PUBLIÉ LE 07/06/2018 - MIS À JOUR LE 29/03/2021

Produits à base d'hydroxyethyl starch (HES), Esmya (ulipristal), dolutegravir : retour d'information sur le PRAC de mai 2018

VIE DE L'AGENCE - INSTANCES

Lors de sa réunion mensuelle, qui s'est tenue du 14 au 17 mai 2018 à Londres, le Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a finalisé la révision du rapport bénéfice/risque des produits à base d'hydroxyethyl starch (HES), finalisé la revue d'utilisation d'Esmya (ulipristal) et pris en compte un signal concernant le dolutegravir.

Révision du rapport bénéfice/risque des produits à base d'hydroxyethyl starch (HES) – article 107i

Les hydroxyethyl starch sont des solutions de perfusion pour le traitement de l'hypovolémie. En 2012 et 2013, le PRAC a revu le bénéfice et le risque de ces produits dans le cadre de procédures d'arbitrage, suite aux résultats d'études cliniques randomisées montrant une augmentation du risque de mortalité chez les patients avec sepsis et un risque augmenté d'atteinte rénale chez des patients en état critique recevant des produits à base de HES. Le PRAC a ainsi recommandé de contre-indiquer les produits à base de HES chez les patients avec sepsis, en insuffisance rénale ou dialysés, ou brûlés, tout en maintenant un rapport bénéfice/risque positif dans le traitement de l'hypovolémie liée à des pertes sanguines aigues, lorsque l'utilisation des cristalloïdes seuls est jugée insuffisante. Le PRAC a aussi demandé aux titulaires des AMM d'étudier l'efficacité des mesures de réduction de risque et d'évaluer les restrictions d'utilisation mises en place (drug utilisation studies - DUS).

En octobre 2017, l'agence suédoise a déclenché un arbitrage dans le cadre de l'article 107i de la directive 2001/83/EC et a demandé au PRAC d'évaluer l'impact des résultats de ces deux DUS sur le rapport bénéfice/risque des produits à base de HES, ces 2 études montrant que les HES restaient utilisés chez des patients faisant l'objet d'une contre-indication.

Malgré l'avis d'un scientific advice group (SAG) - auquel participaient plusieurs experts français - qui était en faveur du maintien de l'AMM pour ces produits, le PRAC a voté pour la suspension de l'autorisation de mise sur le marché.

La position du PRAC a été confirmée par le CMDh en janvier 2018 et, à la demande de quelques Etats membres dont la France, un « standing committee » s'est réuni le 9 avril 2018 à la commission européenne. La commission européenne a demandé au PRAC de reconsidérer 2 points : le besoin médical non couvert qui résulterait de la suspension d'AMM des HES et la faisabilité d'ajouter d'éventuelles mesures de réduction de risque ainsi que leur efficacité.

En mai 2018, le PRAC a confirmé sa position initiale. Cette nouvelle recommandation a été transmise au CMDh.

Revue de l'utilisation d'ESMYA (ulipristal 5 mg) – article 20

Fin novembre 2017, suite à la remontée de 4 cas d'atteintes hépatiques sévères, dont 3 ayant abouti à une transplantation hépatique (dont 2 cas rapportés en France) chez des patientes traitées par ESMYA (ulipristal 5 mg), indiquée dans le traitement des fibromes utérins, l'agence européenne des médicaments a lancé un arbitrage dans le cadre de l'article 20 du règlement européen 726/2004 pour évaluer l'impact de ces cas graves sur le rapport bénéfice/risque de cette spécialité.

Début décembre, une liste de questions avait été envoyée au titulaire de l'AMM d'ESMYA afin qu'il discute ces cas graves d'hépatotoxicité, le mécanisme toxique potentiel et plus globalement, le rapport bénéfice/risque de la spécialité. La prochaine discussion était prévue pour le PRAC de mars 2018.

Cependant, suite à la survenue d'un quatrième cas de transplantation hépatique avec décès de la patiente par sepsis déclaré fin janvier 2018, une discussion anticipée a été programmée au PRAC de février 2018. Le PRAC a décidé au cours de cette séance de prendre des mesures transitoires et a recommandé :

- de ne pas initier de traitements par ESMYA chez de nouvelles patientes
- de ne pas débuter de nouveaux cycles de traitement (3 mois) chez des patientes précédemment traitées

- d’effectuer un bilan hépatique au moins une fois par mois pour les patientes en cours de traitement et au plus tard 4 semaines après l’arrêt du traitement. En cas de transaminases supérieures à deux fois la normale, le médecin doit arrêter le traitement et suivre de manière étroite la patiente.

Le 20 février 2018, un courrier d’information a été envoyé aux professionnels de santé et la fiche patiente destinée à reconnaître les premiers signes d’une atteinte hépatique grave a été mise à jour.

Un groupe d’experts multidisciplinaires ad-hoc (gynécologues, hépatologues…) s’est réuni le 3 mai au sein de l’EMA.

Lors de sa réunion en mai 2018, le PRAC a recommandé de revoir les indications d’Esmya, d’une part, en limitant l’indication pré-opératoire à une cure de 3 mois et, d’autre part, en restreignant l’indication « traitement séquentiel » chez les femmes non éligibles à la chirurgie. De plus, le PRAC considère qu’Esmya doit être contre-indiqué chez les femmes ayant un problème hépatique et qu’un bilan hépatique doit être réalisé avant la mise sous traitement. Le traitement ne devra pas être instauré en cas de transaminases supérieures à 2XN (isolées ou avec une bilirubine >2XN) et devra être arrêté en cas de transaminases >3XN. Le suivi de la fonction hépatique doit être réalisé tous les mois pendant les 2 premières cures, puis avant chaque cure suivante. Un bilan hépatique doit également être réalisé 2 à 4 semaines après l’arrêt du traitement.

En cas d’apparition de signes cliniques d’atteinte hépatique (fatigue, asthénie, nausées, vomissements, douleur de l’hypochondre droit, anorexie, ictère), le traitement devra être arrêté et la patiente examinée avec la réalisation d’un bilan hépatique.

Une carte patiente sera insérée dans le conditionnement.

Le PRAC a également restreint la prescription du traitement aux médecins expérimentés dans le diagnostic et le traitement des fibromes utérins. En France, la prescription est déjà réservée aux gynécologues-obstétriciens depuis l’obtention de l’AMM en 2012.

La recommandation du PRAC a été transmise au CHMP, puis la décision finale sera prise par la Commission européenne. Dans cette attente, les mesures transitoires mises en place en février 2018 sont maintenues.

Il est à noter qu’il existe une autre spécialité à base d’ulipristal, dosée à 30 mg, EllaOne, administrée en dose unique, indiquée dans la contraception d’urgence. Actuellement, aucun cas d’atteinte hépatique sévère n’a été rapporté avec cette spécialité qui n’était pas inclue dans le périmètre de l’arbitrage.

Prise en compte d’un signal

Une nouvelle étude suggère un risque d’anomalie à la naissance chez des enfants nés d’une mère HIV positive traitée par dolutegravir

Un signal de risque de non fermeture du tube neural chez les enfants nés de mères traitées par le dolutegravir pendant la grossesse a été discuté lors du PRAC de mai. Un point d’information a été diffusé par l’ANSM le 28 mai 2018.

Lire aussi

- Anomalies de fermeture du tube neural chez les enfants nés de mères traitées par le dolutegravir pendant la grossesse - Point d'information (28/05/2018)
- Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 14-17 May 2018
- Produits à base d’hydroxyethyl starch (HES), méthotrexate : retour d’information sur le PRAC d’avril 2018 - Point d'information (26/04/2018)
- Zinbryta (daclizumab), Esmya (ulipristal), Xofigo (radium 223), quinolones et fluoroquinolones : retour d’information sur le PRAC de mars 2018 - Point d'information (19/03/2018)