Lors de sa réunion mensuelle, qui s'est tenue du 24 au 27 octobre à Londres, le Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a poursuivi les procédures d'arbitrage concernant les SGLT2 (canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine) et le risque d'amputation des membres inférieurs (article 20), les antiviraux d'action directe de l'hépatite C et le risque de réactivation du virus de l'hépatite B et de récurrence précoce de carcinome hépatocellulaire (article 20), les facteurs VIII recombinants ou dérivés du plasma et risque de développement d'anticorps inhibiteurs (article 31), le paracétamol à libération modifiée et prolongée (comprimés) et risque de surdosage (article 31). Le PRAC a également fermé le signal concernant Riociguat (Adempas).

Arbitrage SGLT2 (canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine) et risque d'amputation des membres inférieurs

La canagliflozine, la dapagliflozine et l'empagliflozine sont des inhibiteurs du co-transporteur sodium – glucose de type 2 (SGLT2). Ces médicaments sont indiqués par voie orale chez les adultes atteints de diabète de type 2 lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.

A la demande du PRAC, une procédure d'arbitrage (Article 20) a été initiée par la Commission Européenne le 15 avril 2016 pour les médicaments contenant de la canagliflozine suite à l'observation, dans une étude clinique, d'une augmentation des amputations des membres inférieurs chez les patients traités par canagliflozine comparativement à ceux traités par placebo. Cette procédure d'arbitrage a été étendue par la suite aux spécialités contenant de la dapagliflozine et de l'empagliflozine.

Cette procédure d'arbitrage est toujours en cours et une nouvelle discussion est prévue par le PRAC lors de sa réunion de février 2017.

Arbitrage- Antiviraux d'action directe de l'hépatite C et risques de réactivation du virus de l'hépatite B et de récurrence précoce de carcinome hépatocellulaire

Les antiviraux d'action directe [daclatasvir (DAKLINZA), dasabuvir (EXVIERA), sofosbuvir/ledipasvir (HARVONI), simeprevir (OLYSIO), sofosbuvir (SOVALDI), ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (VIEKIRAX)] sont indiqués dans la prise en charge des patients infectés par le virus de l'hépatite C.

En mars 2016, le PRAC a initié, à l'initiative de la Commission européenne (Article 20), une évaluation des données existantes sur le risque de réactivation du virus de l'hépatite B chez certains patients co-infectés par les virus B et C lors d'un traitement du virus de l'hépatite C par les antiviraux d'action directe. En avril 2016, l'évaluation du signal sur un risque potentiel de récidive précoce de carcinome hépatocellulaire, soulevé à la suite d'une publication espagnole [1] , a été inclue dans la procédure d'arbitrage, qui est toujours en cours.

Une nouvelle discussion est prévue par le PRAC lors de sa réunion de décembre 2016.

Arbitrage- Evaluation du risque de développement d'anticorps inhibiteurs chez les patients naïfs traités par facteurs VIII recombinants ou dérivés du plasma

En juillet 2016, le PRAC a initié un Article 31 de la Directive 2001/83/EC pour évaluer le risque de développement d'inhibiteurs chez les patients hémophiles A initiant un traitement par facteurs VIII de la coagulation recombinants ou dérivés du plasma.

Cette procédure d'arbitrage est toujours en cours et une nouvelle discussion est prévue par le PRAC lors de sa réunion de mars 2017.

Arbitrage- Evaluation du risque de surdosage pour des médicaments contenant du paracétamol à libération modifiée et prolongée (forme "comprimés")

En juillet 2016, le PRAC a initié une saisine communautaire selon l'Article 31 de la Directive 2001/83/EC sur le risque de surdosage encouru par les patients avec des médicaments contenant du paracétamol à libération modifiée et prolongée.

Les spécialités concernées et ce type de galénique pour du paracétamol ne sont pas disponibles en France, contrairement à certains états membres européens.

Cette procédure d'arbitrage est toujours en cours et une nouvelle discussion est prévue par le PRAC lors de sa réunion de mars 2017.

Signal d'augmentation de la mortalité chez les patients avec hypertension pulmonaire associée à une pneumopathie interstitielle idiopathique traités par riociguat

(Adempas) dans un essai clinique

Le riociguat est un stimulateur direct de la guanylate cyclase soluble (sGC). Il a obtenu une autorisation de mise sur le marché (Adempas) dans le cadre d'une procédure centralisée en mars 2014, dans le traitement de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique non opérable, récurrente ou persistante après endartériectomie, et dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique, héritable ou associée à une connectivite.

Les résultats de l'analyse intermédiaire d'une étude de phase II, randomisée, en double aveugle (RISE-IIP) comparant riociguat versus placebo chez des patients ayant une hypertension artérielle pulmonaire associée à une pneumopathie interstitielle idiopathique (étude RISE-IIP) ont montré une augmentation de la mortalité chez les patients traités par riociguat et l'absence de bénéfice cliniquement significatif. Ces résultats avaient conduit à l'arrêt prématuré de l'étude.

Suite à la discussion de ce signal par le PRAC en juin 2016, le laboratoire a mis à jour le résumé des caractéristiques du produit (RCP) d'Adempas pour y ajouter une contre-indication chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire associée à une pneumopathie interstitielle idiopathique (ainsi que dans la notice patients), ainsi que les résultats de l'étude RISE-IIP. Une lettre aux professionnels de santé a été envoyée début juillet par le laboratoire Bayer, titulaire de l'AMM d' Adempas, afin de les informer des résultats de l'étude RISE-IIP et leur recommander de ne pas prescrire le riociguat chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire associée à une pneumopathie interstitielle idiopathique (hors-AMM).

Le laboratoire Bayer a soumis le rapport du comité d'experts indépendants de l'étude RISE-IIP analysant de façon approfondie l'ensemble des données disponibles. Le rapport conclut qu'il n'est pas identifié à ce jour dans cette étude de mécanisme ou de sous-groupe de patients à risque spécifique qui amènerait à de nouvelles modifications de l'AMM. Le rapport final incluant une analyse approfondie en cours des données tomodensitométriques dans l'étude est prévu aux alentours de mai 2017.

Une nouvelle discussion a eu lieu au niveau du PRAC lors de sa réunion de novembre 2016. Celui-ci préconise de fermer le signal à ce jour, mais souligne qu'il reste important de continuer à surveiller la sécurité des patients ayant une pneumopathie interstitielle et traité par le riociguat dans le cadre des indications de l'AMM (ex: HTAP associé à une connectivite) ainsi que dans le cadre des essais cliniques en cours avec ce produit.

Lire aussi

- Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 24-27 October 2016 - Site EMA
- Rétinoïdes, facteurs VIII, paracétamol, SGLT2, idélalisib - Retour d'information sur le PRAC de juillet 2016 - Point d'Information (12/10/2016)(0 ko)

- Riociguat - Produits de contraste contenant du gadolinium - Retour d'information sur le PRAC de juin 2016 - Point d'information
- Facteurs VIII recombinants -Retour d'information sur le PRAC de mai 2016 - Point d'information
- Antiviraux d'action directe de l'hépatite C, canagliflozine, auditions publiques de l'EMA - Retour d'information sur le PRAC d'avril 2016 - Point d'information

[1] Reig, M., Marino, Z., Perello, C., Inarrairaegui, M., Ribeiro, A., Lens, S., Diaz, A., Vilana, R., Darnell, A., Varela, M., Sangro, B., Calleja, J.L., Forns, X., Bruix, J., Unexpected early tumor recurrence in patients with hepatitis C virus -related hepatocellular carcinoma undergoing interferon-free therapy: a note of caution, *Journal of Hepatology* (2016), doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.008