

Saint-Denis, le 17 mai 2013

Retour sur les avis et recommandations du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de mai 2013

Lors de l'entrée en vigueur de la nouvelle réglementation européenne, en juillet 2012, le Comité pour l'Évaluation 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, analyse 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 examine les résultats des inspections de pharmacovigilance.

Le PRAC rassemble l'expertise des représentants de chaque Etat Membre, de 6 experts cooptés par la Commission Européenne pour leur compétence dans des domaines particuliers, de représentants des patients et des professionnels de santé.

Les comptes rendus des réunions du PRAC sont publiés sur le site de l'Agence européenne des médicaments (EMA) un mois après les réunions. Ils font également l'objet d'un relais dans une rubrique spécifique du site de l'ANSM immédiatement après la réunion du PRAC.

Points principaux de la session du PRAC de mai 2013

- **Médicaments contenant l'association acétate de cyprotérone/éthynylestradiol (Diane 35 et ses génériques)**

Recommandation finale du PRAC : l'évaluation conduit à restreindre l'indication à une population cible spécifique de patientes acnéiques et à mettre en place plusieurs mesures de minimisation du risque thrombo-embolique.

- **Médicaments contenant de l'almitrine (Vectarion) par voie orale**

A l'issue de la procédure de réévaluation, le PRAC recommande de retirer l'AMM.

- **Médicaments contenant du ranélate de strontium (Protélos)**

Après que le CHMP a confirmé la restriction d'indication et les nouvelles contre-indications de cet anti-ostéoporotique, le PRAC poursuit la réévaluation du rapport bénéfice/risque de ces produits dans le cadre d'une procédure d'arbitrage.

- **Médicaments contenant du diclofénac (Voltarène et ses génériques)**

L'évaluation est en faveur d'un risque cardio-vasculaire équivalent à ceux des coxibs. La recommandation finale est attendue pour juin 2013.

- **Médicaments contenant de l'hydroxyéthylamidon**

L'évaluation est en faveur d'une restriction sévère des indications en raison des effets indésirables de ces produits. La recommandation finale est attendue en juin 2013.

- **Médicaments contenant des bêta-2 mimétiques d'action courte utilisés en obstétrique**

Le PRAC recommande de restreindre leur utilisation aux indications de court terme (moins de 48 heures). La recommandation finale est attendue en juillet 2013.

- **Médicaments utilisés dans le double blocage du système rénine-angiotensine**

Le PRAC initie une procédure de réévaluation du rapport bénéfice/risque.

Réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités par voie orale à base d'acétate de cyprotérone et d'éthinylestradiol (Diane 35 et ses génériques)

L'ANSM avait annoncé, en février dernier, la suspension des AMM de Diane 35 et ses génériques dans un délai de 3 mois. Cette suspension avait pour objectif de protéger les patientes d'un risque insuffisamment identifié au moment de la prescription, tout en leur permettant de consulter leur médecin pour envisager une alternative thérapeutique à leur traitement. L'ANSM a informé les autres pays européens de sa décision et a engagé une procédure européenne d'urgence auprès du PRAC de l'EMA.

Les Pays-Bas et la France avaient été désignés comme rapporteurs dans le cadre de cette procédure d'arbitrage. Ils ont présenté leurs évaluations et pris en compte les contributions des parties prenantes (patients et professionnels de santé) ainsi que l'avis du groupe d'experts européens spécifiquement réunis par l'EMA sur ce sujet. Au cours de cette procédure, le titulaire de l'AMM de la spécialité de référence a apporté des compléments d'informations, lors de son audition.

Le PRAC a considéré comme modérée l'efficacité de Diane 35 et ses génériques dans le traitement de l'acné, mais uniquement dans des indications restreintes et sous réserve de modifications importantes des conditions d'utilisation :

- indication dans une population cible qui est celle des femmes en âge de procréer, qui présente une acné modérée à sévère, avec une symptomatologie clinique évoquant une hyperandrogénie, avec ou sans séborrhée, avec ou sans hirsutisme et seulement en cas d'échec des traitements de première intention (topiques et antibiothérapie par voie systémique) ;
- indication dans l'alopecie retirée dans les Etats Membres où elle était présente ce qui n'était pas le cas en France ;
- précision dans l'indication que Diane 35 est une combinaison hormonale contraceptive et ne doit pas être utilisée avec d'autres contraceptifs hormonaux ;
- introduction de nouvelles contre-indications et précautions d'emploi pour minimiser le risque thromboembolique ;
- mise en place d'un plan de gestion de risque avec deux études (une étude d'utilisation et une étude de sécurité post-autorisation) et un matériel éducatif à l'intention des professionnels de santé comprenant une *check-list* pour aider les prescripteurs à repérer les facteurs de risque de thrombose avant prescription ;
- soumission d'un nouveau rapport de sécurité en octobre 2014.

La recommandation du PRAC doit encore être examinée par le Groupe de coordination pour les procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées - médicaments humains (CMDh). En l'absence de consensus des membres du CMDh, la décision finale reviendrait à la Commission Européenne.

Dans l'attente des décisions européennes finales, les AMM de Diane 35 et ses génériques sont suspendues en France ; les lots disponibles sur le marché seront retirés à compter du 21 mai 2013.

Réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments à base d'almitrine par voie orale : le PRAC recommande le retrait

L'almitrine par voie orale est commercialisée en France sous le nom de Vectarion et est autorisée depuis 1982 dans l'indication «insuffisance respiratoire avec hypoxémie en rapport avec une bronchite chronique obstructive». Le Portugal et la France, rapporteurs pour ce dossier, ont finalisé la réévaluation des médicaments à base d'almitrine annoncée dans un précédent point d'information¹. Sur la base des rapports d'évaluation de ces deux pays, le PRAC a recommandé, à l'unanimité, le retrait de l'AMM de ce médicament. En effet, au regard des acquis scientifiques et thérapeutiques en matière de prise en charge des maladies chroniques respiratoires, son efficacité s'avère insuffisante alors que persistent des préoccupations en ce qui concerne certains effets indésirables (principalement, neuropathies périphériques et perte de poids).

Cette recommandation doit encore être examinée par le CMDh. En l'absence de consensus, la décision finale reviendra à la Commission Européenne.

¹ Médicaments à base de tétrazépam, d'almitrine, de ranélate de strontium et de codéine (chez l'enfant) : avis et recommandations du PRAC - Communiqué du PRAC (12/04/2013)

Dans l'attente de la décision finale européenne, l'ANSM recommande aux prescripteurs de ne plus initier de traitement par almitrine.

Réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments à base de ranélate de strontium (Protélos) utilisés dans l'ostéoporose : le PRAC poursuit la réévaluation du bénéfice/risque dans le cadre d'une procédure d'arbitrage déclenchée par la Commission Européenne.

Le ranélate de strontium (Protélos) est utilisé chez la femme ménopausée ou chez l'homme dans le traitement de l'ostéoporose afin de réduire le risque de fractures osseuses. Il est autorisé dans tous les pays de l'Union Européenne et est commercialisé en France depuis janvier 2006. Depuis 2007, il fait l'objet en France d'une surveillance renforcée, notamment en raison des risques d'accidents thromboemboliques veineux et de réactions cutanées allergiques graves (DRESS). Du fait de ces problèmes de sécurité, la France avait initié, en 2011, une réévaluation du rapport bénéfice/risque du produit. Le rapport bénéfice/risque avait été jugé favorable par les autorités de santé européennes sous réserve de nouvelles contre-indications. Une lettre aux prescripteurs avait été adressée par l'ANSM faisant état de cette décision européenne en avril 2012.

La Suède, en charge du suivi de ce produit au niveau européen, vient de rendre compte d'une augmentation du risque d'infarctus du myocarde à partir des données des essais cliniques. Ce nouveau risque s'ajoute à ceux qui avaient déjà identifiés (accidents thromboemboliques veineux et DRESS). Le comité d'évaluation des médicaments à usage humain (CHMP) a suivi la recommandation du PRAC visant à restreindre l'indication du ranélate de strontium au traitement de l'ostéoporose sévère. Ce médicament est désormais contre-indiqué chez les patients présentant une pathologie cardiovasculaire et les précautions d'emploi chez les patients présentant des facteurs de risques cardiovasculaires ont été renforcées.

Toutefois, le PRAC a souhaité poursuivre la réévaluation du bénéfice/risque de cette spécialité afin de s'assurer de l'efficacité et de la sécurité d'emploi de ce produit au sein de la nouvelle population cible : ostéoporose sévère chez les sujets à haut risque de fracture (femmes ménopausées et hommes). S'agissant d'un médicament utilisé à des fins préventives, il importe en effet de disposer de données d'efficacité robustes pour contrebalancer les risques mis en évidence.

Dans l'attente des résultats de la réévaluation du rapport bénéfice/risque initiée en mai 2013, les prescripteurs doivent prendre en compte ces nouvelles contre-indications et donc évaluer le risque cardiovasculaire de leurs patients déjà traités par Protélos. Les patients qui prennent actuellement ce traitement sont invités à consulter sans urgence leur médecin traitant afin de prendre en compte le nouveau profil de bénéfice/risque de ce produit.

Une lettre va être envoyée, dans les jours à venir, aux professionnels de santé afin de les informer des nouvelles restrictions d'utilisation de Protélos.

Réévaluation du bénéfice/risque des produits contenant du diclofénac (Voltarène et ses génériques) : l'évaluation est en faveur d'un risque cardio-vasculaire équivalent à ceux des coxibs. La recommandation finale est attendue pour juin.

Les rapports adressés par le Danemark et le Royaume-Uni, rapporteurs de ce dossier, ont été discutés au PRAC. Pour mémoire, les données disponibles avaient conduit à retirer le rofécoxib (Vioxx) du marché en 2004 et le risque cardiovasculaire de l'ensemble des AINS avait été identifié et documenté depuis sa réévaluation en 2006. Les données les plus récentes viennent s'ajouter à celles dont on disposait déjà et sont en faveur d'un risque cardio-vasculaire augmenté pour le diclofénac par rapport aux autres AINS de sa classe. Il est à noter que le diclofénac est largement prescrit en France.

Les rapporteurs concluent à la nécessité de restreindre l'utilisation du diclofénac aux traitements de courte durée et à la dose la plus faible possible, et de prendre systématiquement en compte les facteurs de risque cardio-vasculaires pour une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque avant toute prescription. Ces conclusions devraient conduire à un alignement de l'information du produit sur celle qui existe déjà pour l'étoricoxib. Le dossier sera donc à nouveau présenté au PRAC de juin pour une recommandation définitive, qui sera transmise au CMDh pour décision finale. Pour mémoire, ni la réévaluation ni les données analysées ne concernent les formes topiques de diclofénac.

L'ANSM recommande d'informer systématiquement tous les patients à risque cardio-vasculaire du risque lié à l'utilisation des AINS par voie systémique et du diclofénac en particulier. Avant toute prescription de diclofénac, l'ensemble des facteurs de risque, notamment cardio-vasculaires, doit être pris en compte.

Il est recommandé d'utiliser les alternatives thérapeutiques, lorsque cela se justifie par le bénéfice et les facteurs de risque individuels, notamment pour les traitements de longue durée.

Réévaluation du rapport bénéfice/risque des solutés pour perfusion contenant de l'hydroxyéthylamidon, selon la procédure de l'article 31.

Le PRAC avait initié en novembre 2012 une réévaluation des solutés colloïdes contenant de l'hydroxyéthylamidon (HEA) lorsqu'ils sont utilisés dans le traitement de l'hypovolémie et du choc hypovolémique et en particulier chez le patient en état de choc septique. Ces produits sont commercialisés en France notamment sous le nom d'Elohes, Heafunine, Hyperhes, Pentastarch et Plasmohes. Ce sont des solutés de perfusion dits colloïdes pour lesquels les résultats de plusieurs études cliniques et épidémiologiques récentes montrent une augmentation de la mortalité et de survenue d'effets indésirables lorsqu'ils sont utilisés dans le choc septique par comparaison avec les solutés cristalloïdes. Suite à ces résultats, l'Allemagne a 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 sont 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 et du recours à la dialyse et les effets sur l'hémostase (augmentation du facteur de Willebrand). Le rapport bénéfice/risque a été évalué de façon spécifique pour chaque population cible.

L'évaluation a conduit aux conclusions suivantes :

- Le rapport bénéfice/risque des HEA est négatif dans le sepsis sévère et le choc septique, les études montrant une augmentation de la mortalité et du recours à la dialyse.
- Le rapport bénéfice/risque des HEA est négatif lors de leur utilisation dans la prise en charge initiale des grands brûlés en raison des analogies physiopathologiques avec le choc septique et sur la base de l'expérience clinique.
- Le rapport bénéfice/risque des HEA est négatif pour la population prise en charge en unité de soins intensifs de façon générale (la proportion de patients atteints de choc septique dans cette population ne peut être seule tenue responsable des résultats montrant une augmentation de la mortalité).
- Le rapport bénéfice/risque des HEA est très étroit lors de leur utilisation dans la chirurgie programmée. Les données montrent qu'il existe un bénéfice à court terme mais ne permettent pas de tirer des conclusions quant au bénéfice à long terme.
- Le rapport bénéfice/risque des HEA est étroit mais plus important pour la population prise en charge en chirurgie traumatique.
- Pour ces deux dernières populations, le bénéfice à long terme devrait être confirmé par des essais cliniques.
- Le traumatisme crânien, l'hémorragie intracrânienne, la transplantation d'organe et la défaillance hépatique grave sont des contre-indications.
- Les HEA ne doivent être utilisés qu'en deuxième intention quand les solutés cristalloïdes ne suffisent pas à restaurer la volémie.
- Ces conclusions sont valables pour les HEA de dernière génération de poids moléculaire plus faible et dont le taux de substitution molaire des molécules de glucose par les hydroxyéthyls a été modifié.

Le PRAC a élaboré une liste de questions complémentaires à laquelle les titulaires d'AMM auront la possibilité de répondre lors d'une audition, lors de la réunion du PRAC de juin. Ces produits étant tous autorisés au niveau national, c'est le CMDh qui adoptera une position finale. En l'absence de consensus au CMDh, la recommandation du PRAC est adressée à la Commission Européenne qui a deux mois pour rendre une décision.

Toutefois, 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 des bêta-2 mimétiques par voie générale lors de leur utilisation dans la menace d'accouchement prématuré

Le PRAC avait initié en décembre 2012 une réévaluation des médicaments contenant des bêta-2 mimétiques d'action courte lorsqu'ils sont utilisés par voie générale dans la prévention de l'accouchement prématuré.

Ces produits sont commercialisés en France sous le nom de Bricanyl, Salbumol, Salbumol Fort, et génériques. Les différentes formes d'administration, injectable, suppositoire et comprimé sont concernées par cette réévaluation². Pour rappel, ces médicaments avaient déjà fait l'objet d'une réévaluation en 2006 par le groupe de travail de européen de pharmacovigilance, ce qui avait amené à mettre en place un certain nombre de mesures : contre-indication de la tocolyse pour les patientes présentant des pathologies ou des facteurs de risque cardio-vasculaires, précautions d'emploi lors de l'utilisation en tant que tocolytique et quant au risque d'infarctus du myocarde.

Suite à une alerte lancée par l'agence américaine du médicament (FDA) et la prise en compte du risque d'effets indésirables cardiovasculaires et de décès maternels, la Hongrie a souhaité porter ce dossier au niveau européen afin d'évaluer le rapport bénéfice/risque de ces produits dans l'indication précisée. La Grande-Bretagne, la Hongrie, la Belgique, l'Italie et la République Tchèque sont en charge de l'évaluation. A ce stade, l'évaluation du PRAC conduit aux conclusions suivantes :

Pour les formes orales, en suspension ou suppositoires : le rapport bénéfice/risque est défavorable dans l'indication tocolyse. Toutes les indications relatives à l'utilisation en obstétrique doivent être retirées.

Pour les formes parentérales :

- Le rapport bénéfice/risque est positif dans la menace d'accouchement prématuré lorsque l'utilisation est de courte durée, **48 heures au maximum**, sous surveillance spécialisée. Cette utilisation nécessite une évaluation des facteurs de risque cardio-vasculaires avant administration.
- Le rapport bénéfice/risque est défavorable dans la prévention de menace de fausse couche (cette indication n'est pas autorisée en France) et dans la prophylaxie des contractions lors d'interventions chirurgicales sur utérus gravide.
- Le rapport bénéfice/risque est jugé favorable dans la tocolyse pour version céphalique par manœuvre externe et, même si le niveau de preuve est limité, dans les autres indications d'urgence en obstétrique (du fait de la durée limitée de traitement et de la surveillance des patientes).

Le PRAC a émis à l'issue de sa réunion de mai une liste de questions complémentaires pour les produits contenant des bêta-2 mimétiques par voie générale lors de leur utilisation dans la menace d'accouchement prématuré, à laquelle les titulaires d'AMM auront la possibilité de répondre lors d'une prochaine audition, par le PRAC.

Sans attendre la fin de l'évaluation, l'ANSM recommande aux professionnels de santé d'évaluer soigneusement le bénéfice/risque de ces produits avant leur utilisation en obstétrique et de prendre en compte les premiers éléments de l'évaluation en cours au niveau européen.

Réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités utilisées dans le double blocage du système rénine-angiotensine : le PRAC initie la réévaluation.

Cette réévaluation effectuée à la demande de l'Italie fait suite à la publication d'une méta-analyse récente³ sur le double blocage du système rénine-angiotensine montrant que celui-ci augmente le risque d'hyperkaliémie, d'hypotension et d'insuffisance rénale. Ces effets indésirables surviennent alors même qu'il n'y a pas de bénéfice en termes de réduction de la mortalité toutes causes confondues ou de la mortalité cardio-vasculaire, même si l'on retrouve une diminution du nombre d'hospitalisations pour défaillance cardiaque.

² à l'exception des formes destinées à une administration par voie inhalée qui ne sont pas indiquées en gynéco-obstétrique.

³ Makani H et al. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*, 2013 ; 28 : 346-360. doi: 10.1136/bmj.f360.

L'analyse des données a pour objectif d'analyser les bénéfices et les risques du double blocage et s'attachera particulièrement à une analyse chez les populations à risque, diabétiques ou insuffisants rénaux. L'Italie sera en charge de la réévaluation. En raison du nombre très élevé de médicaments concernés, plusieurs co-rapporteurs vont également être impliqués dans ce dossier. Les résultats de cette évaluation ne sont pas attendus avant la fin de l'année du fait de la difficulté de l'évaluation et de la multiplicité des données à évaluer.

Dans l'attente des résultats de cette procédure d'arbitrage, l'ANSM rappelle son point d'information en date du 13 mars 2013 et les recommandations émises. Ce point d'information est consultable à l'adresse suivante :

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Medicaments-antihypertenseurs-agissant-sur-le-systeme-renine-angiotensine-rappels-des-precautions-d-emploi-et-des-regles-de-bon-usage-Point-d'information>

Lire aussi :

- Communiqué de l'EMA suite à l'avis du PRAC
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/05/news_detail_001787.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
- Agenda du PRAC (13 au 16 mai 2013)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Agenda/2013/05/WC500143300.pdf