

PUBLIÉ LE 22/02/2022 - MIS À JOUR LE 17/04/2023

Retour d’information sur le PRAC de février 2022 (7 – 10 février)

EUROPE - AVIS DU PRAC

Le comité de pharmacovigilance (PRAC) de l’Agence européenne des médicaments (EMA) a recommandé la suspension des autorisations de mise sur le marché des produits à base d’hydroxyéthylamidon (solutions pour perfusion) suite aux résultats d’une étude montrant une utilisation non conforme et exposant les patients à des risques graves d’insuffisance rénale et de décès. La recommandation du PRAC sera examinée par le CMDh du 22 au 24 février 2022.

Une réévaluation des données de sécurité a débuté sur la classe des médicaments appelés inhibiteurs de Janus Kinase (JAK), utilisés dans les maladies inflammatoires chroniques. Cela fait suite aux résultats d’un essai clinique ayant montré des risques d’évènements cardiovasculaires graves et de tumeurs malignes, notamment avec Xeljanz (tofacitinib).

Pour les vaccins Comirnaty (Pfizer) et Spikevax (Moderna), une nouvelle revue de toutes les données disponibles concernant les troubles menstruels (absence de règles, règles abondantes) a été initiée.

Enfin, un courrier sera prochainement adressé aux professionnels de santé pour leur recommander d’utiliser de manière différée des vaccins vivants chez les enfants de mères traitées par infliximab pendant la grossesse ou l’allaitement.

Recommandation du PRAC pour la suspension des AMM des produits à base d’hydroxyéthylamidon, solutions pour perfusion

Le comité de pharmacovigilance (PRAC) de l’Agence européenne des médicaments (EMA) a recommandé la suspension des autorisations de mise sur le marché européen des produits à base d’hydroxyéthylamidon, solutions pour perfusion. Ces produits sont indiqués en complément d’autres traitements pour le remplissage vasculaire en cas d’hémorragies aiguës. L’indication thérapeutique de ces produits avait été révisée en 2013 pour restreindre leur usage au traitement de l’hypovolémie due à des pertes sanguines aiguës lorsque l’utilisation des cristalloïdes (substances de faible poids moléculaires qui incluent les solutions salines et le Ringer lactate) seuls est jugée insuffisante.

La sécurité d’utilisation des solutions pour perfusion à base d’hydroxyéthylamidon a déjà été évaluée en 2013 lors de deux procédures européennes distinctes. Des restrictions d’indication et un certain nombre de mesures (ex : contre-indications) avaient alors été mises en place pour réduire le risque d’insuffisance rénale et de décès chez certains patients à risque (patients en soins critiques, grands brûlés, patients avec septicémie - une infection du sang par des bactéries).

En 2018, une troisième réévaluation au niveau européen a conduit à restreindre l’usage de ces produits à des hôpitaux accrédités avec une formation ciblée des professionnels de santé prescrivant ou administrant ces produits, afin de garantir leur bon usage (programme d’accès contrôlé). Il a également été demandé aux titulaires de l’autorisation de mise sur le marché commercialisant ces solutions pour perfusion de conduire une étude d’utilisation, afin de vérifier si ces restrictions étaient respectées en pratique clinique.

Le PRAC a évalué les résultats de cette étude qui montre que les produits à base d’hydroxyéthylamidon (solutions pour perfusion) sont encore utilisés en dehors des recommandations mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), cela malgré les mesures mises en place en 2018.

Au vu de la gravité des risques encourus par les patients exposés à ces médicaments lorsqu’ils ne sont pas utilisés selon le RCP (ex : non-respect des contre-indications et/ou des indications), le PRAC a exploré la possibilité d’introduire de nouvelles mesures pour assurer le bon usage de ces solutions pour perfusion. Il a cependant conclu qu’aucune autre mesure ne serait faisable et suffisante pour protéger les patients et a recommandé la suspension des AMM.

Cette recommandation de suspension sera examinée par le CMDh (groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées pour les médicaments à usage humain) du 22 au 24 février 2022.

En France, les produits à base d'hydroxyéthylamidon actuellement commercialisées sont : Isovol 6%, Voluven, Restorvol 6%, Hyperhes.

Des alternatives sont disponibles et doivent être sélectionnées selon les lignes directrices en vigueur (ex : recommandation de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation de 2021).

Lancement d'une réévaluation des données de sécurité sur les inhibiteurs de Janus Kinase (JAK) utilisés dans les maladies inflammatoires chroniques

Les inhibiteurs de Janus Kinase (JAK) sont utilisés pour traiter différentes maladies inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, rectocolite hémorragique…).

Le PRAC a initié une réévaluation des données disponibles sur cette classe de médicaments suite à la publication des résultats d'un essai clinique (étude A3921133) sur l'inhibiteur de JAK Xeljanz (tofacitinib) qui ont montré que les patients traités par Xeljanz pour une polyarthrite rhumatoïde et qui sont à risque de maladie cardiovasculaire, étaient plus à risque de développer un évènement cardiovasculaire majeur (tel qu'un infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou décès de cause cardio-vasculaire), et plus à risque de développer un cancer que les patients traités par des produits de la classe des inhibiteurs du TNF alpha.

Le traitement par Xeljanz, comparativement aux inhibiteurs du TNF alpha, était aussi associé à un risque supérieur de mortalité toutes causes confondues, d'infections sévères, et d'évènements thromboemboliques veineux (caillots sanguins dans les veines et les poumons).
De plus, les résultats préliminaires d'une étude observationnelle impliquant un autre inhibiteur de JAK, Olumiant (baricitinib), suggèrent également un risque augmenté d'évènements cardiovasculaires majeurs et thromboemboliques veineux chez les patients avec polyarthrite rhumatoïde traités par Olumiant comparativement à ceux traités par inhibiteurs du TNF alpha.

Dans le traitement des maladies inflammatoires, Olumiant et les autres inhibiteurs de JAK ont un mécanisme d'action similaire à Xeljanz. En conséquence, le PRAC effectue une réévaluation de l'ensemble des médicaments de cette classe pour le traitement des maladies inflammatoires chroniques afin de déterminer si ces risques les concernent tous :

- Olumiant (baricitinib)
- Xeljanz (tofacitinib)
- Rinvoq (upadacitinib)
- Jyseleca (filgotinib)
- Cibinqo (abrocitinib), non commercialisé en France.

Nous rappelons que des mesures de réduction du risque sont déjà en place pour Xeljanz. L'information sur le produit (RCP et notice) a été mise à jour en 2021 afin de refléter l'augmentation observée du risque d'évènements cardio-vasculaires majeurs et de cancer.

Cette réévaluation des données a été initiée par la commission européenne dans le cadre d'un arbitrage de sécurité, article 20 (règlement CE n°726/2004).

Covid-19 : revue des cas de troubles menstruels avec les vaccins à ARNm

Sur la base de nouvelles déclarations de troubles menstruels après une vaccination contre la Covid-19 et des données de la littérature, le PRAC va réévaluer les cas de règles abondantes et d'aménorrhées (absence de menstruations) survenus avec les vaccins Comirnaty (Pfizer) et Spikevax (Moderna).

A ce stade, un lien de causalité entre les vaccins contre la Covid-19 et les troubles menstruels n'est pas établi. En outre, il n'y a aucune donnée suggérant que les vaccins contre la Covid-19 aient un impact sur la fertilité.

Les troubles menstruels sont très fréquents et peuvent survenir dans un grand nombre de situations ou de maladies, ainsi qu'en cas de stress ou fatigue. Des troubles menstruels ont également été rapportés après infection avec la Covid-19.

Les règles abondantes sont définies par des saignements dont le volume a un impact physique, social, émotionnel et matériel sur la qualité de vie. L'aménorrhée est définie par l'absence de règles pendant au moins 3 mois consécutifs.

Covid-19 : mise à jour des lignes directrices concernant les plans de gestion des risques des vaccins

Le PRAC a adopté la mise à jour des lignes directrices concernant les plans de gestion des risques des vaccins contre la Covid-19.

Pour chaque produit autorisé sur le territoire européen, les firmes doivent soumettre un plan de gestion des risques lors de la demande d'autorisation de mise sur le marché, dans lequel est détaillé le plan de surveillance post-commercialisation et les mesures qui doivent être mises en place pour caractériser et gérer les risques. Dans le contexte de la pandémie, l'EMA a adopté des lignes directrices spécifiques pour les vaccins contre la Covid-19, en complément des exigences existantes.

Ces lignes directrices ont été mises à jour à la lumière de l'expérience acquise pendant la pandémie, en considérant spécifiquement le contenu et la périodicité des rapports de sécurité soumis à l'EMA par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché des vaccins.

Différer l'utilisation de vaccins vivants (notamment le ROR et le BCG) chez les enfants de mères traitées par infliximab pendant la grossesse ou l'allaitement.

L'infliximab est un médicament anti-inflammatoire indiqué chez l'adulte pour le traitement de plusieurs maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn, psoriasis...). Il est également indiqué chez les enfants de 6 à 17 ans atteints de maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique.

Lorsqu'il est utilisé pendant la grossesse, l'infliximab traverse la barrière placentaire, et peut être détecté chez des enfants jusqu'à 12 mois après la naissance. L'infliximab a également été détecté à de faibles concentrations dans le lait. Cela pourrait donc provoquer une baisse des défenses immunitaires des enfants.

De fait, les vaccins vivants ne doivent pas être administrés aux enfants pendant 12 mois après la naissance s'ils ont été exposés à l'infliximab pendant la grossesse. De même, l'administration d'un vaccin vivant chez un enfant d'une mère allaitante et traitée par infliximab n'est pas recommandé sauf si la concentration d'infliximab dans le sang de l'enfant est indétectable.

Si le taux d'infliximab dans le sang de l'enfant est indétectable, ou bien si l'infliximab a seulement été utilisé au cours du premier trimestre de grossesse, l'administration d'un vaccin vivant peut être envisagée plus tôt si le bénéfice individuel pour l'enfant est clairement établi.

Nous invitons les femmes enceintes ou allaitantes traitées par infliximab à en informer les professionnels de santé en charge de vacciner leur enfant.

Les médicaments à base d’infliximab, commercialisés en France et concernés par cette recommandation sont : Remicade, Remsima, Inflectra, Flixabi, Zessly.

Un courrier sera prochainement adressé aux professionnels de santé pour leur recommander de différer l’usage des vaccins vivants chez les enfants de mères traitées par l’infliximab pendant la grossesse ou l’allaitement.