

**Lors de sa réunion mensuelle, qui s'est tenue du 26 au 29 septembre à Londres, le Comité pour l'Évaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a poursuivi la procédure d'arbitrage concernant les rétinoïdes ainsi que la réévaluation du bénéfice/risque des produits de contraste contenant du gadolinium.**

### **Spécialités de la classe des rétinoïdes (toutes indications) : risque tératogène et risque neuro-psychiatrique**

Les spécialités à base de rétinoïdes sont disponibles sous forme orale ou topique et font l'objet d'AMM en procédures nationales ou centralisées. Leurs indications sont variées en dermatologie ou en cancérologie (leucémie promyélocytaire). Les principes actifs sont les suivants : acitrétine, adapalène, alitrétoïne, bexarotène, isotrétinoïne, tazarotène, trétinoïne.

L'effet tératogène des rétinoïdes par voie orale est connu. La grossesse est une contre-indication absolue des rétinoïdes par voie orale. Un arbitrage en 2003 pour l'isotrétinoïne a conduit à la mise en place d'un plan de prévention des grossesses (PPG) dans l'UE. Par la suite, un PPG a été également mis en place pour les autres rétinoïdes systémiques indiqués en dermatologie.

En janvier 2016, lors de l'évaluation du rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR), le PRAC a revu l'efficacité du PPG de l'isotrétinoïne orale et a relevé des incohérences concernant notamment les informations délivrées en matière de contraception, avec des différences selon les génériques. Le PRAC a ainsi considéré nécessaire de ré-évaluer l'observance au PPG pour l'isotrétinoïne orale. Le Comité a également fait le constat que toutes les spécialités à base de rétinoïdes par voie topique ne sont pas contre-indiquées en cas de grossesse et qu'il existe des différences entre produits à base du même principe actif et entre Etats Membres. Cet état des lieux a confirmé le besoin d'une révision de l'information des produits et des mesures de réduction des risques pour la classe des rétinoïdes.

Des signaux concernant le risque de troubles neuropsychiatriques (dépression, anxiété, suicide ...) avec les rétinoïdes ont été également rapportés, mettant en évidence la nécessité d'un suivi des patients. Néanmoins, bien que soumis à un examen par les Etats Membres, ce risque n'a pas fait l'objet d'une analyse formelle au niveau européen depuis 2006. Il paraît donc nécessaire de déterminer les mises en garde et les mesures additionnelles de réduction des risques adéquates.

Sur ces bases, le Royaume-Uni a demandé au PRAC de lancer un arbitrage (article 31 de la directive 2001/83/EC) afin de revoir les mesures de réduction des risques pour les rétinoïdes par voie topique ou orale pour assurer que les effets tératogènes et les troubles psychiatriques sont mentionnés de façon homogène dans le résumé des caractéristiques du produit et les conditionnements. Le Royaume-Uni proposait initialement d'inclure uniquement les rétinoïdes utilisés en dermatologie, mais le Comité a décidé d'étendre cet arbitrage aux rétinoïdes utilisés en cancérologie.

Une liste de questions pour l'ensemble des titulaires d'AMM a été adoptée en juillet par le PRAC pour réponse fin septembre 2016. Le PRAC se prononcera sur une nouvelle liste de questions ou sur des recommandations au CHMP lors de sa réunion fin novembre.

Au PRAC d'octobre 2016, le Comité a discuté la nécessité ou non d'organiser une audition publique, qui si elle a lieu se déroulera lors du PRAC de février 2017.