national, des signaux potentiels concernant les troubles neuropsychiatriques avec une attention particulière chez l'enfant de moins de 12 ans et chez l'adolescent, la prise de poids avec une attention particulière chez les patients à risque de surpoids ou d'obésité, et l'augmentation de la fertilité (voir CSP RGA du 09/10/2023 et du 04/06/2024 ). L'analyse des cas issus de la BNPV avait également permis d'apporter des précisions sur un certain nombre d'EI déjà listés ou non décrits dans les RCP/Notices et pour lesquels une surveillance avait été proposée. Les objectifs de ce 2ème rapport sont : (i) Confirmer les signaux potentiels avec un focus concernant la prise de poids, les troubles neuropsychiatriques de type fatigue/insomnie, anxiété, trouble du comportement avec une attention particulière chez l'enfant de moins de 12 ans ; (ii) mieux caractériser (nature et sévérité) les signaux avérés dont les réactions cutanées et les atteintes hépatiques, (iii) surveiller certains EI d'intérêt identifiés dans le premier rapport comprenant les troubles oculaires (sécheresse, orgelet/chalazion), rhabdomyolyses, arthralgies/myalgies, alopecie, photosensibilité, troubles menstruels et douleurs testiculaires, et cas de cancer.

## Méthode

Pour ce rapport d'enquête nationale de pharmacovigilance, couvrant la période du 01/11/2023 au 31/05/2025, le CRPV rapporteur a analysé les données suivantes :

- Les cas graves et non graves de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV), du 01/11/2023 au 31/05/2025 notamment les cas marquants, cas de mésusage, ainsi que les erreurs médicamenteuses avec ou sans effet indésirable (EI) ;
- Les cas graves et non graves envoyés par le ou les laboratoires, du 01/11/2023 au 31/05/2025 notamment les cas de mésusage, ainsi que les erreurs médicamenteuses avec ou sans EI ;
- Les données des PSURs (Periodic Safety Update Reports) et des PSUSAs (PSUR single assessments) du 21/04/2024 au 20/10/2024 pour KAFTRIO, du 20/05/2023 au 19/05/2024 pour ORKAMBI, du 12/02/2023 au 11/02/2024 pour SYMKEVI et du 24/01/2020 au 23/01/2023 pour KALYDECO ;
- Les données de la Détection Automatisée du Signal (DAS) du 02/06/2025 dans la BNPV ;
- Les données de la littérature scientifique (recherche effectuée en octobre 2025);

- Les chiffres de vente et les données d'exposition ;

Dans de nombreux dossiers, les patients présentaient plusieurs effets indésirables (EI) portant sur des organes différents et avec un critère de gravité différent. L'analyse a été réalisée par cas, ne prenant en compte que l'EI principal.

## Principaux résultats et discussion

Au total, le CRPV rapporteur a reçu 471 cas d'EI et 1 cas sans EI (309 issus de la BNPV / 163 de la base de PV du laboratoire). Parmi ces cas, 114 ont été exclus de l'analyse (42 cas de grossesse issus de la BNPV et 3 cas de grossesse transmis par le laboratoire qui feront l'objet d'un rapport d'expertise spécifique (en lien avec le CSP RGA), 1 doublon identifié dans les cas BNPV, 68 cas français issus de publications, transmis par le laboratoire). Après exclusion de ces cas, l'analyse détaillée a porté sur les cas issus de la BNPV : 265 cas avec EI (âge moyen  $19 \pm 15,9$  ans, 145 femmes, 120 hommes) dont 111 graves, 154 non graves et 1 cas sans EI (erreur humaine, inversion de prise entre KAFTRIO et KALYDECO, sans effet indésirable, non détaillée). Pour les EI d'intérêt, définis dans la méthodologie, seuls les cas français fournis par la firme sur la période de l'enquête permettant de répondre à l'objectif de ce rapport ont été sélectionnés selon leur pertinence pour compléter l'analyse des données de la BNPV sur la même période.

Au regard du premier rapport, les données analysées sur cette deuxième période d'enquête, confortent les signaux potentiels de troubles neuropsychiatriques notamment de troubles du comportement à type d'agitation/ hyperactivité chez le jeune enfant et de prise de poids/ hyperphagie qui peut s'avérer problématique chez certains patients (jeune enfant, patients déjà en surpoids).

Parmi les EI à surveiller identifiés dans le précédent rapport, les affections oculaires, 3ème classe de systèmes d'organes la plus représentée sur l'ensemble des EI rapportés, affectant particulièrement la paupière (chalazion, orgelet, blépharite) et la sécheresse oculaire, passent en signal potentiel (un premier commentaire ayant déjà été remonté au niveau européen par la France). Les affections musculosquelettiques avec des EI à type d'arthralgie, myalgie et rhabdomyolyse (vigilance sur les associations de médicaments pourvoyeurs) ; les troubles menstruels et les cas de cancer sont à surveiller.

Concernant les atteintes hépatiques et cutanées qu'il s'agissait de caractériser plus précisément dans leur nature, leur sévérité et leur évolution, l'analyse des données de la période couverte par ce rapport amène à proposer : pour les affections hépatiques, une poursuite du suivi dans le cadre de l'enquête avec une attention particulière sur les patients aux antécédents hépatiques traités par CFTRm et sur les délais de survenue de ces atteintes hépatiques ; et pour les affections cutanées, la poursuite de la surveillance notamment de nouvelles manifestations rapportées (éruptions eczématiformes, rosacée cutanée et oculaire).

Une partie importante de l'analyse a été consacrée aux adaptations posologiques, inversion des prises de KAFTRIO et KALYDECO, diminution de la dose de KAFTRIO +/- arrêt du KALYDECO, espacement des prises, parfois associées entre elles, surtout pratiquées dans les contextes de troubles neuropsychiatriques et hépatiques, et qui permettent dans la majorité des cas de poursuivre/ réintroduire le traitement avec une meilleure tolérance et un contrôle satisfaisant de la pathologie.

Enfin, l'analyse des données n'a pas mis en évidence de nouveau cas d'intérêt sur les autres classes de systèmes d'organes.

### Conclusions du CRPV rapporteur

Les données de pharmacovigilance analysées sur la période confortent les signaux potentiels de troubles neuropsychiatriques, particulièrement de troubles du comportement (agitation/ hyperactivité) chez le jeune enfant, de prise de poids anormale / hyperphagie avec une attention particulière chez le jeune enfant et les patients déjà à risque (surpoids, syndrome métabolique). Le CRPV rapporteur a identifié un nouveau signal potentiel concernant les troubles oculaires, notamment les chalazions, orgelet, sécheresse oculaire. Les affections cutanées (sévérités, nouvelles présentations cliniques), hépatiques (sévérité, délais tardifs de survenue, cas des patients avec antécédents de pathologie hépatique), musculosquelettiques (arthralgies, myalgies, rhabdomyolyse), les troubles menstruels et les cas de cancer restent à surveiller dans le cadre d'un suivi de routine de pharmacovigilance. Enfin, l'expert du CRPV rapporteur est en faveur de la poursuite de l'enquête nationale de pharmacovigilance avec adaptation de son périmètre et de ses objectifs.

### Discussions en CSP

Les principales discussions ont porté sur :

- Les affections neuropsychiatriques, en particulier agitation et hyperactivité. Plusieurs revues concernant les affections neuropsychiatriques rapportées avec les caftors ont été réalisées dans le cadre de l'évaluation des rapports périodiques actualisés de sécurité soumis par les laboratoires au niveau européen (PSUSA). Les libellés actuels des RCP/Notices récemment adoptés par le PRAC avec l'ajout des troubles du comportement, englobent implicitement les risques d'agitation/hyperactivité. Les signaux relatifs aux affections neuropsychiatriques ont été ainsi clos par le PRAC pour les caftors pour lesquels ces mises à jour des RCP/Notices ont été adoptées suite au PSUSA. Il n'est pas prévu d'ouvrir à nouveau ces signaux au niveau européen (pharmacovigilance de routine). Cependant, le suivi des revues de sécurité encore en cours pour les PSUSA concernés se poursuit.
- Les prises de poids anormales (surpoids, obésité) et hyperphagie (éventuellement associée aux troubles du comportement, à l'impulsivité), notamment dans la population pédiatrique. Les prises de poids anormales/hyperphagie sous caftors, notamment chez les enfants déjà à risque, nécessitent une attention particulière au vu du nombre d'articles de la littérature publiés sur le sujet depuis les derniers PSUSA, et des cas marquants signalés. Compte tenu de ce signal potentiel, il est envisagé de contacter les Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) afin de connaître leurs pratiques professionnelles en matière de recommandations hygiéno-diététiques/ prise en charge notamment nutritionnelle (y compris prévention) pour les patients sous caftors. Il est également envisagé de rouvrir une discussion au niveau européen sur les prises de poids anormales dans le cadre des commentaires du prochain PSUSA relatif à la triple association ELE/TEZ/IVA (le signal n'ayant pas été retenu à la suite d'une précédente revue

de cas pour tézacafitor/élexacafitor/ivacafitor), en insistant sur les nouvelles données disponibles et de la nécessité de surveillance des populations pédiatriques et des patients déjà à risque ;

- Les rhabdomyolyses chez les patients traités par caftors avec ou sans traitement concomitant par d'autres médicaments provoquant une élévation de la créatine phosphokinase sanguine (CPK). Ce signal potentiel est lié à la sévérité des cas de rhabdomyolyse et au risque d'interactions médicamenteuses dans une population dont l'espérance de vie augmente avec les comorbidités et d'autres traitements associés. Au regard de la gravité des cas de rhabdomyolyse rapportés et des données complémentaires de la littérature récente identifiées, il est envisagé d'ouvrir une discussion pour une revue de sécurité des cas graves de rhabdomyolyse au niveau européen, lors des commentaires du prochain PSUSA de la triple association (ELE/TEZ/IVA). Les substrats du polypeptide transporteur d'anions organiques (OATP) tels que notamment les statines et l'élexacafitor seront à prendre en considération ;
- Les adaptations posologiques de traitements par caftors. Ces adaptations (réduction de dose voire interruption ou arrêt de traitement, espacement des prises, inversion de prises des spécialités) sont pratiquées au cas par cas, notamment chez des patients présentant des effets indésirables tels que des troubles neuropsychiatriques ou certaines atteintes hépatiques. Les résultats de la présente enquête suggèrent que ces pratiques permettraient dans la majorité des cas une meilleure tolérance tout en maintenant une efficacité thérapeutique satisfaisante. En dehors des mentions des RCP, aucune autre recommandation officielle sur les adaptations de posologie de traitements par caftors n'existe à ce stade. En ce qui concerne les cas d'exposition de femmes enceintes aux caftors, il serait pertinent d'intégrer un volet bibliographique supplémentaire sur les adaptations posologiques pendant la grossesse dans la prochaine enquête ;
- Les affections oculaires. A la suite des commentaires de la France, une revue des troubles de la paupière du type orgelet et chalazion est attendue dans le cadre du PSUSA relatif à ELE/TEZ/IVA. Une attention sera portée lors de la phase de commentaires des autres PSUSA de caftors selon les données disponibles, y compris concernant les autres types d'affections oculaires.
- Les affections cutanées et hépatobiliaires. Aucune action immédiate n'est prévue au niveau européen, leur surveillance se poursuit dans le cadre de la pharmacovigilance de routine, et est maintenue dans le cadre de l'enquête. Des informations de sécurité relatives à ces types d'effets indésirables sont présentes dans les RCP/Notices des caftors, dont des mises en garde/précautions d'emploi (renforcement récent pour les atteintes hépatiques) ;
- Les troubles menstruels (effet indésirable listé pour ORKAMBI suite aux données d'une étude clinique pivot) et cas de cancer. Aucun signal nouveau n'a été identifié, leur suivi reste intégré à la pharmacovigilance de routine et maintenu dans le cadre de l'enquête ;

- Les interactions médicamenteuses. Le périmètre de surveillance des interactions sera élargi, avec une attention particulière aux psychotropes et aux médicaments prescrits à long terme ;
- La poursuite de l'enquête nationale. Il serait pertinent de recentrer l'enquête sur les points suivants : les signaux potentiels relatifs aux prises de poids et la prise en charge nutritionnelle des patients sous caftors, rhabdomyolyses associées ou non à des interactions médicamenteuses, adaptations posologiques en cas d'effets indésirables, et les effets indésirables à surveiller (affections cutanées, hépatiques, autres affections musculosquelettiques, troubles menstruels, cancers). Les cas d'exposition aux caftors durant la grossesse/allaitement continueront à faire l'objet d'un rapport d'expertise spécifique.

## Conclusions du CSP

Les membres sont en accord avec les conclusions du CRPV rapporteur, considèrent la rhabdomyolyse comme un signal potentiel, et sont favorables à la poursuite de l'enquête.

### Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux médicaments antiviraux dans le traitement des patients atteints de la COVID-19 (PAXLOVID)

|                                    |                                              |
|------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>Laboratoires</b>                | Laboratoire PFIZER                           |
| <b>Direction produit concernée</b> | Direction médicale médicaments 2             |
| <b>Expert(s)</b>                   | CRPV de Paris Pitié Salpêtrière – St-Antoine |

## Présentation du dossier

### Introduction

Ce 4<sup>ième</sup> rapport d'enquête nationale de pharmacovigilance concerne le PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir). Ce médicament est indiqué dans le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les patients adultes qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19. Il fait partie de la classe des antiviraux. Ce médicament (le nirmatrelvir) agit en inhibant – par peptidomimétisme - la protéase principale du SARS-CoV-2 (Mpro), également appelée protéase 3C-like (3CLpro) ou protéase nsp5, ce qui entraîne la prévention de la réplication virale. Le ritonavir inhibe le métabolisme du nirmatrelvir médié par le CYP3A, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de nirmatrelvir.

Ce médicament a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en France le 06/05/2022 après une phase de mise à disposition dans le cadre d'une autorisation d'accès précoce (AAP) depuis le 20/01/2022. Cette enquête nationale de pharmacovigilance intervient dans un contexte où le PAXLOVID est le premier et actuellement le seul traitement antiviral oral contre la COVID-19 commercialisé en

France et accessible en ville. Le PAXLOVID présente un risque important d'interactions médicamenteuses du fait principalement du ritonavir, utilisé comme 'booster' enzymatique. Par ailleurs, les erreurs médicamenteuses font également partie des paramètres importants à suivre.

Les 3 premiers rapports d'enquête de la surveillance du PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir) ont été menés sur les périodes allant du 06/05/2022 (fin de l'AAP) au 31/07/2022, du 01/08/2022 au 30/06/2023 et du 01/07/2023 au 30/06/2024. A l'issue du troisième rapport, les signaux identifiés (tous de force modérée) concernaient les confusions, les sensations vertigineuses et les saignements digestifs. A ces signaux s'ajoutaient des effets nécessitant une surveillance particulière, notamment (au regard de leur gravité potentielle) les neutropénies, les insuffisances rénales et les atteintes cardiaques.

Concernant les altérations du bilan hépatique, une mise en garde figure dans le RCP. Au regard des éléments disponibles à ce jour, cette information paraissait suffisante. Ces événements devaient malgré tout faire l'objet d'une surveillance.

Les cas d'interaction médicamenteuse, d'inefficacité et de décès ainsi que les situations d'erreurs médicamenteuses nécessitaient toujours une attention et une surveillance particulières.

Les objectifs de cette enquête sont de surveiller le profil de tolérance et de sécurité d'utilisation des médicaments antiviraux dans le traitement des patients atteints de la COVID-19.

## Méthode

Pour ce rapport d'enquête nationale de pharmacovigilance, couvrant la période du 01/07/2024 au 30/06/2025, le CRPV rapporteur a analysé les données enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance (sans restriction de population ou de gravité) et des cas transmis par le laboratoire ainsi que les données de la littérature internationale (Pubmed), du PSUR/PSUSA (Periodic Safety Update Reports/PSUR single assessment) et de la base mondiale de Pharmacovigilance (VigiBase/Vigilyze).

## Principaux résultats et discussion

Au total, le CRPV rapporteur a reçu 96 cas d'EI (46 issus de la BNPV + 50 de la base de PV du laboratoire).

Parmi ces cas, aucun n'a été exclu de l'analyse, aucun doublon n'ayant été identifié. Après dédoublonnage de ces cas, 96 cas dont 23 graves et 73 non graves ont été analysés (dont 0 cas issus du réseau des CAPTV). Les effets d'intérêt qui ont été observés sont : les erreurs médicamenteuses (N=31), les interactions médicamenteuses (N=6) dont 2 en lien avec un surdosage en immunosuppresseur, les décès (N=3), les inefficacités (N=5), les récurrences/récidives de la maladie (N=3), les insuffisances rénales en dehors d'une interaction médicamenteuse (N=1), les altérations – généralement cytolytique - du bilan hépatique (N=4) ainsi que les neutropénies (N=4), les atteintes cardiaques (N=2), les confusions (N=1) et les sensations vertigineuses (N=2).

Les données fournies par le laboratoire ont été jugées de qualité mauvaise du fait du manque de documentation (notamment pour les cas non graves).

Les données issues de la littérature, de la base mondiale de pharmacovigilance et du PSUR confirment les événements d'intérêt susmentionnés, mais ne font pas émerger de nouveaux signaux potentiels.

En comparaison avec les données antérieures à ce rapport d'enquête, il n'apparaît pas de modifications majeures concernant le profil de tolérance et de sécurité d'utilisation de ce médicament en dehors des neutropénies faisant désormais l'objet d'un signal et des atteintes cardiaques ne nécessitant plus de surveillance particulière.

### Conclusions du CRPV rapporteur

Le seul nouveau signal potentiel identifié par le CRPV rapporteur et issu des données analysées en pharmacovigilance concerne les cas de neutropénie.

Les données de pharmacovigilance analysées sur la période confortent le signal potentiel de confusion et de sensation vertigineuse.

Les EI suivants sont à surveiller : saignements digestifs et insuffisances rénales aiguës.

Les cas d'interaction médicamenteuse, d'inefficacité ainsi que les situations d'erreurs médicamenteuses nécessitent le maintien d'une attention et une surveillance particulières.

Enfin, l'expert du CRPV rapporteur est en faveur de la poursuite de l'enquête en espaçant le rendu des rapports à 2 ans.

### Discussions en CSP

Les principales discussions ont porté sur :

- L'harmonisation des informations. L'ANSM a contacté la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT) pour harmoniser les informations entre leur site internet et le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) concernant les interactions médicamenteuses du PAXLOVID ;
- Les effets indésirables relatifs aux sensations vertigineuses et les états confusionnels. Une diminution du nombre de ces cas a été observée. Il a été décidé d'attendre les résultats du prochain PSUSA (prévu fin du second semestre 2026) avant de vérifier si de nouveaux éléments permettent d'envisager des mesures de réduction de risque ;
- Le risque de neutropénie. Un premier cas de neutropénie avec amélioration avant l'arrêt du traitement a été discuté. Les avis restent partagés, mais la majorité des membres propose de considérer cet effet indésirable comme un EI à surveiller plutôt que comme un signal potentiel.
- L'extension d'indication pédiatrique. L'extension d'indication du PAXLOVID en pédiatrie, adoptée par la Commission européenne le 26/11/2025, a été notée.
- Aucun conditionnement adapté pour les insuffisants rénaux n'est encore disponible en France.
- La communication. Il sera nécessaire de mettre à jour la page thématique sur le COVID-19 présente sur le site de l'ANSM, notamment pour intégrer les nouvelles données issues de l'enquête de pharmacovigilance et accompagner la mise à disposition de nouveaux formats de conditionnements si celle-ci est

effective (notamment pour les insuffisants rénaux) afin d'éviter toute erreur médicamenteuse.

## Conclusions du CSP

Les membres sont en accord avec les conclusions du CRPV rapporteur à l'exception du risque de neutropénie : les avis sont partagés mais majoritairement en faveur de considérer cet effet indésirable comme un effet à surveiller plutôt qu'un signal potentiel. Les membres sont favorables à la poursuite de l'enquête.

## Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins contre la COVID-19 (Vaccin COMIRNATY et SPIKEVAX)

|                                    |                                                                   |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <b>Laboratoires</b>                | Biontech, Pfizer et Moderna                                       |
| <b>Direction produit concernée</b> | Direction médicale médicaments 2                                  |
| <b>Expert(s)</b>                   | CRPV d'Amiens, Besançon, Lille, Marseille, Strasbourg et Toulouse |

## Présentation du dossier COMIRNATY

### Introduction

Dans le cadre de la surveillance renforcée des vaccins contre la COVID-19, le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Marseille, le CRPV de Strasbourg et le CRPV de Toulouse assurent la synthèse et le suivi des effets indésirables rapportés avec le vaccin Pfizer – BioNTech COMIRNATY.

Ce rapport de Pharmacovigilance s'inscrit dans la continuité des 32 expertises nationales de pharmacovigilance déjà réalisées depuis le déploiement de cette vaccination en France

Ce suivi a pour objectif d'identifier des effets indésirables inattendus (en termes de nouveauté ou de gravité) sur la base des cas marquants issus de la base nationale de pharmacovigilance, afin de détecter le cas échéant de nouveaux signaux, en vue de prendre des mesures de réduction du risque pertinentes.

Par ailleurs, des expertises des cas ophtalmologiques (Occlusion de la Veine Centrale Rétinienne et uvéite - OVCR), des cas de Syndrome de Fatigue Chronique (SFC) / Encéphalomyélite myalgique (EMM)/ Syndrome de tachycardie orthostatique posturale (PoTS), des cas de sclérose latérale amyotrophique (SLA), ainsi que des cas d'effets indésirables chez la femme enceinte et allaitante sont fournies dans le cadre de ce rapport.

### Méthode

Le suivi de pharmacovigilance a été réalisé à partir des cas marquants enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) ainsi que des cas marquants grossesse et allaitement sur la période du 24/02/2024 au 30/06/2025. L'analyse des cas marquants est centrée dans ce rapport sur les cas considérés d'intérêt (correspondant à un ou plusieurs cas d'effets indésirables pouvant constituer un signal

potentiel ou pouvant conduire à une surveillance de certains événements indésirables) par les CRPV rapporteurs. Des requêtes ciblées pour les points spécifiques (OVCR, uvéite, SFC/EMM/PoTS/ HELLP Syndrome) ont été réalisées par l'ANSM dans la BNPV depuis le début de la campagne vaccinale. Pour ces effets indésirables, la requête a été réalisée jusqu'au 27/01/2025 pour SFC/EMM/PoTS, au 31/12/2024 pour OVCR/uvéite et au 30/06/2025 pour HELLP Syndrome. Pour la SLA, l'enquête concerne les 2 vaccins mARN contre la COVID-19 et la requête a été réalisée depuis le début de la campagne vaccinale jusqu'au 31/01/2025. Tous les cas ont été analysés par les experts de ces pathologies, désignés par l'ANSM.

## Principaux résultats et discussion

Un total de 21 cas marquants a été revu. Aucun d'entre eux n'apporte d'éléments supplémentaires par rapport à ce qui a été analysé précédemment dans les trente-deux rapports de pharmacovigilance sur le vaccin COMIRNATY.

Les requêtes ciblées ont permis d'identifier un total de 191 cas expertisés par les spécialistes des pathologies. Concernant les atteintes oculaires, 67 cas d'OVCR ont été notifiés depuis le début de la campagne vaccinale dont 26 exclus pour des raisons expliquées dans la méthode. Quarante et un cas ont été retenus incluant 22 hommes et 19 femmes (46,3%). La moyenne d'âge est de  $63 \pm 15,3$  et la médiane est de 65 ans [26-98]. L'évènement est survenu en post D1 dans 26 cas, D2 dans 9 cas et R1 dans 4 cas. Dans 2 cas, l'information est manquante. Le délai médian de survenue de l'EI après la dernière dose de vaccin est de 10 jours (1-54 jours) et le délai moyen de  $15,0 \pm 13,8$  jours. L'analyse retrouve 66 antécédents, essentiellement des antécédents de diabète, hypertension artérielle et affections oculaires. Des facteurs de risque d'OVCR sont présents dans la majorité des cas retenus (âge supérieur à 60 ans et/ou HTA, affections oculaires, ...). Concernant l'uvéite, nous avons retenu 56 cas. Dans 17 cas, on peut retenir le rôle favorisant du vaccin sur un terrain prédisposé. L'effet survient dans la majorité des cas (41 cas) en absence de tout facteur de risque et sept cas de rechallenge positif.

La requête ciblée sur EMM/PoTS et SFC a identifié un total de 58 cas dont 23 cas d'EMM (ou aggravation EMM), 14 cas de PoTS (ou aggravation de PoTS), 16 cas de SFC (ou aggravation SFC) et 5 cas de dysautonomie (ou aggravation de dysautonomie) ne correspondant pas à un PoTS. Selon les critères établis, 3 cas ont été jugés comme non évaluables, et 18 cas comme non évocateurs. L'analyse est donc faite sur 19 cas « compatibles » et 18 cas « évocateurs » soit un total de 37 cas (soit 64% des cas retenus). Dans 9 cas, il s'agit d'une exacerbation d'une pathologie préexistante (EMM, fibromyalgie, PoTS ou dysautonomie). On retrouve une population en majorité féminine (30 femmes) avec une moyenne d'âge de  $40,5 \pm 17,7$  ans (extrêmes=20-67). Les premiers symptômes sont apparus après D1 dans 16 cas (43%), D2 dans 12 cas (32%), D1 et D2 dans 2 cas et R1 dans 7 cas (19%). Le délai moyen entre la dernière vaccination et le début des symptômes est de 19,1 jours ( $\pm 54,4$ ) (délai médian=7 jours).

Dans presque 40% des cas, un contexte favorisant a été retrouvé pour la survenue de ces effets indésirables : Covid-19 (n=5), SFC (n=4), fibromyalgie (n=2) tachycardie (n=2).

Depuis le début du suivi et jusqu'au 31/01/2025, 52 cas de SLA ou SLA aggravée ont été notifiés avec les vaccins Covid-19 à ARNm et analysés. Dix cas n'ont pas été considérés comme des SLA (4 cas où la symptomatologie ne correspondait pas aux critères diagnostics, 6 cas de diagnostics non confirmés). Les 46 cas de SLA ou d'aggravation concernent 30 hommes et 16 femmes, âgés en moyenne de 62± 12,6 ans (médiane 66 ans ; extrêmes 29 à 85 ans). Huit patients sont décédés à la date de la notification dans un délai moyen par rapport aux premiers symptômes de 15 mois (médiane 15 mois ; extrêmes 3,5 à 24 mois). Il s'agit pour 12 cas de SLA ayant débuté avant la vaccination, pour 3 cas de forme génétique, et pour 31 cas de découverte inaugurale de SLA avec symptomatologie initiale apparaissant dans les suites de la vaccination. Il n'est pas scientifiquement fondé d'attribuer un rôle causal au vaccin lorsque le diagnostic de SLA est posé dans un délai inférieur à 3 mois, comme c'est le cas dans près de 84 % des notifications, compte tenu du caractère lent et silencieux de l'évolution initiale de la maladie. Dans plus d'une dizaine de cas la maladie était préexistante. De plus, il faut tenir compte de l'aggravation progressive attendue de celle-ci qui peut être dans certains cas très rapide, plus particulièrement dans la forme bulbaire. Alors que la composante génétique constitue l'un des axes étiologiques majeurs de la SLA, la réalisation d'analyses génétiques n'est mentionnée que dans 32% des cas. Lorsque celle-ci est rapportée, seules les mutations les plus fréquentes, notamment celles des gènes SOD1 et C9ORF72, semblent avoir été explorées, alors qu'à ce jour, plus d'une quarantaine de gènes impliqués dans la SLA ont été identifiés.

Parmi les cas grossesse, un cas marquant a été signalé après la période d'étude. Il s'agit d'un cas de HELLP syndrome survenu 2 semaines après vaccination par COMIRNATY et 2 jours après l'accouchement. La patiente a présenté une thrombopénie, une cytolyse hépatique et des poussées hypertensives qui ont nécessité un traitement ponctuel par inhibiteur calcique. Au total, dix cas de HELLP syndrome ont été rapportés aux centres régionaux de pharmacovigilance avec COMIRNATY depuis le déploiement de la vaccination. Le HELLP syndrome concerne 0,5 à 0,9 % des grossesses en population générale.

## Conclusions du CRPV rapporteur

En synthèse, il ressort de cette expertise nationale de Pharmacovigilance :

- Concernant l'analyse des cas marquants sur la période du 24/02/2024 au 30/06/2025 : aucun élément supplémentaire par rapport à ce qui a été analysé précédemment dans les 32 rapports de pharmacovigilance sur le vaccin COMIRNATY.
- Concernant les OVCR : l'analyse des cas de pharmacovigilance et les données de la littérature notamment via des études de pharmacoépidémiologie ne sont pas en faveur d'un signal potentiel. Les rapporteurs proposent la clôture de l'enquête sur ce point spécifique des OVCR.
- Concernant les uvéites : l'analyse des cas a identifié la survenue d'uvéite chez une quarantaine de patients sans facteur de risque, des cas d'aggravation d'uvéite en post vaccination et des cas avec rechallenge positif. Néanmoins, compte tenu de la rareté des déclarations de cet effet indésirable et l'incidence de cette pathologie dans la population générale, les données de cette enquête ne permettent pas de confirmer un signal. Les rapporteurs proposent la clôture de l'enquête sur ce point spécifique.

- Concernant le PoTS, l'encéphalomyélite myalgique (EMM) ou le syndrome de fatigue chronique (SFC), les investigations incomplètes objectivées dans l'analyse des déclarations de pharmacovigilance et les données de la littérature ne permettent pas de faire émerger un signal potentiel. La poursuite de l'enquête ne pourra pas confirmer un signal. Les rapporteurs proposent la clôture de l'enquête sur ce point spécifique.
- Concernant la SLA : l'analyse des données de la base nationale de pharmacovigilance et de la littérature disponibles ne mettent en évidence aucun signal de sécurité suggérant un lien entre la SLA et les vaccins Covid-19 à ARNm.
- Concernant les cas « grossesse » : la survenue d'un cas marquant d'un HELLP syndrome a conduit à l'analyse de tous les cas de HELLP syndrome avec Comirnaty depuis le début de sa mise à disposition en France. Aucun lien avec la vaccination Covid-19 n'a été établi.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments et des millions de doses administrées en France et des milliards doses administrées dans le monde, les rapporteurs proposent la clôture de l'enquête.

## Présentation du dossier SPIKEVAX

### Introduction

Dans le cadre de la surveillance renforcée des vaccins contre la COVID-19, le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Lille et le CRPV de Besançon assurent la synthèse et le suivi des effets indésirables rapportés avec le vaccin Spikevax. Ce suivi a pour objectif d'identifier des effets indésirables inattendus (en termes de nouveauté ou de gravité) sur la base des cas marquants issus de la base nationale de pharmacovigilance, afin de détecter le cas échéant de nouveaux signaux, en vue de prendre des mesures de réduction du risque pertinentes. Des expertises ciblées sur les cas de fatigue chronique, de dermatomyosite et des cas de sclérose latérale amyotrophique (SLA) sont fournies dans le cadre de ce rapport.

### Méthode

Le suivi de pharmacovigilance a été réalisé à partir des cas enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance sur la période du 24/02/2024 au 30/06/2025. Ce rapport présente les cas marquants pour lesquels le rôle du vaccin a été suspecté, seul ou avec d'autres médicaments, et a été validé et enregistré comme tel par le CRPV qui l'a pris en charge, et dans le cadre des expertises des cas de fatigue chronique (SFC) et des cas de sclérose latérale, les cas cumulés depuis 2021 ont été pris en compte.

### Principaux résultats et discussion

Cinq cas marquants ont été identifiés sur la période :

- 2 cas de sclérose latérale amyotrophique
- 1 cas de dermatomyosite
- 1 cluster de 4 cas de syndrome de fatigue chronique
- 1 cas de syndrome de fatigue chronique ;

Aucun d'entre eux n'apporte d'éléments supplémentaires par rapport à ce qui a été analysé précédemment. Les requêtes ciblées ont permis d'analyser en cumulatif trois effets à surveiller :

- La requête ciblée sur les syndromes de fatigue chronique (SPC) - l'encéphalomyélite myalgique (EMM) ou le Syndrome de tachycardie orthostatique posturale (POTS) a identifié un total de 18 cas dont 5 cas ayant le code EMM (ou aggravation EMM), 4 cas de PoTs (ou aggravation PoTs), 7 cas de SFC (ou aggravation SFC) et 2 dysautonomie (ou aggravation de dysautonomie). Le délai d'apparition est difficile à caractériser car peu précis mais les premiers symptômes (donc pas le moment du diagnostic) sont observés après quelques jours le plus souvent, après la D1 pour 2 cas, la D2 pour 12 cas et la R1 pour 4 cas. On retrouve dans 44% des cas un contexte pouvant favoriser la survenue de ces effets indésirables : Covid-19 (n=5), SFC (n=2), fibromyalgie (n=1) tachycardie (n=1). Le tableau clinique est considéré comme compatible ou évocateur avec le vaccin pour 11 cas /18 (61% ; 6 non évaluables). Compte tenu du nombre de vaccinés dans le monde, il s'agit de tableaux cliniques très rares pour lesquels le lien avec la vaccination (ou la pathologie COVID) n'émerge pas de façon claire. Effet à surveiller.
- La requête spécifique sur les dermatomyosites a identifié un total de 3 cas, dont l'analyse n'aboutit pas à un signal au regard du faible nombre de cas à l'échelle nationale et internationale, de la complexité du diagnostic, et du manque d'information sur la photoexposition et les sérologies des patients.
- L'analyse des cas de SLA expertisés pour tous les vaccins ARNm antiCOVID ne permet pas de faire émerger un signal.

### Conclusions du CRPV rapporteur

L'analyse sur la période de fin février 2024 à juin 2025 des cas marquants reçus concernant le vaccin ARNm SPIKEVAX et enregistrés dans la BNPV et en cumulé, des cas spécifiques (PoTs/EMM/SPC ; dermatomyosite ; SLA) ne fait pas émerger de nouveaux signaux. Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, et de l'expérience acquise depuis 4 ans sur ce vaccin dont l'administration a concerné des millions de personnes dans le monde, les rapporteurs proposent la clôture de l'enquête Le CRPV rapporteur propose une clôture de l'enquête dans son ensemble, et réouverture possible sur certains signaux potentiels si nécessaire.

### Discussions en CSP sur les deux dossiers

Les principales discussions ont porté sur :

- Les cas de dysautonomie et PoTs. La cohorte COVID long menée à Toulouse révèle qu'un tiers des patients présente une dysautonomie. Le lien entre les vaccins COVID-19 et le PoTs ne peut être écarté, mais la symptomatologie déclarée par les patients reste imprécise (fatigue, douleur, tachycardie posturale, etc.). Une étude cas-témoins pourrait explorer l'historique des patients (infection ou vaccination) et identifier d'éventuels facteurs déclenchants. Les neuropathies à petites fibres, déjà signalées, nécessitent une attention particulière ;

- La fermeture de l'enquête et le suivi des cas d'effets indésirables. Les membres du CSP sont favorables à la fermeture de l'enquête pour les deux vaccins, en raison de l'absence de nouveaux signaux potentiels et de l'expérience accumulée depuis quatre ans. Une surveillance adaptée pour le vaccin Comirnaty, seul vaccin qui reste à disposition en France sera mis en place par l'ANSM en plus de celle effectuée au niveau européen ;
- Communication et mise à jour. Le dossier thématique de l'ANSM sur les vaccins COVID-19 sera mis à jour, avec une communication ponctuelle en cas de signal de sécurité. Les avis du CSP sur la fermeture de l'enquête seront diffusés.

## Conclusions du CSP

Pour SPIKEVAX : Les membres sont en accord avec les conclusions du CRPV rapporteur notamment sur la non-possibilité de confirmer un signal potentiel de dysautonomie via une enquête de pharmacovigilance et l'absence de signal de SLA sur la base des données de PV à ce jour. Les membres sont en accord avec la fermeture de l'enquête.

Pour COMIRNARTY : Les membres sont en accord avec les conclusions du CRPV rapporteur notamment sur la non-possibilité de confirmer un signal potentiel d'uvéïte, OCR, dysautonomie via une enquête de pharmacovigilance, et sur l'absence de signal pour SLA sur la base des données de PV à ce jour. Les membres sont en accord avec la fermeture de l'enquête.

### Enquête nationale de pharmacovigilance relative à la spécialité FINTEPLA

|                                    |                                  |
|------------------------------------|----------------------------------|
| <b>Laboratoires</b>                | UCB Pharma                       |
| <b>Direction produit concernée</b> | Direction médicale médicaments 2 |
| <b>Expert(s)</b>                   | CRPV de Lyon                     |

## Présentation du dossier

### Introduction

Ce troisième rapport d'enquête nationale de pharmacovigilance concerne la fenfluramine, commercialisée sous le nom de spécialité FINTEPLA. Elle fait partie de la classe des amphétaminiques. Au travers de son action sérotoninergique, la fenfluramine a une activité antiépileptique. Elle a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) le 18/12/2020 et bénéficiait initialement d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte (ATUc) jusqu'au 23/06/2021. Elle est commercialisée en France dans l'indication du syndrome de Dravet depuis cette date et dans le syndrome de Lennox-Gastaut depuis le 24 janvier 2023.

Cette enquête nationale de pharmacovigilance intervient dans un contexte où la classe des amphétaminiques a été associée à un risque accru d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et de cardiopathie valvulaire ayant historiquement mené à un

retrait du marché de ces molécules autrefois utilisées et mésusées comme anorexigènes. Les limites des essais cliniques, notamment en termes de nombre de patients, de durée de traitement et les risques soulignés dans le Plan de Gestion des risques (PGR), justifient un suivi renforcé de pharmacovigilance sur le long terme.

Lors des deux premiers rapports, il avait été identifié les signaux suivants :

- Erreurs médicamenteuses, en lien avec la prescription réalisée en mg et la mise à disposition de seringues mises graduées en mL ayant donné lieu à une modification du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et de la notice en mai 2025 ;
- Péricardites, sans nouveau cas français sur la période ;
- Fractures et atteintes osseuses, sans nouveau cas français sur la période ;

Une remarque avait également été émise sur l'absence d'information dans les documents et outils mis en place dans le cadre du PGR sur les modalités de suivi des paramètres de croissance.

Les objectifs de cette enquête consistent en la surveillance du profil de sécurité de la fenfluramine portant en particulier sur certains effets indésirables (EI) d'intérêt en lien avec le PGR (cardiopathie valvulaire, HTAP, idées et comportements suicidaires, retard de croissance, erreurs médicamenteuses, troubles du sommeil), sur les utilisations hors AMM (épilepsies pédiatriques au sens plus large ; obésité), sur la sécurité à long terme et sur l'identification éventuelle d'une toxicité particulière chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

## Méthode

Pour ce rapport d'enquête nationale de pharmacovigilance, couvrant la période du 01/06/2024 au 31/05/2025, le CRPV rapporteur a analysé les données suivantes :

- Les cas graves et non graves de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV), du 01/06/2024 au 31/05/2025 notamment les cas marquants ;
- Les cas graves et non graves envoyés par le laboratoire, du 01/06/2024 au 31/05/2025 notamment les cas de mésusage, ainsi que les erreurs médicamenteuses avec ou sans EI ;
- Les données du PSUR (Periodic Safety Update Reports) et du PSUSA (PSUR single assessment) du 25/06/2023 au 24/06/2024 ;
- Les données de la littérature scientifique ;
- Les chiffres de vente et les données d'exposition ;
- Les données des essais cliniques ;

## Principaux résultats et discussion

Au total, 47 cas d'EI et 17 cas sans EI (2 issus de la BNPV / 62 de la base de PV du laboratoire) ont été adressés au rapporteur. Parmi ces cas, 5 ont été exclus de l'analyse (2 doublons, 2 mises à jour de cas déjà pris en compte dans les précédents rapports, et 1 cas du laboratoire non documenté rapportant un effet indésirable médicamenteux sans aucune autre précision).

Après exclusion de ces cas, 59 cas dont 13 graves, 29 non graves et 17 cas d'autres situations sans EI ont été analysés, correspondant à 68 EI. Les cas concernaient 32 mineurs (74%) et 11 adultes (26%) (âge inconnu pour 16 cas dont 5 sans aucune mention d'âge ou de tranche d'âge). La moyenne d'âge était de  $14 \pm 6,3$  ans et le sexe ratio (F/H) était de 1,3 (information inconnue dans 24 cas).

Les effets indésirables d'intérêt qui ont été observés sont : 2 cas de valvulopathies, 4 cas de troubles de l'appétit ou perte de poids. Les cas les plus fréquents étaient des aggravations de l'épilepsie avec augmentation du nombre de crises par mois (8 cas) et des cas d'inefficacité (28 cas).

Les 17 cas sans EI concernaient : 1 cas d'erreur médicamenteuses d'omission d'une dose sans EI, et 13 cas d'utilisation hors AMM (dont 3 dans une autre indication, 1 cas d'utilisation en monothérapie, 4 cas d'utilisation d'une posologie hors AMM sans précision, 7 cas de sous-dosage, et 1 cas de surdosage), et 3 problèmes de disponibilité du produit.

Les cas issus de la BNPV ne faisaient pas état d'un usage hors AMM. L'indication était une épilepsie ou des convulsions sans autre précision dans 3 cas issus de la base de pharmacovigilance du laboratoire. Elle était inconnue dans 6 cas, ne permettant pas de déterminer si l'indication était hors AMM.

L'analyse des résultats montre deux premiers cas français de valvulopathie, effet indésirable maintenant connu et mentionné dans l'information produit (rubrique 4.8 du RCP ; notice). Les données de la caisse nationale d'assurance maladie et du registre ECHO rapportent un non-respect des recommandations de suivi échocardiographie, ce qui soulève des inquiétudes compte tenu de la gravité des atteintes cardiaques potentielles. Concernant cette problématique, l'ANSM a demandé au laboratoire en décembre 2024 de rappeler aux prescripteurs de FINTEPLA l'obligation d'enregistrer les patients recevant FINTEPLA dans le registre national ECHO et de respecter strictement le calendrier de suivi des patients par échocardiographies en accord avec les modalités du RCP et du programme d'accès contrôlé. La perte de poids, et l'impact sur un retard de croissance (risque potentiel important du PGR), reste un sujet préoccupant et aucune mesure de réduction du risque n'existe à ce jour.

En comparaison avec les données antérieures à ce rapport d'enquête, il persiste des erreurs médicamenteuses en lien avec la mise à disposition de seringues. Une réévaluation à distance des actions mises en œuvre est nécessaire. Par ailleurs, les informations complémentaires reçues au cours de la période vis-à-vis des cas d'HTAP et de péricardite, déjà décrits dans les rapports d'enquête précédents, n'apportent pas de nouveaux éléments pertinents pour l'évaluation de l'imputabilité de la fenfluramine.

Ces observations soulèvent la nécessité d'engager des mesures complémentaires pour s'assurer du respect des recommandations vis-à-vis du suivi échocardiographique des patients et formaliser les modalités de suivi des paramètres de croissance des enfants et adolescents.

### **Conclusions du CRPV rapporteur**

Les données de pharmacovigilance de ce rapport confirment le risque de valvulopathie.

Les effets indésirables et événements suivants sont à surveiller : altération de la croissance, erreurs médicamenteuses, péricardites ; fractures et atteintes osseuses. Enfin, l'expert du CRPV rapporteur recommande la poursuite de l'enquête nationale, sans modification de son périmètre mais une période de suivi plus longue pourrait être envisageable, compte tenu du faible nombre de cas rapportés, tout en maintenant une surveillance continue des cas marquants.

## Discussions en CSP

Les principales discussions ont porté sur :

- L'enregistrement des patients et du suivi par échocardiographies dans le registre national ECHO, sous la responsabilité du laboratoire. Moins de deux tiers (59%) des patients sont enregistrés dans le registre national, et pour plus de la moitié d'entre eux le calendrier des échocardiographies est correctement renseigné. L'ANSM a déjà contacté, fin 2024, le laboratoire afin que celui-ci rappelle aux prescripteurs l'obligation d'inscrire les patients recevant FINTEPLA dans le registre ECHO et de suivre le calendrier de suivi par échocardiographies tel que défini dans le RCP du produit et dans le programme d'accès contrôlé. Face à la persistance d'une adhésion limitée à ce registre et d'un renseignement insuffisant du suivi des patients, certains membres ont proposé de conditionner la délivrance du médicament à la présentation d'une échocardiographie récente, à l'instar des rétinoïdes conditionnée à la présentation de la carte patient qui atteste de la réalisation d'un test de grossesse négatif. L'ANSM va considérer la proposition de renforcer les conditions de prescription et délivrance pour s'assurer que les échographies sont réalisées conformément au RCP. L'ANSM va engager des discussions internes avec son service juridique dans un premier temps afin d'en évaluer la faisabilité, puis dans un second temps avec le laboratoire. Si cette mesure était envisageable, elle nécessiterait aussi une concertation avec les pharmaciens et les prescripteurs pour en évaluer la faisabilité en pratique.
- Les effets indésirables et leur surveillance. Deux premiers cas français de valvulopathie ont été confirmés sur la période. Les cardiopathies valvulaires sont des effets connus et listés dans l'information produit de Fintepla. Au sujet du risque de retard de croissance et de la perte de poids, bien qu'aucun impact osseux direct des anorexigènes ne soit documenté, la population pédiatrique concernée justifie une vigilance accrue. Des études animales suggèrent un rationnel pharmacologique, mais les données cliniques restent limitées. Ce point sera approfondi dans le prochain PSUR et PSUSA, et reste suivi dans l'enquête.
- Les erreurs médicamenteuses. Les modifications apportées en 2025 (ajout d'une table d'équivalence mg/mL et d'une formule de calcul dans l'information produit) ont réduit les erreurs de posologie, mais une évaluation à distance de l'impact de ces mesures est nécessaire.
- La poursuite de l'enquête et les actions complémentaires. L'enquête nationale sera poursuivie, avec notamment un focus sur la surveillance des péricardites, fractures et atteintes osseuses dans le prochain rapport. L'évolution de la documentation des cas d'aggravation des crises et d'inefficacité fera l'objet d'un focus le cas échéant.
- La formation et la sensibilisation. Il serait nécessaire de renforcer la formation et la sensibilisation des prescripteurs sur l'importance du suivi échocardiographique et des paramètres de croissance.

## Conclusions du CSP

Les membres sont en accord avec les conclusions du CRPV rapporteur et sont favorables à la poursuite de l'enquête et à la mise en place de mesures de réduction du risque pour assurer la réalisation des échographies incluant possiblement le conditionnement de la dispensation à la réalisation de l'échographie.

### Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux produits de nutrition parentérale

|                             |                                  |
|-----------------------------|----------------------------------|
| Laboratoires                | BAXTER, BBRAUN et FRESENIUS KABI |
| Direction produit concernée | Direction médicale médicaments 1 |
| Expert(s)                   | CRPV de Caen                     |

## Présentation du dossier

### Introduction

Ce deuxième rapport d'enquête nationale de pharmacovigilance concerne les solutions de nutrition parentérale composée d'un mélange de plusieurs acides aminés, de glucose, de lipides et le plus souvent d'oligo-éléments avec une indication chez le nouveau-né, le nourrisson et/ou l'enfant jusqu'à 6 ans. Les solutions de nutrition parentérale sont indiquées quand la nutrition orale ou entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée. Les mélanges de nutrition parentérale s'administrent par voie intraveineuse. Ils sont conditionnés sous forme de poches binaires ou ternaires comportant parfois plusieurs compartiments à reconstituer juste avant l'administration au patient. Trois types de mélange de nutrition parentérale peuvent être prescrits : des spécialités pharmaceutiques avec AMM et des préparations de nutrition parentérale, soit standardisées soit individualisées. Cette enquête nationale de pharmacovigilance intervient suite à la publication par la HAS en 2018, des Recommandations de Bonnes Pratiques (RBP) concernant la nutrition parentérale en néonatalogie. Elle a été ouverte avec pour objectif de faire un état des lieux des cas d'extravasation remontés dans la population pédiatrique après l'utilisation de ces produits de nutrition parentérale depuis les RBP et, plus largement, des cas d'erreurs médicamenteuses. En 2023, le premier rapport mettait en évidence la persistance de phénomènes d'extravasation et d'erreurs médicamenteuses. En raison des mesures visant à sécuriser les poches de nutrition et de la diffusion de la lettre d'information à destination des professionnels de santé en juillet 2022 sur les erreurs de perfusion en lien avec PEDIAVEN, les membres du CSP étaient favorables à la poursuite de l'enquête nationale de pharmacovigilance et à une nouvelle sensibilisation des professionnels aux Recommandations de Bonnes Pratiques de nutrition parentérale. Les objectifs de la présente enquête sont 1) d'analyser les cas d'extravasations et les erreurs médicamenteuses 2) d'étudier l'impact de la diffusion de la nouvelle lettre d'information diffusée en 2022, à destination des professionnels de santé, « PEDIAVEN AP-HP : attention aux erreurs de reconstitution avant perfusion » incluant des mesures visant à sécuriser les poches et de suivre l'efficacité des mesures de réduction du risque d'erreurs.

## Méthode

Pour ce rapport d'enquête nationale de pharmacovigilance, couvrant la période du 01/05/2022 au 30/06/2025, le CRPV rapporteur a analysé les données suivantes :

- les cas graves et non graves de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV), du 01/05/2022 au 30/06/2025 notamment les cas marquants et les erreurs médicamenteuses avec ou sans effet indésirable (EI) dans les catégories d'âge 0-2 ans et 2-6 ans ;
- les cas graves et non graves envoyés par les laboratoires, du 01/05/2022 au 30/06/2025 dans ces mêmes catégories d'âge ;
- prenant en compte les données des derniers PSURs évalués au niveau européen (Periodic Safety Update Reports) ;
- les données de la littérature scientifique ;
- les chiffres de vente et les données d'exposition au niveau national fournis par l'ANSM et les laboratoires.

## Principaux résultats et discussion

Au total, le CRPV rapporteur a reçu 64 cas (54 issus de la BNPV / 10 des bases de PV des laboratoires). Parmi ces cas, 10 ont été exclus de l'analyse (un doublon et neuf cas hors périmètre de l'étude). Après exclusion de ces cas, 54 cas ont été analysés parmi lesquels 24 étaient graves et correspondaient à 31 EI. Il s'agissait de 18 cas d'extravasation et 36 cas d'erreurs médicamenteuses, dont 23 cas d'erreurs sans EI. Quarante et un cas concernaient des enfants âgés de moins de 2 ans et 3 cas des enfants entre 2 et 6 ans. Les données fournies par le laboratoire ont été estimées suffisantes pour l'analyse.

L'analyse des cas d'extravasation montrent qu'elles surviennent lorsque la nutrition parentérale est administrée par voie veineuse périphérique sur le pied ou la main chez des nouveau-nés prématurés présentant un risque élevé d'extravasation en raison de leur peau immature et fragile ainsi que le petit diamètre de leurs veines périphériques. Si le risque est inhérent à cette catégorie de patients, ces observations soulèvent la nécessité de rappeler les recommandations de bonnes pratiques et de disposer de protocole de surveillance des extravasations dans les services cliniques.

Concernant les erreurs médicamenteuses, ce sont principalement des défauts de reconstitution des poches (28 cas sur 36). Les autres erreurs sont des erreurs de débit (3 cas) et de voie d'administration (3 cas) avec administration de solution hyperosmolaire par voie périphérique. La totalité des cas de défaut de reconstitution implique la spécialité PEDIAVEN, poche bicompartimentée séparée par une soudure à rompre avant administration. Treize cas d'erreurs ont eu pour conséquence la survenue d'effet(s) indésirable(s), dont 40% (n=8) sont des hyperglycémies d'évolution favorable. En comparaison avec le précédent rapport, l'analyse du taux de notification des hyperglycémies graves montre une stabilité du nombre de cas déclarés avec PEDIAVEN. Néanmoins, il est constaté une diminution du nombre de cas d'hyperglycémie rapportés entre 2022 et 2025. Il pourrait s'agir de la conséquence de mesures de réduction du risque prises en 2023 avec la commercialisation de poches présentant un encadré juste au-dessus de l'embout de tubulure de perfusion. Cet encadré rappelle la nécessité de reconstituer la poche en rompant la soudure entre les compartiments.

## Conclusions du CRPV rapporteur

Les données de pharmacovigilance analysées sur la période mettent en évidence la persistance d'extravasations et d'erreurs médicamenteuses depuis la diffusion des recommandations de bonnes pratiques de nutrition parentérale en néonatalogie.

L'expert du CRPV rapporteur recommande la poursuite de l'enquête afin d'évaluer l'efficacité des mesures de réduction du risque mises en place en 2023.

## Discussions en CSP

Les principales discussions ont porté sur :

- La sécurité d'emploi des poches de PEDIAVEN (bi-compartment). Il existe un risque persistant d'erreurs malgré les améliorations apportées en 2023 à l'étiquetage (et la diminution du nombre de cas d'hyperglycémie rapportés dans le contexte d'erreurs entre 2022 et 2025) : en particulier l'étiquette rouge disposée sur l'emballage qui emballe la poche (surpoche de protection) mentionnant la nécessité de craquer la soudure avant perfusion ; et le déplacement de l'encadré de rappel « Rompre la soudure et mélanger les deux compartiments avant perfusion » directement sur la poche juste au-dessus de l'embout de tubulure de perfusion.

Des erreurs de reconstitution et des extravasations (associées ou non à des erreurs) continuent d'être signalées, avec des conséquences graves, potentiellement fatales.

Le CSP a discuté des risques liés au retrait du suremballage de la poche, très en amont de la perfusion ou lors du stockage des poches au sein des services. En effet l'étiquette rouge d'alerte sur le suremballage n'est plus visible une fois le suremballage retiré.

- Les possibilités éventuelles de modifications techniques suivantes ont été rediscutées par le CSP :
  - le déplacement de la tubulure afin qu'elle soit placée entre les deux compartiments, empêchant l'administration du produit si la soudure n'a pas été rompue correctement. Cette solution avait été discutée avec le laboratoire au cours d'échanges antérieurs mais ce dernier l'avait réfuté du fait de contraintes techniques et industrielles.
  - Utilisation d'encres de couleurs différentes que le noir si faisable. Cette solution avait également été réfutée par le laboratoire du fait d'un risque de contamination des poches par l'encre rouge.
  - Inversion des embouts de perfusion et de supplémentation : positionner l'embout bleu de perfusion sur le compartiment contenant les acides aminés plutôt que le compartiment glucosé, pour éviter les perfusions de glucose avant reconstitution ; et positionner l'embout blanc permettant de réaliser des supplémentations sur le compartiment glucosé plutôt que le compartiment contenant les acides aminés (en considérant le risque moindre d'effets indésirables graves de la perfusion d'acides aminés en cas d'erreur liée à une non-reconstitution de la poche). Dans les conditions d'utilisation prévues par les AMM des spécialités PEDIAVEN, les ajouts éventuels peuvent être effectués après mélange des deux compartiments, par l'intermédiaire du site de supplémentation.

- Détrompeurs visuels : ajout d'une solution légèrement colorée à la formulation (par ex. compartiment acide aminés coloré) ou d'un système de sécurité pour prévenir les erreurs de manipulation en s'assurant de la bonne reconstitution de la poche. Cette solution n'est cependant pas sans risque, notamment de réactions allergiques. L'ANSM poursuivra ses échanges avec l'industriel concerné pour réévaluer la faisabilité de ces modifications et d'autres mesures de sécurisation.

Par ailleurs, il a été rappelé l'arrêt de commercialisation, sur la période actuelle de l'enquête, par le laboratoire titulaire de l'AMM de la spécialité contenant une concentration importante de glucose (25%), PEDIAVEN AP-HP G25, solution pour perfusion (depuis le 16/12/2024).<sup>1</sup> La lettre aux professionnels de santé de 2022 rappelait que l'utilisation de cette spécialité chez le jeune enfant devait être évaluée avec précaution en tenant compte de l'âge, du poids et de l'état clinique du patient.<sup>2</sup>

- Les moyens mis en place par le laboratoire en termes de formation/support de formation (poster pédagogique détaillé pour la manipulation des poches) pour les spécialités PEDIAVEN. Bien que nécessaires, ces moyens ont été considérés comme insuffisants par certains membres du CSP. Notamment le turnover du personnel médical et non-médical dans certains établissements, les moyens de contrôle limités, ainsi que les difficultés des équipes de garde/nuit ont été soulignés comme étant à prendre en compte au regard de certains cas d'erreurs rapportés dans le cadre de l'enquête.
- La recherche d'éventuels cas de doublons enregistrés par les CRPV et les CAP-TV. Aucun doublon n'a été retrouvé par le CRPV rapporteur de l'enquête sur la présente période.
- Le rappel du circuit de signalement des erreurs médicamenteuses avérées avec effet indésirable dans le cas de cause produit avec erreur de pratique (cause humaine). Les signalements d'événements indésirables graves associés à des soins (EIGS) sont à déclarer aux ARS qui traitent ces signalements (pour un partage d'expérience au niveau régional) avant leur transmission à la HAS (retour d'expérience national). La nécessité de clarifier le circuit de remontée des événements indésirables non graves associés aux soins et la pertinence de leur prise en compte dans le cadre de l'enquête ont été évoqués.
- Le renforcement des bonnes pratiques de nutrition parentérale en néonatalogie publiées sur le site de la HAS en 2018 (chantier ayant associé DGS/DGOS/IGAS/HAS/SFN/ARS/ANSM). L'ANSM poursuivra ses échanges avec la HAS pour une nouvelle sensibilisation des professionnels de santé aux Recommandations de Bonnes Pratiques (RBP). Il serait nécessaire de diffuser à nouveau les RBP aux professionnels de santé, en insistant sur le risque d'extravasation et les protocoles de reconstitution des produits de nutrition parentérale en néonatalogie. Dans cette perspective, se pose la question de la pertinence de solliciter les instances concernées pour qu'un point soit réalisé sur la mise en œuvre de l'instruction DGOS/PF2/DGS/PP2/2015/85 du 20 mars

<sup>1</sup> <https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments/pediaven-ap-hp-g25-solution-pour-perfusion>

<sup>2</sup> <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/pediaven-ap-hp-attention-aux-erreurs-de-reconstitution-avant-perfusion>

2015 (relative à la "gestion des risques liée à l'activité de nutrition parentérale en réanimation néonatale, en néonatalogie et en pédiatrie par la mise en place de bonnes pratiques organisationnelles") ;

- Les actions institutionnelles et discussions avec les sociétés savantes concernées. Il serait utile d'intégrer le sujet des erreurs avec PEDIAVEN dans les discussions avec la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) tout comme il faudrait envisager un nouveau diagnostic de territoire pour évaluer l'application des RBP de nutrition parentérale en néonatalogie et proposer des mesures correctives.

## Conclusions du CSP

Les membres sont favorables à la poursuite de l'enquête, à la nécessité de diffusion de bonnes pratiques en particulier vis à vis du risque d'extravasation et à la nécessité de mettre en place des mesures pour une réduction du risque des erreurs médicamenteuses avec PEDIAVEN.

### Projet transparence des expertises

|                             |                                      |
|-----------------------------|--------------------------------------|
| Laboratoires                | Tous                                 |
| Direction produit concernée | Toute direction médicale médicaments |

## Présentation du dossier

Le projet portant sur la transparence des expertises a été présenté aux membres du CSP.

Ce projet a été mis en place afin de répondre à l'axe n°3 du COP 2024-2028 de l'ANSM « Une agence à l'écoute et au service des citoyens » et plus particulièrement la thématique « Renforcer la transparence et l'accès aux données de l'ANSM », dont l'objectif est de renforcer la confiance et la crédibilité de l'Agence.

Une des actions prévues dans cette thématique est d'« Organiser la mise à disposition des documents et décisions avec ou sans accompagnement spécifique et l'inscrire dans la politique éditoriale ». Ainsi, l'objectif est de publier des rapports dans le cadre des expertises mandatées par l'Agence : les rapports d'enquêtes de pharmacovigilance (PV) et d'addictovigilance (AV) ainsi que les rapports analysant les données des CAP-TV.

Le déroulé du projet est présenté avec son calendrier prévisionnel et la planification de l'information auprès des associations de patients et des industriels.

Les rapports seront mis en ligne en 3 étapes :

1. Publication des rapports présentés en CSP en raison d'un sujet d'intérêt
2. Publication des autres rapports d'enquêtes présentés en CSP
3. Publication des rapports d'enquêtes non présentés en CSP

Une phase pilote de 9 mois est prévue à partir de mars 2026, où seuls les résumés des rapports d'enquête sensibles présentées en CSP seront publiés. L'évaluation de cette phase conditionnera la mise en œuvre de la publication de l'entièreté du rapport et des mesures prévues. En parallèle, l'ANSM a travaillé avec les CRPV sur la révision du modèle de rapport.

Une rubrique spécifique sera disponible sur le site de l'Agence et une page internet dédiée sera créée pour expliquer le processus d'enquête. Certains résumés/rapports qui le nécessitent, feront l'objet d'un accompagnement sous forme d'actualité. Les résumés puis rapports seront publiés en même temps que le compte-rendu des CSP, soit dans les 3 mois qui suivent le CSP.

### **Discussions en CSP**

Les principales discussions ont porté sur la confidentialité et l'occultation des données relevant du secret médical et industriel. Un membre a mentionné les pressions potentielles sur les experts rédigeant ces rapports d'enquête. Il était déjà convenu d'occulter les données cliniques pour protéger l'anonymat des patients et le nom des experts en charge des dossiers. Il a été décidé d'adopter une approche progressive en plusieurs phases pour tester le dispositif. Un autre membre a exprimé des préoccupations concernant la violence actuelle contre la science et les institutions, suggérant une approche prudente pour protéger les personnes impliquées.

