PUBLIÉ LE 26/04/2018 - MIS À JOUR LE 29/03/2021

Produits à base d’hydroxyethyl starch (HES), méthotrexate : retour d’information sur le PRAC d’avril 2018

VIE DE L’AGENCE - INSTANCES

Lors de sa réunion mensuelle, qui s’est tenue du 9 au 12 avril 2018 à Londres, le Comité pour l’Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l’Agence européenne des médicaments (EMA) a poursuivi la révision du rapport bénéfice/risque des produits à base d’hydroxyethyl starch (HES) et engagé une procédure d’arbitrage (article 31) concernant les risques d’erreur médicamenteuse avec les produits à base de méthotrexate.

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 à 19 voix contre 14 dont la France qui a donc signé un avis contradictoire pour les raisons suivantes :

- ces DUS sont des études observationnelles rétrospectives et ont des limites,
- aucune nouvelle donnée de tolérance n'est disponible depuis le précédent arbitrage, notamment selon les nouvelles conditions de l'AMM. De ce fait, le rapport bénéfice/risque peut être considéré comme inchangé.
- les experts consultés et la société européenne d'anesthésie considèrent que ces produits ont une place dans la prise en charge des hypovolémies chez certains patients.
- Le SAG qui s'est prononcé récemment a conclu que la suspension de l'AMM des HES pourrait entraîner un besoin médical non couvert chez certains patients.
- 2 essais cliniques demandés dans le cadre des précédents arbitrages sont toujours en cours et apporteront des données permettant de revoir l'évaluation du rapport bénéfice/risque de ces produits. Le fait de suspendre l'AMM risque de remettre en cause la poursuite de ces essais.
- de nouvelles mesures de réduction de risque auraient pu permettre de renforcer le respect de l'indication et des contre-indications.

La décision 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 » à la commission européenne s’est réuni le 9 avril 2018. 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.

Lors de sa réunion en avril 2018, le PRAC a dressé une liste de questions reprenant les points à éclaircir pour la commission européenne et les autorités compétentes des Etats membres avaient jusqu'au 24 avril pour répondre. Le PRAC se prononcera sur une nouvelle recommandation lors de sa prochaine réunion en mai 2018, pour permettre au CMDh de prendre une position finale.

Révision du risque d'erreur médicamenteuse avec les produits à base de méthotrexate – article 31

Le méthotrexate par voie orale est indiqué en France dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, le psoriasis de l'adulte, le traitement d'entretien de certaines formes de leucémies. La prise de méthotrexate par voie orale s'effectue en une prise unique par semaine. La posologie s'exprime en mg/semaine.

Certains patients ont pu recevoir par erreur une dose quotidienne au lieu d'une dose hebdomadaire avec des effets indésirables graves, voire d'évolution fatale, en raison de la toxicité hématologique du méthotrexate en cas de surdosage.

Bien que ce risque d'erreur médicamenteuse soit connu avec le méthotrexate par voie orale depuis de nombreuses années, que des mesures pour réduire ce risque aient été prises dans certains Etats membres dont la France, des surdosages sont toujours notifiés.

De ce fait, l'agence espagnole a demandé au PRAC d'analyser les raisons de ces erreurs qui continuent à se produire et de mettre en place des mesures pour réduire le risque d'erreurs, dans le cadre d'une procédure d'arbitrage (article 31 de la directive européenne 2001/83/EC).

Une liste de questions a été rédigée pour les titulaires des AMM de méthotrexate et la prochaine discussion aura lieu lors de la réunion du PRAC d'octobre 2018.

- Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 9-12 April 2018 - Site de l'EMA

Lire aussi

- Produits à base d'hydroxyéthylamidon (HES), signaux concernant la contraception hormonale et l'hydrochlorothiazide : retour d'information sur le PRAC de janvier 2018 - Point d'Information (26/01/2018)
- Méthotrexate par voie orale = une seule prise par semaine : attention aux erreurs - Point d'information (14/11/2016)