Lors de sa réunion mensuelle, qui s'est tenue du 3 au 6 avril 2017 à Londres, le Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a finalisé la réévaluation du profil de sécurité concernant le sélexipag (Uptravi). Il a par ailleurs poursuivi l'évaluation du signal de pharmacovigilance pour docétaxel et acté un nouvel examen de ses recommandations concernant des produits de contraste contenant du gadolinium.

Réévaluation du profil de sécurité du sélexipag (Uptravi)

Le sélexipag (Uptravi), agoniste des récepteurs de la prostacycline, dispose d'une autorisation de mise sur le marché européenne (procédure centralisée) et est indiqué dans le traitement par voie orale de certaines formes d'hypertension artérielle pulmon aire (HTAP). Cette spécialité est disponible en France depuis mai 2016, elle est soumise à une prescription hospitalière et réservée aux spécialistes en pneumologie, cardiologie ou médecine interne. Elle est commercialisée dans plusieurs pays européens ainsi qu'aux Etats-Unis.

Cinq cas de décès survenus au cours de la phase d'initiation de traitement par Uptravi ont été déclarés en France. L'ANSM a saisi le PRAC afin qu'une évaluation de ce signal soit réalisée au niveau européen de façon coordonnée avec celle faite en France.

A titre de précaution, dans l'attente des résultats des investigations nationales et européennes, et après échanges avec le centre national de référence du réseau national de prise en charge de l'HTAP, l'ANSM a publié en janvier 2017 un point d'information sur son site et a envoyé un courrier aux prescripteurs. A titre de précaution, l'ANSM demandait aux prescripteurs de ne pas initier de nouveaux traitements par sélexipag, de réévaluer le bien fondé et la tolérance de la poursuite des traitements en cours par sélexipag et d'apprécier la nécessité d'un éventuel suivi rapproché des patients traités, et enfin de respecter les contre-indications et mises en garde mentionnées dans l'autorisation de mise sur le marché.

En février 2017, le PRAC a pris connaissance des cas de décès rapportés et une revue synthétique des données de sécurité issues des essais cliniques et de la pharmacovigilance internationale a été présentée par le Royaume Unis, pays rapporteur. A l'issue de cette première analyse, le PRAC a considéré le signal comme faible et ne nécessitant pas de mesure règlementaire concernant l'AMM de Uptravi, mais a poursuivi la procédure de signal. Lors de sa réunion d'avril, le PRAC a finalisé l'évaluation de ce signal et a conclu que

l'ensemble des données examinées ne suggéraient pas une surmortalité avec l'utilisation d'Uptravi comparativement aux autres spécialités utilisées dans le traitement oral de l'HTAP. Il précise aux prescripteurs que le sélexipag peut continuer à être utilisé dans les conditions de l'AMM. Le PRAC considère toujours qu'aucune action réglementaire n'est nécessaire à ce stade et souligne que ce médica ment reste néanmoins sous surveillance et que toute nouvelle donnée de sécurité issues d'essais cliniques ou de notifications de pharmacovigilance devra faire l'objet d'une étude approfondie.

L'ANSM lève donc les recommandations formulées en janvier 2017, à titre de précaution, concernant Uptravi, et considère que les initiations de traitement avec Uptravi dans le traitement de certaines formes d'hypertension artérielle pulmonaire peuvent reprendre. Une lettre a été envoyée aux professionnels de santé concernés.

Poursuite de l'évaluation du signal de pharmacovigilance concernant docétaxel

Le docétaxel est un médicament anticancéreux de la famille des taxanes indiqué pour le traitement des cancers du sein, de certains cancers du poumon, de la prostate, les adénocarcinomes gastriques et des cancers ORL. Le princeps est commercialisé sous le nom de Taxotere® et il existe de nombreux génériques.

Suite à la survenue de cas d'entérocolites d'issue fatale et d'une possible augmentation des effets indésirables rapportés avec ce médicament au niveau national, la France a demandé qu'une évaluation européenne du profil de tolérance de l'ensemble des spécialités à base de docétaxel soit conduite en parallèle de l'enquête de pharmacovigilance et des investigations complémentaires menées en France.

Le PRAC a poursuivi en avril 2017 l'évaluation du signal issu des déclarations de cas d'effets indésirables ayant conduit l'ANSM, conjointement avec l'INCa, à communiquer pour recommander d'éviter temporairement l'utilisation de docétaxel dans les cancers du sein localisés, opérables. Des données supplémentaires étant attendues, une prochaine discussion aura lieu par le PRAC au mois de juin.

A l'issue de sa réunion de mars 2017, le PRAC avait souligné que les effets rapportés sont des effets connus avec le docétaxel dont la fréquence ne paraissait pas avoir augmenté au cours des deux dernières années. A la suite de la discussion par le PRAC en avril, l'EMA rappelle à nouveau que le docétaxel est une option thérapeutique importante ayant démontré un effet sur l'augmentation de la durée de vie chez les patients atteints de cancer et maintient que ce

produit peut être utilisé conformément aux recommandations de l'AMM.

Réévaluation du rapport bénéfice/risque des produits de contraste contenant du gadolinium

Les produits de contraste contenant du gadolinium sont utilisés à visée diagnostique afin d'améliorer le contraste des images lors des procédures d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM). Ils sont administrés par voie intraveineuse avant ou pendant l'IRM.

Les données animales et cliniques actuellement disponibles montrent que le gadolinium s'accumule dans les tissus, notamment le foie, les reins, les muscles, la peau et les os. Plusieurs articles de la littérature ont montré que le gadolinium s'accumule également dans le cerveau. Bien qu'aucun cas d'effet indésirable en lien avec ces dépôts dans le cerveau n'ait été identifié à ce jour, le PRAC a jugé nécessaire de revoir attentivement ces données et le profil global de sécurité de ces produits de contraste. Le PRAC a donc démarré en mars 2016, en accord avec la Commission européenne (article 31), une revue des données disponibles sur l'accumulation du gadolinium dans les tissus et ses conséquences cliniques, afin de déterminer si celle-ci a un impact sur le rapport bénéfice/risque de ces produits utilisés pour l'imagerie IRM.

A l'issue de cette réévaluation, en mars 2017 le PRAC a recommandé par mesure de précaution la suspension de l'AMM des quatre produits de contraste de type linéaire suivants : Omniscan® (gadodiamide), Optimark® (gadoversetamide), Magnevist® (gadopentate) en intra-veineux et Multihance® (acide gadobénique) dans toutes leurs indications. Il a toutefois recommandé que deux produits restent disponibles : l'acide gadoxétique (Primovist®, pas d'AMM en France), utilisé à faibles doses pour l'imagerie du foie et pour laquelle il existe très peu d'alternatives, et le gadopentate (Magnevist®) en intra-articulaire dont la concentration en gadolinium est très faible (environ 200 fois plus faible que pour les produits en intra-veineux).

Suite à ces recommandations, deux laboratoires ont demandé un nouvel examen que le PRAC débutera en juin. Le PRAC donnera ses recommandations finales en juillet.

Lire aussi

- Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 3-6 April 2017 - Site EMA

- L'ANSM lève sa recommandation de ne pas initier de nouveaux traitements avec la spécialité Uptravi (sélexipag) (13/04/2017) - Point d'Information

- Docétaxel - cas d'entérocolites d'issue fatale : l'INCa en lien avec l'ANSM recommande à titre de précaution d'éviter temporairement l'utilisation du docetaxel dans les cancers du sein localisés, opérables (17/02/2017) - Point d'Information

- Produits de contraste contenant du gadolinium, valproate, docétaxelÂÂÂ : retour d'information sur le PRAC de mars 2017 (27/03/2017) – Point d'information