

Médicaments contenant de la diacéréine et de la dompéridone, médicaments à base d'octocog alpha et de zolpidem, vaccins anti-HPV – Retour d'information sur le PRAC

06/12/2013

Le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments s'est réuni du 2 au 5 décembre 2013 à Londres. Les résultats intermédiaires ou finaux de plusieurs procédures de réévaluation en cours ont été présentés et discutés. Le PRAC a ainsi recommandé la suspension de l'AMM des médicaments contenant de la diacéréine, il a jugé que le rapport bénéfice/risque de deux médicaments à base d'octocog alpha reste positif. Des mesures de minimisation des risques sont envisagées pour les médicaments contenant de la dompéridone, ainsi que pour les médicaments à base de zolpidem.

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.

Après présentation des résultats de l'évaluation, les membres du PRAC ont partagé l'analyse de la France et ont jugé le rapport bénéfice/risque défavorable lors de la réunion du mois de novembre. La recommandation du PRAC en faveur d'une suspension de l'autorisation de mise sur le marché aurait dû être transmise au CMDh de décembre. Dans l'intervalle, deux des laboratoires commercialisant ce médicament ont souhaité faire appel de la recommandation du PRAC et demandé un nouvel examen des données. Le Portugal et l'Autriche ont été nommés rapporteurs. Le dossier sera à nouveau examiné au PRAC du mois de mars 2014.

Sans attendre la fin du processus réglementaire, l'ANSM rappelle sa recommandation, adressée en novembre 2013 aux professionnels de santé, leur demandant de prendre en compte dès maintenant les résultats de la première évaluation du PRAC dans leur pratique quotidienne, soit :

- de ne plus initier de traitement par diacéréine
- d'envisager quand cela est nécessaire un relais par une thérapeutique alternative chez les patients actuellement sous traitement par diacéréine.

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, 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 étaient en charge de l'évaluation de ce dossier.

Des données complémentaires ont été fournies par le titulaire de l'AMM à la demande du PRAC en particulier des données relatives à la qualité du produit. L'évaluation de ces nouvelles données s'est déroulée au cours de la réunion de décembre. (Point info Oct 2013)

Après présentation des rapports d'évaluation et discussion, le PRAC a jugé que le rapport bénéfice/risque de ces médicaments reste 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). Enfin, le PRAC recommande de mettre à jour les RCP avec les résultats des études récemment publiés.

Ces produits étant enregistrés selon une procédure centralisée, la recommandation du PRAC sera transmise au CHMP qui émettra une opinion lors de sa prochaine réunion de décembre. L'opinion de la majorité sera ensuite transmise à la Commission européenne qui prendra la décision finale.

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 distension épigastrique, gêne au niveau supérieur de l'abdomen et régurgitations gastriques. Ces médicaments sont disponibles sans prescription médicale dans certains Etats Membres de l'UE (ce n'est pas le cas en France) et il n'existe pas d'autorisation de mise sur le marché dans d'autres.

En mars 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 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, puis au cours de la réunion de ce mois de décembre.

Au vu des données analysées, le profil de risque cardiaque est confirmé. Afin de pouvoir mettre en place les mesures de minimisation de risque adéquates, en particulier quant à la posologie et à la durée de traitement optimales et aux mesures à prendre sur les différentes présentations existantes au sein de l'UE, une liste complémentaire de questions a été élaborée.

Dans l'attente de la recommandation finale du PRAC sur cet arbitrage (prévue en mars 2014), l'ANSM rappelle que la dompéridone est déjà connue pour entraîner des troubles cardiaques incluant des effets en lien avec un allongement de l'intervalle QT. 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 d'utiliser le médicament à la dose minimale efficace pour la durée la plus courte possible.

Médicaments à base de zolpidem (Stilnox et génériques)

Le PRAC a initié en juillet 2013 une procédure de réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments à base de zolpidem en raison d'effets indésirables rapportés tels que des accidents de la circulation ou des états de somnambulisme. 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 de véhicules sont inscrits dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

Les Pays-Bas et l'Italie, en charge de cette évaluation, en ont présenté un premier point au cours de la réunion du PRAC de décembre 2013. Plusieurs mesures de minimisation de risque sont envisagées dont une réduction de la posologie (5 mg au lieu des 10 mg actuels) en particulier chez les femmes qui présentent des taux plasmatiques plus élevés que les hommes. L'évaluation doit encore se

poursuivre pour vérifier l'efficacité de cette demi-dose. Le dossier sera à nouveau présenté en mars 2014.

L'ANSM rappelle que les somnifères dont 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. Une durée de 7 à 8 heures doit être respectée avant de reprendre une activité qui nécessite de la vigilance et ces médicaments ne doivent pas être utilisés pour traiter les réveils de milieu de nuit.

Vaccins anti-HPV (Gardasil et Cervarix)

Le PRAC a discuté la possibilité d'un lien entre la vaccination anti-HPV et la survenue de sclérose en plaques (SEP) suite à la médiatisation du cas d'une jeune fille en France et de sa décision de donner des suites judiciaires à un effet indésirable survenu après vaccination.

Pour mémoire, les vaccins anti-HPV font l'objet d'un suivi régulier (tous les 6 mois) et attentif au niveau européen lors de l'examen des rapports périodiques de sécurité. La sclérose en plaques n'est pas un effet listé dans les résumés des caractéristiques du produit. Elle fait partie des risques potentiels du programme de gestion des risques. Ce nouveau point sur les données disponibles ne permet pas d'établir un lien entre la vaccination anti-HPV et la survenue de sclérose en plaques. Le PRAC a souligné qu'en raison de l'âge à la vaccination et de l'âge moyen d'apparition des SEP, il est inévitable que des cas de SEP soient rapportés dans les suites de la vaccination sans que cela établisse un lien de causalité. Ce risque potentiel continuera de faire l'objet d'un suivi dans les prochaines revues de sécurité des vaccins.

Lire aussi

- [Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee \(PRAC\) 2-5 December 2013](#)
- [PRAC considers benefits of Kogenate Bayer/Helixate NexGen outweigh risks in previously untreated patients](#)