

Médicaments contenant le facteur VIII octocog alpha, médicaments contenant de l'hydroxyéthylamidon, médicaments contenant du valproate, les contraceptifs hormonaux combinés, cabazitaxel (Jevatana) – Retour d'information sur le PRAC

11/10/13

En juillet 2012, avec l'entrée en vigueur de la nouvelle réglementation européenne, le Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) a été mis en place. Il a un rôle majeur dans la surveillance des médicaments au sein de l'Union Européenne. Son travail participe au renforcement du dispositif de pharmacovigilance. Il réévalue le rapport bénéfice/risque des médicaments pour des raisons de pharmacovigilance mais examine également les nouveaux signaux, les études de sécurité après autorisation de mise sur le marché (AMM), les rapports périodiques de sécurité, les plans de gestion de risque (PGR) et les résultats des inspections de pharmacovigilance. Chaque Etat-Membre y est représenté par un ou deux délégués. Les patients et les professionnels de santé sont désormais représentés au PRAC (Décision de la Commission Européenne du 1^{er} mars 2013). Les comptes-rendus des réunions du PRAC sont publiés sur le site de l'Agence européenne des médicaments (EMA) un mois après les réunions, mais font également l'objet d'un relais dans une rubrique spécifique du site Internet de l'ANSM « Du côté de l'agence européenne des médicaments » immédiatement après la réunion du PRAC.

Les principaux sujets discutés au PRAC d'octobre 2013 sont résumés ci-dessous.

- Réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments Konegate BAYER et Helixate NEXGEN contenant le facteur VIII, octocog alpha

Le PRAC a initié en mars 2013 une réévaluation de deux médicaments à base d'octocog alpha. Il s'agit d'un facteur de coagulation (FVIII recombinant). Ces médicaments sont commercialisés en France sous les noms de Konegate BAYER et Helixate NEXGEN. Ils sont autorisés au niveau européen depuis 2000 pour traiter des patients hémophiles, y compris les patients naïfs, c'est-à-dire recevant pour la première fois ce type de traitement. Le développement d'anticorps dirigés contre le facteur VIII, qui fait augmenter le risque de saignement, est un effet indésirable déjà identifié avec les facteurs de coagulation. Les résultats d'une étude publiée en 2013 suggéraient un risque de développement d'anticorps plus élevé avec ces deux médicaments qu'avec les autres facteurs VIII de coagulation chez les patients naïfs. Les résultats du registre européen EUHASS (European Haemophilia Safety Surveillance) à 3 ans de suivi montraient une tendance similaire. La Suède et l'Allemagne sont en charge de l'évaluation de ce dossier.

Après présentation des rapports d'évaluation et des discussions, le PRAC a jugé que le rapport bénéfice/risque de ces médicaments demeure positif et que les données disponibles n'indiquent pas de sur-risque de développement d'anticorps inhibiteurs avec ces deux médicaments. Le mécanisme d'apparition de ces anticorps est multifactoriel (facteurs individuels et facteurs liés aux modalités du traitement).

Cependant, une liste complémentaire de points à clarifier sera adressée aux laboratoires concernés et une nouvelle discussion est prévue en décembre.

- Contraceptifs hormonaux combinés (CHC) contenant des progestatifs dits de 3^e et 4^e générations.

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a initié en janvier 2013 une réévaluation du rapport bénéfice/risque des contraceptifs hormonaux contenant les progestatifs les plus récents (désogestrel, diénogest, gestodène, norgestimate, drospirénone, chlormadinone, nomégestrol, étonogestrel et norelgestromine).

Depuis l'introduction des CHC sur le marché en 1961, le risque de thrombose veineuse est connu. Afin de limiter ce risque, le contenu en estrogène a été diminué. De façon concomitante, les progestatifs se sont diversifiés. En 1995, de premières études ont montré que les contraceptifs oraux combinés (COC) contenant du désogestrel ou du gestodène présentaient un sur-risque thromboembolique veineux par rapport aux CHC contenant les progestatifs les plus anciens (la référence étant le lévonorgestrel). En 2011, de nouvelles données ont été publiées montrant également un sur-risque pour les COC contenant de la drospirénone. Ces données ont été évaluées au niveau européen. Ces données ont conduit l'ANSM à analyser les données du marché français des contraceptifs, ce qui a mis en évidence une part importante de COC contenant ces progestatifs. En sus des mesures prises au niveau national, en particulier la communication envers les professionnels de santé et les femmes qui sont sous contraception orale, l'ANSM a souhaité, en janvier 2013, initier une réévaluation du rapport bénéfice/risque au niveau européen des CHC les plus récents.

L'ensemble des données disponibles (données d'exposition, données de pharmacovigilance, études pharmacoépidémiologiques publiées ou non) a fait l'objet d'une analyse par la France et le Royaume-Uni qui étaient en charge de l'évaluation du dossier.

L'ensemble des membres du comité partagent les conclusions scientifiques suivantes :

- Le rapport bénéfice/risque de chaque CHC est favorable ;
- L'efficacité de tous les CHC est identique du point de vue de la contraception. Les données scientifiques disponibles n'apportent pas la preuve d'une différence en termes de tolérance entre les différents CHC ;
- Le risque thromboembolique, bien que faible, est supérieur chez les femmes utilisatrices de CHC par rapport à celles qui n'en prennent pas ; il est maximum lors de la première année d'utilisation et augmenté lors de la reprise de la contraception après une interruption de plus de 4 semaines. On estime que chaque année il se produira 2 cas de thrombose veineuse pour 10 000 femmes n'utilisant pas de CHC et n'étant pas enceinte ;
- Le risque de thrombose veineuse diffère selon les CHC en fonction du progestatif qu'ils contiennent ;
- Les différences de risque thromboemboliques veineux lié au progestatif sont insuffisamment connues des professionnels de santé et des femmes et les facteurs de risque insuffisamment pris en compte ;
- Le sur-risque généré par les CHC contenant les progestatifs les plus récents (désogestrel, diénogest, gestodène, drospirénone, chlormadinone, nomégestrol, étonogestrel et norelgestromine) en termes d'événements thromboemboliques veineux et de décès au niveau européen a été reconnu ;
- Le risque de thrombose veineuse est le plus faible avec les CHC contenant du levonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone : on estime que chaque année il se produira environ 6 cas de thrombose veineuse pour 10 000 femmes utilisant ces CHC ;
- Le risque de thrombose veineuse est plus élevé avec les CHC contenant du gestodène, du désogestrel ou de la drospirénone par rapport aux CHC contenant du lévonorgestrel : on estime que chaque année il se produira entre 9 et 12 cas de thrombose veineuse pour 10 000 femmes utilisant ces CHC ;
- Les CHC contenant de l'étonogestrel (anneau vaginal) ou de la norelgestromine (patch transdermique) présentent un risque de thrombose veineuse au moins égal aux CHC contenant du lévonorgestrel et pouvant être jusqu'à deux fois supérieur : on estime que chaque année il se produira entre 6 et 12 cas de thrombose veineuse pour 10 000 femmes utilisant ces CHC ;
- Il n'existe pas suffisamment d'études pour documenter le risque des CHC contenant du diénogest, de la chlormadinone ou du nomégestrol ;
- Les autres facteurs de risque doivent être attentivement et régulièrement évalués et pris en compte par les professionnels de santé lors de chaque prescription ;
- Le risque de thrombose artérielle est supérieur chez les femmes utilisatrices de CHC par rapport à celles qui n'en prennent pas et il est identique entre les différents CHC.

Afin de mieux prendre en compte les différences de risque entre CHC, le PRAC a proposé des modifications de l'autorisation de mise sur le marché afin de modifier l'indication, les contre-indications

et précautions d'emploi des CHC concernés par la réévaluation (notamment une mise à jour des incidences de thrombose veineuse en fonction des données épidémiologiques les plus récentes). Des documents éducationnels et d'information à destination des femmes et des professionnels de santé, établis au niveau européen, vont également être adaptés au plan national. Enfin, des études complémentaires doivent être réalisées pour les CHC pour lesquels il n'existe pas de données ou des données insuffisantes concernant leur risque thromboembolique. En revanche, la position française au PRAC de privilégier la prescription des COC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone n'a pas été suivie par une majorité des pays européens.

En novembre 2013, les recommandations du PRAC seront discutées par le CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) qui adoptera une position finale. Cette position sera ensuite examinée par la Commission européenne qui prendra une décision.

L'ANSM continue de recommander aux femmes et aux prescripteurs d'utiliser préférentiellement des contraceptifs oraux combinés contenant du lévonorgestrel ou de la norethistérone (ou maintenant du norgestimate) en combinaison avec la dose la plus faible d'estrogène. Lors de la première prescription de CHC, un examen médical attentif et des examens biologiques (cholestérol total, triglycérides, glycémie à jeun) doivent permettre de repérer les facteurs de risque et d'adapter au mieux la contraception à chaque femme y compris dans le cas de contre-indication en lui proposant un moyen de contraception non hormonal (stérilet, préservatif...). Par ailleurs, il est important d'informer les femmes sous CHC des premiers signes et symptômes d'accident thromboembolique et de la nécessité de consulter un médecin s'ils surviennent.

- **Médicaments contenant de l'hydroxyéthylamidon**

Le PRAC a initié en novembre 2012 une réévaluation des solutés de remplissage vasculaire contenant de l'hydroxyéthylamidon (HEA). Ces solutés appartiennent à la classe des colloïdes et sont indiqués dans le traitement de l'hypovolémie. Les résultats de plusieurs études cliniques et épidémiologiques récentes montrent une augmentation des effets indésirables, notamment rénaux, et de la mortalité lorsque ces solutés sont utilisés dans le choc septique en comparaison avec les autres solutés, en particulier les cristalloïdes.

A la suite à ces résultats, l'Allemagne avait souhaité porter ce dossier au niveau européen afin d'évaluer le rapport bénéfice/risque de ces produits, en particulier lorsqu'ils sont utilisés chez des patients en choc septique. La Suède et l'Allemagne étaient en charge de l'évaluation.

Les principaux effets indésirables liés à l'utilisation des HEA par rapport aux cristalloïdes sont l'augmentation de la mortalité, l'augmentation de l'insuffisance rénale nécessitant un recours à la dialyse, le risque augmenté de saignement, d'atteinte hépatique et de réactions anaphylactiques. Le rapport bénéfice/risque a été évalué pour chaque population cible.

Le PRAC a initialement conclu en juin que les autorisations de mise sur le marché des solutés à base d'HEA devaient être suspendues.

Sur la base des données évaluées en juin et des nouvelles données disponibles depuis, le PRAC a jugé que :

- les solutés à base d'HEA ne devaient plus être utilisés chez les patients atteints de sepsis ou choc septique, chez les patients brûlés et chez les patients graves de réanimation en raison du profil de risques de ces solutés
- les solutés à base d'HEA peuvent continuer à être utilisés en cas d'hypovolémie causée par une perte sanguine aiguë lorsque l'utilisation des solutés à base de cristalloïdes seule est jugée insuffisante. Dans ce contexte, l'utilisation des HEA devra être limitée à la phase initiale de réanimation, sans dépasser 24 heures de traitement. La fonction rénale des patients traités devra ensuite être surveillée pendant au moins 90 jours.

Enfin, les laboratoires devront également réaliser des études complémentaires, notamment dans les chirurgies programmées et chez les patients atteints de traumatismes.

Ces produits étant tous autorisés au niveau national, c'est le groupe de coordination européen [CMD(h)] qui adoptera une position finale. En l'absence de consensus au CMD(h), la position de la

majorité du CMD(h) sera adressée à la Commission européenne qui aura deux mois pour rendre une décision.

Sans attendre la fin du processus réglementaire, l'ANSM recommande aux professionnels de santé de prendre en compte dès maintenant les résultats de cette évaluation dans leur pratique quotidienne.

- Réévaluation du rapport bénéfice/risque du valproate lors de son utilisation chez la femme enceinte

Le valproate est indiqué dans le traitement de l'épilepsie (Dépakine et génériques) et en deuxième intention dans les épisodes maniaques du trouble bipolaire (Dépakote et Dépakine). Il est également indiqué dans certains pays de l'UE dans la migraine. Cette dernière indication n'est pas autorisée en France.

L'effet tératogène (malformatif) du valproate est connu depuis de nombreuses années et mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de ces médicaments. Les données colligées depuis la commercialisation, notamment pharmacoépidémiologiques, ont permis de préciser ce risque et de mettre en évidence, outre l'effet tératogène, un risque sur le développement neurologique des enfants exposés pendant la grossesse. A la suite de la publication plus récente d'études suggérant que les troubles neurocomportementaux, incluant l'autisme, pouvaient survenir et persister chez ces enfants exposés pendant la grossesse, le Royaume-Uni a souhaité qu'une évaluation européenne soit effectuée sur ce sujet.

Les premières discussions au PRAC devraient avoir lieu en avril 2014.

- Jevtana (cabazitaxel) – erreurs médicamenteuses lors de la reconstitution du produit avant utilisation

Jevtana est un médicament anticancéreux utilisé dans le cancer de la prostate. Des cas d'erreurs de reconstitution, pouvant conduire à un surdosage, ont été rapportés dans l'Union européenne.

Ce médicament est présenté sous la forme de 2 ampoules ; l'une contient le principe actif et l'autre contient le solvant. Chacune des ampoules contient un sur-remplissage permettant de compenser une éventuelle perte de produit lors de l'étape de reconstitution et ainsi d'assurer l'obtention du produit à la concentration recherchée. Avant son utilisation, Jevtana doit faire l'objet d'une reconstitution en deux étapes : lors de la première étape de reconstitution, il est nécessaire de transférer l'ensemble du contenu de l'ampoule de solvant dans l'ampoule de principe actif. Une fois la solution reconstituée, la deuxième étape consiste à prélever la quantité nécessaire à administrer au patient.

Bien que le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de Jevtana (mis à jour début 2013) détaille ce processus de reconstitution, des erreurs relatives au volume de solvant prélevé pour la première étape de dilution ont été rapportées et soulignent la nécessité d'améliorer les explications mentionnées.

Par conséquent, une lettre aux professionnels de santé concernés sera distribuée dans les prochains jours afin de rappeler le processus de reconstitution. Par ailleurs, des mesures complémentaires de minimisation du risque sont également prévues, notamment une modification du RCP visant à améliorer la lisibilité des étapes de reconstitution.

Sans attendre l'envoi du courrier et les modifications du RCP, l'ANSM recommande aux professionnels de santé de bien prendre en compte les modalités de reconstitution de Jevtana telles qu'indiquées et récemment mises à jour dans le RCP. En effet, toutes les étapes de reconstitution doivent être scrupuleusement respectées afin d'obtenir la concentration adéquate.

Lire aussi :

- Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 7 – 10 octobre 2013: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/10/news_detail_001911.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

- Agenda du PRAC (7 – 10 octobre 2013) : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Agenda/2013/10/WC500151765.pdf