

Saint-Denis, le 17 mai 2013

### Avis et recommandations du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) - Communiqué du PRAC mai 2013

En juillet 2012, avec l'entrée en vigueur de la nouvelle réglementation européenne, 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, des patients et des professionnels de santé.

Les comptes rendus des réunions du PRAC sont publiés sur le site de l'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/éthinyloestradiol (Diane et ses génériques)**

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

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

Après que le CHMP ait 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 secondaires 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).

- **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'éthinyloestradiol (Diane et ses génériques)

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

Le PRAC a examiné au cours de sa réunion de mai le dossier concernant Diane et ses génériques. Après évaluation de la totalité des données disponibles, le PRAC a confirmé que le rapport bénéfice/risque restait favorable à plusieurs conditions :

- 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 hyper

- androgénie, 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 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 thrombo-embolique ;
  - 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.

L'ANSM avait annoncé au terme de l'évaluation nationale qu'elle souhaitait porter le dossier au niveau européen et suspendre le produit dans l'attente des résultats de la procédure. Celle-ci comporte encore plusieurs étapes qui ne vont pas permettre de mettre en place immédiatement les mesures de minimisation de risque. Dans l'intervalle, les produits seront retirés du marché. Ils seront remis sur le marché seulement avec des documents d'information (RCP et notice) complètement mis à jour afin d'assurer la sécurisation de leur utilisation.

A titre de rappel sur le déroulement de la procédure, le PRAC a initié en février 2013 une réévaluation du bénéfice/risque de l'association acétate de cyprotérone et éthinyloestradiol suite à l'arbitrage déclenché par l'ANSM selon la procédure d'urgence de l'article 107. L'association acétate de cyprotérone et éthinyloestradiol était indiquée en France dans le traitement de l'acné. La réévaluation du rapport bénéfice/risque au niveau national a montré que ces produits présentaient un risque thrombo-embolique essentiellement veineux et qu'ils étaient utilisés en dehors de leur indication en tant que contraceptif y compris en dehors de tout contexte de problème androgénique. Les Pays-Bas et la France étaient rapporteurs pour ce dossier au niveau européen. Ils ont présenté leurs évaluations au cours de la réunion 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'agence européenne sur ce sujet. Les titulaires de l'AMM ont apporté des compléments d'informations lors de leur audition lundi 13 mai 2013.

Les produits contenant l'association CA/EE étant tous autorisés au niveau national, la recommandation émise par le PRAC à l'issue de la session de mai 2013 est adressée au comité de coordination des Etats Membres (CMDh) qui adoptera une position finale, quinze jours après la réunion du PRAC. En l'absence de consensus au CMDh, la recommandation du PRAC sera adressée à la Commission Européenne qui a deux mois pour rendre une décision. La dernière étape sera la déclinaison des mesures contraignantes qui seront décidées et vont s'appliquer dans tous les Etats Membres de l'UE et en particulier les modifications à apporter au RCP et à la notice patient.

### **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 à l'initiative de la Commission européenne.**

Le ranélate de strontium (Protelos) 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. L'indication du ranélate de strontium est désormais restreinte au traitement de l'ostéoporose sévère. Ce médicament est 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 fracturaire (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.

**L'ANSM recommande de ne plus initier de traitement par ranélate de strontium dans l'attente de la décision finale de l'évaluation. 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.**

**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, le risque cardiovasculaire des AINS est connu et documenté depuis 2006 même si la preuve de la relation causale reste difficile à établir.

Au sein des AINS, les données disponibles avaient conduit à retirer le rofecoxib (VIOXX) du marché. 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 de systématiquement prendre en compte les facteurs de risque cardio-vasculaires pour une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque avant toute prescription. Ces conclusions devraient conclure à une mise en ligne de l'information du produit avec celle qui existe déjà pour l'étilofécib. Le dossier sera à donc à nouveau présenté au PRAC de juin pour une recommandation 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, de prendre en compte les facteurs de risque avant toute prescription de diclofénac et d'utiliser les alternatives thérapeutiques chaque fois que cela est possible.**

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

Le PRAC avait initié en novembre 2012 une réévaluation des solutés colloïdes contenant de l'hydroxyéthylamidon 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 épidémiologiques récentes montrent une augmentation de la mortalité 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 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 secondaires 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 (diminution 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 son 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 son 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 devra être confirmé par des essais cliniques qui devront avoir une méthodologie robuste, être bien conduits et inclure un nombre de patients suffisants.
- 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 émis à l'issue de sa réunion de mai une recommandation pour les produits contenant des HEA. Ces produits étant tous autorisés au niveau national, c'est le CMDh qui adoptera une position finale, quinze jours après la réunion du PRAC. 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 réévaluation<sup>1</sup>.

Pour rappel, ces médicaments avaient déjà fait l'objet d'une réévaluation en 2006 par le groupe de travail en pharmacovigilance de l'EMA 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 cardiovasculaires, 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 avait 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 étaient en charge de l'évaluation. A ce stade de la réévaluation, l'évaluation du PRAC sont les 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 et

<sup>1</sup> A l'exception aux formes destinées à une administration par inhalation qui ne sont pas indiquées en gynéco-obstétrique.

nécessite une évaluation des facteurs de risque cardio-vasculaires avant utilisation et un monitoring pendant l'utilisation.

- Le rapport bénéfice/risque est défavorable dans la prévention de menace de fausse couche (cette indication n'était pas autorisée en France) et dans la prophylaxie des contractions lors d'interventions chirurgicales sur utérus gravide
- Le rapport bénéfice/risque est 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 sous surveillance).

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.

**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 une nouvelle procédure.

Cette réévaluation effectuée à la demande de l'Italie fait suite à la publication d'une méta-analyse récente<sup>2</sup> sur le double blocage du système rénine-angiotensine montrant que le double blocage augmente le risque d'hyperkaliémie, d'hypotension et d'insuffisance rénale. Ces effets secondaires surviennent alors même qu'il n'y a pas d'efficacité 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.

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 impliqués, plusieurs co-rapporteurs vont 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>

---

<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomized trials. *BMJ*. 2013 Jan 28;346:f360. doi: 10.1136/bmj.f360.