Lors de sa réunion mensuelle, qui s'est tenue du 6 au 9 juin 2017 à Londres, le Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a notamment démarré une procédure d'arbitrage pour Zinbryta (daclizumab), clos le signal concernant docétaxel, poursuivi l'évaluation du signal concernant Mirena et du signal concernant les inhibiteurs de mTOR. Il a fixé au 26 septembre la première audition publique concernant les risques associés à l'exposition pendant la grossesse des spécialités à base de valproate.

Démarrage d'une procédure d'arbitrage (article 20) concernant Zinbryta (daclizumab)

Une procédure d'arbitrage de réévaluation du bénéfice risque selon l'article 20 a été initiée pour le médicament Zinbryta (daclizumab) indiqué dans le traitement des adultes présentant des formes récurrentes de sclérose en plaques. Cette décision fait suite au décès d'une patiente d'une insuffisance hépatique fulminante au cours d'une étude observationnelle ainsi que la notification de quatre autres cas d'atteintes hépatiques graves.
Le risque hépatique avec Zinbryta était déjà identifié au moment de son autorisation de mise sur le marché en juillet 2016 et des mesures de réduction ou prévention du risque avaient été mises en place : surveillance clinique et rapprochée des tests sanguins hépatiques, suivi et arrêt du traitement en cas d'anomalie, documents pédagogiques à destination des professionnels de santé et des patients (dont une carte patient) pour s'assurer de leur connaissance du risque et de l'application de ces mesures.

A ce jour, ce médicament n'est pas commercialisé en France.

Clôture 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 notification en France de cas d'entérocolites d'issue fatale et d'une possible augmentation de ces effets, la France a demandé qu'une enquête de pharmacovigilance soit conduite et a informé l'Agence Européenne des Médicaments par la voie d'un signal.

Lors de sa réunion en juin, le PRAC a finalisé l'évaluation du signal. Tenant compte des

données disponibles dans l'ensemble de l'Union Européenne, le PRAC a conclu qu'il n'était pas observé de modification de la fréquence des notifications de cas de colites neutropéniques sous docétaxel dans l'UE.

La recommandation d'éviter temporairement l'utilisation du docétaxel dans les cancers du sein infiltrants non métastatiques, formulée en février 2017 à titre de précaution, sera à nouveau discutée dès que l'ensemble des investigations en cours seront finalisées. En effet, il est nécessaire d'étudier les résultats de l'enquête en cours concernant le profil de sécurité de l'ensemble des taxanes. Une concertation avec les parties prenantes sera également menée afin que les décisions et les recommandations qui seront adoptées sécurisent au mieux les pratiques.

Signal concernant les inhibiteurs de mTOR

Les inhibiteurs de mTOR sont indiqués dans la prise en charge de rejets de greffe.

Un nouveau signal concernant la survenue de neuropathies optiques et d'œdèmes papillaires ÂÂ chez des patients traités par un inhibiteur de mTOR (Everolimus) a été déclenché par la France en mai 2017.

Une recherche dans la base de données Européenne de Pharmacovigilance et une analyse de la littérature ont permis d'étendre le signal aux 2 autres inhibiteurs de mTOR : Sirolimus et Temsirolimus. Le signal a été confirmé par les 2 pays rapporteursÂÂ : Allemagne et Suède.

Afin de pouvoir mettre en place les mesures nécessaires éventuelles, le PRAC va poursuivre son évaluation.

Audition publique sur l'utilisation des spécialités à base de valproate

Dans le cadre de la nouvelle procédure d'arbitrage déclenchée par la France en février 2017 selon l'article 31 afin que soit discutée la nécessité de contre-indiquer, au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace, les spécialités à base de valproate dans le traitement des accès maniaques des troubles bipolaires et que soit évalué le besoin de mesures complémentaires de réduction du risque d'exposition pendant la grossesse, dans toutes ses indications, le PRAC mènera sa première audition publique le 26 septembre à Londres .

Poursuite de l'évaluation du signal concernant le dispositif intra-utérin contenant du

lévonorgestrel (Mirena, Jaydess)

Suite à une pétition lancée par une association de patients en Allemagne pour inclure dans la notice patient les effets de type anxiété, attaques de panique, modification de l'humeur, troubles du sommeil et agitation qui pourraient être associés avec l'utilisation de dispositifs intra-utérin contenant du lévonorgestrel, un signal a été déclenché par l'Allemagne.

Après avoir revu les données disponibles, le PRAC a considéré que des informations complémentaires étaient nécessaires afin d'évaluer le rôle des dispositifs intra-utérins au lévonorgestrel. Des données sont attendues de la part des laboratoires et des analyses exploratoires seront réalisées par l'EMA.

Evaluation du risque de développement d'anticorps inhibiteurs chez les patients naïfs traités par facteurs VIII recombinants ou dérivés du plasma (article 31). Demande de ré-examen des recommandations du PRAC

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

En mai 2017, le PRAC a finalisé sa revue de l'ensemble des données disponibles et a considéré que celles-ci dans leur ensemble ne mettent pas en évidence de manière claire et constante une différence de risque de développement d'inhibiteurs entre les facteurs VIII recombinants et ceux dérivés du plasma et que l'évaluation du risque de développement d'anticorps devrait être poursuivie au niveau de chaque produit.

Le PRAC a considéré que le rapport bénéfice-risque de l'ensemble des facteurs VIII restait inchangé et demeurait favorable. Cependant, afin de refléter les données actuelles, une modification des RCP et de la notice ont été recommandées par le PRAC. Suite à ces conclusions, le laboratoire (LFB) a demandé, conformément à l'article 32(4) de la directive 2001/83/CE, un réexamen de la décision du PRAC.

La France a été choisie comme Co rapporteur, avec l'Autriche comme Rapporteur, sur cette nouvelle procédure. Un nouveau passage au PRAC est prévu pour le mois de septembre 2017.

Lire aussi

- Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 6-9 June 2017
- Facteurs VIII : retour d'information sur le PRAC de mai 2017 - Point d'information (18/05/2017)

- Sélexipag (Uptravi), docétaxel, produits de contraste contenant du gadolinium : retour d'information sur le PRAC d'avril 2017 - Point d'Information (19/04/2017)
- Produits de contraste contenant du gadolinium, valproate, docétaxel : retour d'information sur le PRAC de mars 2017 - Point d'information (27/03/2017)