PUBLIÉ LE 21/02/2018 - MIS À JOUR LE 27/10/2022

# Esmya (ulipristal), Valproate et dérivés, spécialités à base de rétinoïdes, G-CSF, Zydelig (idélalisib) : retour d'information sur le PRAC de février 2018

EUROPE - AVIS DU PRAC

Lors de sa réunion mensuelle, qui s'est tenue du 5 au 8 février 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 revue de l'utilisation de Esmya (ulipristal), finalisé l'arbitrage concernant l'utilisation du valproate et dérivés au cours de la grossesse, ainsi que celui concernant les spécialités à base de rétinoïdes, pris en compte des signaux concernant les facteurs de croissance « G-CSF » et Zydelig (idélalisib).

## Revue de l'utilisation d'Esmya (ulipristal) – Article 20

En décembre 2017, l'Agence européenne des médicaments a débuté une revue de la spécialité ESMYA (ulipristal 5 mg) indiquée dans le traitement des fibromes utérins, suite à 4 cas d'atteintes hépatiques sévères, dont 3 ayant abouti à une transplantation hépatique (2 cas rapportés en France) chez des patientes traitées par ulipristal 5 mg. Après une première évaluation, le PRAC a considéré que ces cas pouvaient être liés au traitement par ESMYA et a demandé à la commission européenne de lancer 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.

Une liste de questions a été envoyée au titulaire de l'AMM d'ESMYA concernant la revue de ces effets, le mécanisme possible et plus globalement, afin de discuter le rapport bénéfice-risque et la prochaine discussion était prévue pour la réunion du PRAC en mars 2018.

Suite à la survenue d'un quatrième cas de transplantation hépatique récemment déclaré, ayant entrainé le décès de la patiente par sepsis, le PRAC a décidé au cours de sa séance de février 2018, 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, puis 2 à 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.
- Si une patiente présente des signes ou symptômes susceptibles d'être en lien avec une atteinte hépatique (nausées, vomissements, douleur de l'hypochondre droit, anorexie, asthénie, ictère, etc.), une investigation doit être immédiatement initiée et un bilan hépatique doit être réalisé. Les patientes présentant des concentrations de transaminases supérieures à deux fois la normale (limite haute) en cours de traitement doivent arrêter le traitement et être étroitement surveillées.
- Les patientes doivent être informées des mesures à prendre en cas d'apparition des signes et symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique décrits ci-dessus.

Un courrier d'information a été envoyé aux professionnels de santé, accompagné d'une fiche d'information à remettre à leurs patientes lors du renouvellement mensuel du traitement.

## Finalisation de la revue de l'utilisation du valproate et dérivés au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer - Article 31

Le valproate est indiqué dans le traitement de l'épilepsie (Dépakine, Micropakine et génériques) et dans le traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire (Dépakote et Dépamide) en cas d'intolérance ou de contre-indication au lithium. Il est également indiqué dans certains pays de l'UE dans la migraine. Cette dernière indication n'est pas

autorisée en France.

Suite à la réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque des produits à base de valproate qui s'est finalisée fin 2014, des mesures pour réduire les risques malformatifs et neuro-développementaux liés à une exposition *in utero* au valproate ont été mises en place dans les différents Etats membres de l'Union européenne.

Malgré ces mesures de réduction du risque recommandées par le PRAC et la mise en place de mesures additionnelles au niveau national, les conditions de prescription et de délivrance en France n'étaient pas respectées dans un nombre important de cas, selon les résultats d'une enquête nationale conduite en 2016 à la demande de l'ANSM auprès de pharmacies d'officine afin d'évaluer la mise en application des nouvelles conditions de prescription et de délivrance du valproate (présentation d'un formulaire d'accord de soin et d'une ordonnance d'un spécialiste datant de moins de 1 an).

De plus, les résultats d'une étude de cohorte rétrospective réalisée à partir des données du SNIIRAM, analysant l'exposition à l'acide valproïque et ses dérivés au cours de la grossesse en France, ont mis en évidence la persistance d'un niveau élevé d'exposition à l'acide valproïque parmi les femmes en âge de procréer.

De nouvelles données avaient été présentées par le Royaume-Uni mettant en évidence un manque d'efficience des mesures de réduction du risque mises en place sur ce territoire.

Dans ce contexte, la France a déclenché en février 2017 un arbitrage selon l'article 31 de la directive 2001/83/CE afin qu'au niveau européen :

- d'une part, 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 (en France, Dépakote et Dépamide sont les seules spécialités à base de valproate qui disposent d'une AMM dans cette indication) ;
- d'autre part, soit évalué le besoin de mesures complémentaires de réduction du risque, voire de la mise en place d'autres mesures relatives aux AMM des spécialités à base de valproate, pour toutes les indications.

En attendant la finalisation de la procédure européenne, la France a introduit le 6 Juillet 2017 des modifications aux Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) des spécialités Depakote et Dépamide afin de les contre-indiquer chez la femme enceinte et la femme en âge de procréer sans contraception efficace. De plus, un pictogramme accompagné des mentions « Nom de spécialité (DEPAKOTE ou DEPAMIDE) + GROSSESSE = INTERDIT » et « Ne pas utiliser chez les femmes en âge de procréer et sans contraception efficace, ou enceintes » a également été ajouté au conditionnement extérieur de ces spécialités.

Au cours de cette procédure d'arbitrage européen, la toute première « audition publique » (mise en place afin de mesurer le niveau de compréhension des outils de réduction de risques, destinés aux patients, utilisés dans le cadre de la prescription des spécialités à base de valproate) s'est déroulée à l'agence européenne des médicament (EMA) en septembre 2017.

De plus, différents groupes d'experts ont été organisés afin que des propositions de contre-indications et de mesures de réduction de risques soient discutées :

- Groupe d'experts en neurologie
- Groupe d'experts en psychiatrie
- Groupe des différentes parties prenantes (Stakeholders) (pharmacien, médecins généralistes, patients et associations de patients, neurologues, psychiatres et pédiatres).

Les discussions de l'arbitrage ont pris fin au cours du PRAC du mois de février 2018. Le PRAC a conclu à :

La nécessité de renforcer les contre-indications des produits indiqués dans la migraine, les troubles bipolaire et l'épilepsie.

En effet, une contre-indication chez la femme enceinte et chez les femmes en âge de procréer, sauf si les conditions d'un programme de prévention de la grossesse (PPP) sont remplies, ont été introduites dans les AMM disposant d'une indication pour la migraine et les troubles bipolaires. Cette mesure avait déjà été mise en place en juillet 2017 en France.

Pour les spécialités indiquées dans l'épilepsie, une contre-indication chez la femme enceinte (sauf si impossibilité d'arrêt du traitement) et chez les femmes en âge de procréer, sauf si les conditions d'un programme de prévention de la grossesse (PPP) sont remplies, ont été introduites.

Le programme de prévention de la grossesse (PPP) est mis en place et est introduit dans les AMM (RCP et Notice) de toutes les spécialités à base d'acide valproïque.

Dans le cadre du PPP il est requis :

- d'informer les patientes sur les risques malformatifs et neuro-développementaux liés à une exposition *in utero* aux traitements à base de valproate,
- d'évaluer la possibilité que la patiente devienne enceinte et de faire participer la patiente à l'évaluation de sa situation individuelle et à la prise de décisions éclairées,
- de réaliser obligatoirement un test de grossesse avant le début et pendant le traitement selon les besoins,
- d'expliquer le besoin d'une contraception efficace tout au long du traitement : au moins une contraception efficace (préférablement « dispositif intra utérin » ou « implant ») ou 2 formes complémentaires comprenant une contraception mécanique,
- d'effectuer une visite de contrôle par un spécialiste au moins une fois par an,
- de mettre en place un "FORMULAIRE D'ACCORD DE SOINS" afin de confirmer que des conseils appropriés ont été donnés et compris par la patiente.

Les emballages extérieurs de tous les produits à base de valproate devront porter un avertissement visuel : symbole / pictogramme ET un texte encadré sur les risques encourus durant la grossesse (ces mesures pourront être discutées au niveau national et selon les réglementations locales).

Une "carte patiente" sera jointe à l'emballage extérieur des produits à base de valproate afin que les pharmaciens puissent en discuter avec la patiente chaque fois que le médicament est délivré.

Enfin, les documents éducationnels à destination des professionnels de santé et des patients seront obligatoires et comporteront le détail de toutes les informations précédemment décrites (PPP).

Une lettre aux professionnels de santé (avec, dans l'idéal, les documents éducationnels mis à jour) sera transmise après approbation des mesures prises par le PRAC par le CMDh.

## Finalisation de l'arbitrage concernant les spécialités de la classe des rétinoïdes (toutes indications) : risque tératogène et risque neuro-psychiatrique – Article 31

Les spécialités à base de rétinoïdes sont disponibles sous forme orale ou topique et ont des indications variées en dermatologie (acné, eczéma, psoriasis...) ou en cancérologie (leucémie promyélocytaire). Les principes actifs sont les suivants : acitrétine, adapalene, alitrétoine, bexarotene, isotrétinoine, tazarotene, trétinoine.

L'effet tératogène des rétinoïdes par voie orale est connu. La grossesse est une contre-indication absolue des rétinoïdes par voie orale et un plan de prévention des grossesses (PPP) existe déjà dans tous les Etats de l'UE, mais avec une certaine disparité.

En janvier 2016, lors de l'évaluation du rapport périodique de sécurité, le PRAC a revu l'efficacité du PPP de l'isotrétinoine par voie orale et a relevé des incohérences entre les Etats membres concernant notamment les informations délivrées en matière de contraception.

Les risques neuro-psychiatriques (dépression, anxiété, suicide ...) sont également connus avec les rétinoïdes par voie orale, mais le lien de causalité n'est pas clairement établi et il existe aussi des différences d'information au niveau du résumé des caractéristiques du produit selon les Etats membres.

Il est donc apparu nécessaire de revoir les mesures de réduction des risques pour les rétinoïdes par voie topique ou orale afin de s'assurer que les effets tératogènes et les troubles psychiatriques soient mentionnés de façon homogène dans le résumé des caractéristiques du produit, les notices patient et les packagings.

Sur ces bases, en juillet 2016, le Royaume-Uni a demandé au PRAC de lancer un arbitrage (article 31 de la directive 2001/83/EC) pour les rétinoïdes.

Le PRAC a organisé une réunion avec des patients et des professionnels de santé sur la tératogénicité et la réduction du risque, début mars 2017. Plusieurs listes de questions pour l'ensemble des titulaires d'AMM  ont été envoyées successivement.

Lors de sa réunion en février 2018, le PRAC a confirmé l'effet tératogène de tous les rétinoïdes indiqués en dermatologie par voie orale qui sont contre-indiqués pendant la grossesse et chez la femme en âge de procréer, sauf si elle remplit les conditions d'un PPP : utilisation d'une contraception efficace indépendante de l'utilisatrice (stérilet ou implant) ou 2 contraceptions complémentaires, débutées 1 mois avant le début du traitement et poursuivie au moins 1 mois après la fin du traitement (3 ans pour l'acitrétine), test de grossesse mensuel, prescription limitée à 30 jours, idéalement le même jour que le test de grossesse et la dispensation. Il est également précisé que les patients ne doivent pas partager leur traitement avec quelqu'un d'autre ni donner leur sang pendant la durée du traitement et dans le mois qui suit l'arrêt (3 ans pour l'acitrétine). De plus, un encadré de mise en garde accompagné des mentions « PEUT AFFECTER UN BEBE NON NE, les femmes doivent utiliser une contraception efficace, ne pas utiliser si vous êtes enceinte ou pensez l'être » a également été ajouté au conditionnement extérieur de ces spécialités et dans la notice patient.

Afin d'aider à la mise en application de ces mesures, un matériel adapté sera mis à disposition des médecins (check list, formulaire d'accord de soins), des pharmaciens (check list) et des patientes (carte avec rappel des RV, résultats des tests de grossesse).

Une étude d'utilisation sera mise en place pour évaluer l'efficacité des mesures de réduction de risque.

Le risque tératogène des rétinoïdes appliqués par voie topique ne pouvant être exclus, le PRAC a décidé de les contre-indiquer pendant la grossesse et chez la femme programmant une grossesse.

Les données étant extrêmement limitées concernant les risques neuro psychiatriques avec les rétinoïdes administrés par voie topique, aucune nouvelle mesure de réduction de risque n'a été considérée comme nécessaire par le PRAC.

Un courrier informera les professionnels de santé de ces mesures.

### Signal concernant les spécialités à base de : Filgrastim, Lénograstim, Lipégfilgrastim et Pégfilgrastim

Au cours de la séance du PRAC de février 2018 a été discuté un signal concernant les produits contenant des facteurs de croissance de la lignée granulocytaire appelées "G-CSF" (granulocyte-colony-stimulating factor) : Filgrastim, Lénograstim, Lipégfilgrastim et Pégfilgrastim.

Ce signal concerne le risque d'apparition d'aortites au cours de l'utilisation de ces spécialités.

Après une revue détaillée des données disponibles, le PRAC a conclu à l'existence d'un possible lien de causalité entre le traitement par G-CSF et l'apparition d'une aortite.

Le PRAC recommande aux titulaires d'AMM de ces produits de modifier, dans un délai de deux mois, les AMM des produits afin de mettre à jour les informations sur le produit en introduisant une information à la rubrique 4.4 *(Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)* du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), dans le but d'alerter les professionnels de santé sur la nécessité dès les premiers signes évocateurs (fièvre, douleur abdominale, malaise, douleurs dorsales et augmentation des marqueurs de l'inflammation), d'une exploration par imagerie, de l'arrêt du traitement par G-CSF et de l'administration d'un traitement correctif de l'aortite. La rubrique 4.8 (*Effets indésirables*) du RCP sera également mise à jour.

La notice à destination du patient sera également modifiée afin d'informer le patient de ce risque et de l'alerter sur la nécessité de consulter son médecin dès l'apparition des premiers symptômes.

### Zydelig (idélalisib)

ZYDELIG est indiqué en association à un anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab ou ofatumumab) pour le traitement de patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou comme traitement de première intention en présence d'une délétion 17p ou d'une mutation TP53 chez les patients qui ne sont éligibles à aucun autre traitement. Il est également indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de lymphome folliculaire réfractaire à deux lignes de traitement antérieures.

Lors de la réunion du PRAC de février 2018 a été discuté le rapport périodique de sécurité du Zydelig couvrant une période de 6 mois. Au cours de l'évaluation des données, des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été décrits pour lesquels un lien de causalité avec le Zydelig ne peut être exclu.

Le PRAC a conclu à la nécessité de mettre à jour l'information du RCP à la rubrique 4.4*(Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)* afin d'alerter les professionnels de santé sur la nécessité d'un diagnostic différentiel aux premiers signes évocateurs d'une LEMP, l'arrêt du traitement par Zydelig  et la consultation d'un spécialiste. La notice

à destination du patient sera également modifiée afin d'informer le patient sur ce risque et l'alerter sur le besoin de consulter son médecin dès l'apparition des premiers symptômes.

## Lire aussi

- Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 5-8 February 2018 - site EMA
- Esmya (ulipristal) : suspension des initiations de traitement et suivi de la fonction hépatique chez les patientes en cours de traitement (20/02/2018) - Point d'Information
- Esmya (ulipristal), Xofigo (radium 223), mycophénolates : retour d'information sur le PRAC de décembre 2017 - Point d'information
- Valproate et dérivés : retour d'information sur le PRAC d'octobre 2017 - Point d'Information
- Rétinoïdes, facteurs VIII, paracétamol : retour d'information sur le PRAC de janvier 2017 - Point d'information