

## **Médicaments contenant de la diacéréine, de la dompéridone, du zolpidem, des béta-2 mimétiques, contraceptifs hormonaux contenant des progestatifs, vaccins anti HPV, solutions parentérales contenant de l'hydroxyéthylamidon - Retour d'information sur le PRAC**

12/07/13

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<sup>er</sup> 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 de l'ANSM « Du côté de l'agence européenne des médicaments » immédiatement après la réunion du PRAC.

**Le PRAC rend publics aujourd'hui plusieurs avis sur différents sujets :**

**Un retour des principaux sujets discutés au PRAC de juillet est proposé ci-dessous.**

- **Contraceptifs oraux combinés contenant des progestatifs dits de troisième et quatrième génération**

Lors de la première discussion du dossier, les membres du PRAC se sont accordés sur le sur-risque thromboembolique veineux des contraceptifs contenant ces progestatifs et ont demandé à modifier l'AMM afin de mieux refléter ce sur-risque.

- **Médicaments contenant de la diacéréine (Art 50, Zondar et génériques)**

Lors de la première discussion du dossier, le PRAC a voté à la majorité en faveur d'une suspension de ces produits en raison de leur efficacité limitée et de leurs effets indésirables intestinaux et hépatiques.

- **Médicaments contenant de la dompéridone (Motilium, Peridys et génériques)**

Lors de la première discussion du dossier, le PRAC a confirmé le risque d'effets indésirables cardiaques avec ce principe actif et a souhaité disposer de données complémentaires afin de mettre en place les mesures de minimisation des risques nécessaires.

- **Vaccins anti-HPV (Gardasil, Cervarix)**

Le PRAC a analysé le signal venant du Japon où des cas de syndrome régional douloureux complexe ont été notifiés sans que ces données ne viennent remettre en cause le bénéfice de la vaccination.

- **Médicaments contenant du zolpidem (Stilnox et génériques)**

Suite à une alerte de l'Agence américaine du médicament (FDA) sur le risque d'accidents de la circulation le jour suivant la prise de zolpidem, une procédure de réévaluation du rapport bénéfice-  
risque de ce somnifère a été initiée.

- **Médicaments contenant des béta-2 mimétiques utilisés dans la menace d'accouchement prématuré.**

Le PRAC devrait rendre une position finale sur ce dossier au mois de septembre.

- **Solutions parentérales contenant de l'hydroxyéthylamidon**

Le PRAC devrait rendre une position finale sur ce dossier au mois d'octobre.

- **Contraceptifs oraux combinés (COC) contenant des progestatifs dits de 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> génération.**

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 oraux contenant les progestatifs les plus récents (désogestrel, diénogest, gestodène, norgestimate, drospirénone, chlormadinone et nomégestrol).

Depuis l'introduction des COC 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 COC contenant du désogestrel ou du gestodène présentaient un sur-risque thromboembolique veineux par rapport aux COC 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 COC les plus récents.

L'ensemble des données disponibles (données d'exposition, données de pharmacovigilance, études pharmaco-épidémiologiques 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. Les résultats de celle-ci ont été présentés durant le PRAC du mois de juillet 2013 et seront à nouveau examinés en octobre prochain.

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

- Le rapport bénéfice/risque de chaque COC est favorable ;
- L'efficacité de tous les COC 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 COC ;
- Le risque thromboembolique, bien que faible, est supérieur chez les femmes utilisatrices de COC par rapport à celles qui n'en prennent pas ;
- Les COC contenant du norgestimate ont un risque équivalent à celui des contraceptifs contenant du lévonorgestrel (risque de base) ;
- Les COC contenant du gestodène, du désogestrel ou de la drospirénone présentent un sur-risque de thrombose veineuse par rapport à celui des contraceptifs contenant du lévonorgestrel ;
- Il n'existe pas suffisamment d'études pour documenter le risque des COC contenant du diénogest, de la chlormadinone ou du nomégestrol ;
- 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 COC contenant du gestodène, du désogestrel ou de la drospirénone en termes d'événements thromboemboliques veineux et de décès au niveau européen a été reconnu.

Afin de mieux prendre en compte les différences de risque entre COC, 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 COC concernés par la réévaluation. Ces modifications seront examinées lors du PRAC du mois d'octobre 2013. La position française au PRAC de réserver leur prescription en seconde intention n'a pour l'instant pas été suivie par une majorité des pays européens.

Les recommandations du PRAC seront discutées ensuite par le CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) qui adoptera une position. Cette position sera 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 du norgestimate ou de la norethistérone (ou maintenant du norgestimate) en combinaison avec la dose la plus faible d'œstrogène. Lors de la première prescription de COC, un examen médical attentif et des examens biologiques 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...).

#### - **Médicaments contenant de la diacéréine (ART 50 et génériques)**

Le PRAC avait initié en novembre 2012 une réévaluation des médicaments contenant de la diacéréine. La diacéréine est commercialisée en France sous le nom d'Art 50 et de Zondar et est autorisée depuis 1992 dans le traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose de la hanche et du genou. En 2008, à la suite d'un processus de réévaluation des anti-arthrosiques d'action lente, l'indication avait été précisée et l'information contenue dans le résumé des caractéristiques du produit mise à jour. Malgré les mesures prises, le suivi effectué par l'ANSM a montré que les effets indésirables persistent (effets gastro-intestinaux très fréquents et hépatiques rares mais parfois sévères). Par ailleurs, l'efficacité sur la douleur et l'amélioration fonctionnelle de l'arthrose ne sont que faiblement démontrées. A la suite d'un nouveau processus de réévaluation du rapport bénéfice/risque conduit en 2012 au niveau national - voir les comptes-rendus de la Commission nationale de pharmacovigilance (CNPV) et de la Commission d'AMM -, la France a souhaité porter ce dossier au niveau européen. L'Espagne et la France étaient en charge de l'évaluation.

Les résultats de l'évaluation ont été présentés pour la première fois au cours du PRAC de juillet 2013. Les membres du PRAC ont partagé l'analyse de la France et ont jugé le rapport bénéfice/risque défavorable. Ce dossier sera rediscuté au PRAC en octobre après une audition des titulaires de l'autorisation de mise sur le marché.

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 et d'envisager l'arrêt du traitement par diacéréine chez les patients concernés.

#### - **Médicaments contenant de la dompéridone (Motilium, Périidys et génériques)**

La dompéridone est une substance appartenant à la famille des antagonistes des récepteurs de la dopamine. Elle agit comme stimulant de la motricité gastrique.

Depuis 1980, ce médicament est autorisé dans le soulagement des nausées et vomissements, sensations de ballonnements, gênes et régurgitations gastriques. Ces médicaments sont disponibles sans prescription médicale dans certains États-Membres de l'UE (ce n'est pas le cas en France) et il n'existe pas d'AMM dans d'autres.

En février 2013, le PRAC a initié, à la demande de la Belgique, une réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments à base de dompéridone en raison de son profil de sécurité cardiovasculaire. La dompéridone présente en effet un risque d'effets indésirables cardiaques en lien avec un allongement de l'intervalle QT. En dépit de modifications du RCP concernant ce risque, notamment à la suite des discussions du groupe européen de pharmacovigilance de 2011, des cas d'effets indésirables cardiaques continuent à être rapportés. La France et la Belgique ont été respectivement désignées rapporteur et co-rapporteur.

Les réponses des laboratoires et contributeurs extérieurs ont été analysées par la France et la Belgique et discutées au PRAC de juillet 2013 pour la première fois.

Au vu des données présentées et à la suite des discussions préliminaires, le profil de risques cardiaques a été confirmé. Afin de pouvoir mettre en place des mesures de minimisation des risques,

des données complémentaires sont demandées aux titulaires de l'AMM, notamment concernant les indications à retenir, les doses à utiliser, la durée du traitement ou les données pharmacocinétiques. Une nouvelle discussion est prévue au PRAC à la fin de l'année.

Dans l'attente de la décision finale sur cet arbitrage, il est rappelé que la dompéridone est déjà connue pour entraîner des troubles cardiaques incluant des effets en lien avec un allongement de l'intervalle QT et qu'il est important de l'utiliser avec précaution chez les patients présentant des facteurs de risque ou dans les situations à risque d'allongement de l'intervalle QT. De la même façon, il est conseillé de respecter strictement la posologie du RCP et d'utiliser le médicament pour la durée la plus courte possible.

#### - **Vaccins anti-HPV (Gardasil, Cervarix)**

Les vaccins Gardasil et Cervarix sont indiqués dans la prévention du cancer du col de l'utérus dû à certaines infections à papillomavirus humains (HPV). Selon les recommandations vaccinales françaises de 2013, ils sont recommandés chez les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans. Par ailleurs, le rattrapage vaccinal est désormais recommandé jusqu'à l'âge de 19 ans révolus, la vaccination étant d'autant plus efficace que les jeunes filles n'ont pas encore été exposées au risque d'infection par le HPV.

A la suite de la déclaration de cas de douleur persistante après injection dont des cas de syndrome régional douloureux complexe (SRDC) après vaccination, les autorités japonaises ont informé en juin 2013 de leur décision de suspendre temporairement leur recommandation de vaccination, sans suspendre la commercialisation de ces produits qui restent disponibles pour les jeunes filles qui souhaitent être vaccinées. La mesure a été prise à titre de précaution en attendant les résultats des investigations complémentaires que les autorités japonaises ont entreprises et alors que plus de 8 millions de doses ont été distribuées au Japon mais que ces vaccins ne sont inclus dans le calendrier vaccinal japonais que depuis récemment.

Après analyse des données disponibles à ce jour par les rapporteurs de ces dossiers (Belgique et Suède), le PRAC a constaté que la documentation sommaire des cas ne permet pas, le plus souvent, d'affirmer le diagnostic ni d'établir une relation de causalité entre le syndrome douloureux et la vaccination et a conclu que des compléments d'information sont nécessaires à l'évaluation de ce signal.

En effet, d'une part, il existe des critères internationaux pour le diagnostic de ce syndrome qu'il est important d'utiliser pour le confirmer. D'autre part, le mécanisme physiopathologique de ce syndrome demeure à ce jour très mal connu. Plusieurs étiologies sont évoquées dans la littérature, notamment liées au mode d'administration impliquant l'utilisation d'une aiguille (des cas ont auparavant été rapportés à la suite de l'utilisation d'autres vaccins, de prise de sang ou d'administration de médicaments par voie intraveineuse), mais aussi possiblement liées à un mécanisme inflammatoire ou faisant intervenir des facteurs psychologiques.

Par conséquent, le PRAC a conclu à la nécessité de demander aux 2 laboratoires concernés de fournir des informations complémentaires, en particulier sur les cas rapportés. Ce signal devrait être rediscuté à l'automne et, en fonction des résultats, pourra conduire à des mesures de minimisation des risques.

Enfin, à cette occasion, il est important de souligner qu'une réunion du Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale de l'OMS a revu en juin la sécurité des vaccins anti-HPV et a conclu à un profil de sécurité global favorable. Quant à ce signal issu du Japon et relatif aux SRDC, à ce stade, l'OMS retient 5 cas qu'elle continue à investiguer. Elle a également conclu que peu de raisons existaient pour suspecter le rôle des vaccins anti-HPV mais qu'il était nécessaire de documenter au mieux ces cas et leur diagnostic afin d'établir la meilleure prise en charge possible<sup>1</sup>.

En France, plus de 5 millions de doses ont été administrées. A la date du 18 juin 2013, une interrogation de la base nationale de pharmacovigilance, depuis le début de la commercialisation a révélé un cas d'algodystrophie à la suite de la vaccination par Gardasil d'une adolescente de 16 ans. Le lien entre la vaccination et l'algodystrophie n'a pas été établi.

<sup>1</sup> Le compte-rendu de cette réunion du 13 juin est disponible sur le site de l'OMS à l'adresse suivante : [http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/hpv/en/index.html](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/en/index.html)

Dans ce contexte, l'ANSM considère, en accord avec les conclusions du comité de l'OMS, que ce signal ne remet pas en cause le rapport bénéfice/risque favorable des vaccins anti-HPV. Les vaccinations par Gardasil et Cervarix peuvent être poursuivies conformément au calendrier vaccinal défini par le Haut Conseil de la Santé Publique.

- **Médicaments à base de zolpidem (Stilnox et génériques)**

Le PRAC a initié une procédure de réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments à base de zolpidem<sup>2</sup>. Ces médicaments sont des somnifères apparentés à la classe des benzodiazépines. Comme tous les somnifères, ils font courir au réveil le risque d'une diminution de la vigilance et de ce fait de possibles accidents dont des accidents de la circulation. En France, les médicaments à base de zolpidem (Stilnox et génériques) sont indiqués dans le traitement de l'insomnie occasionnelle ou transitoire. Le risque de diminution de la vigilance et une mise en garde en cas de conduite automobile sont inscrits dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

A la suite d'une alerte de l'Agence américaine du médicament (FDA) en janvier 2013, une évaluation européenne a été réalisée portant sur des cas de conduite automobile avec facultés affaiblies ou d'accidents de la voie publique rapportés sous zolpidem depuis sa commercialisation. Cette évaluation a mis en évidence une diminution de la vigilance, notamment des facultés à conduire un véhicule, le lendemain de la prise malgré une posologie normale et qui ne semble pas être expliquée par des facteurs tels que l'insuffisance hépatique ou l'âge. Une diminution de la dose pourrait être envisagée.

Afin de réaliser une revue plus détaillée du profil de sécurité du zolpidem et de statuer sur son efficacité à plus faible dose, une procédure de réévaluation du rapport bénéfice-risque de ce somnifère a été initiée. Les Pays-Bas et l'Italie sont en charge de cette évaluation et présenteront leur analyse en décembre 2013.

L'ANSM rappelle que les somnifères dont le Stilnox doivent être utilisés pendant la durée la plus brève possible et à la plus faible dose efficace. Par ailleurs, ils doivent être pris au moment du coucher et ils ne doivent pas être utilisés pour traiter les réveils de milieu de nuit<sup>3</sup>.

- **Médicaments contenant des bêta-2 mimétiques utilisés dans la menace d'accouchement prématuré.**

Le PRAC devrait rendre une position finale sur ce dossier au mois de septembre.

- **Solutions parentérales contenant de l'hydroxyéthylamidon**

Le PRAC devrait rendre une position finale sur ce dossier au mois d'octobre.

**Lire aussi :**

- Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 8-11 juillet 2013:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/07/news\\_detail\\_01844.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/07/news_detail_01844.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

- Agenda du PRAC (8-11 juillet 2013) :

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Agenda/2013/07/WC500145398.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Agenda/2013/07/WC500145398.pdf)

<sup>2</sup> [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Zolpidem-containing\\_medicines/human\\_referral\\_prac\\_000030.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Zolpidem-containing_medicines/human_referral_prac_000030.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f)

<sup>3</sup> Il faut rappeler que l'effet résiduel des hypnotiques peut persister au cours de la journée suivant la nuit de sommeil, même avec des molécules ayant une demi-vie courte comme le Zolpidem.