

PUBLIÉ LE 27/05/2020 - MIS À JOUR LE 14/03/2021

Leuproréline et erreurs de manipulation ; traitements hormonaux substitutifs (THS) et risque de cancer du sein : retour d'information sur le PRAC de mai 2020

SURVEILLANCE - PHARMACOVIGILANCE

Lors de la réunion mensuelle du Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA), qui s'est tenue du 11 au 14 mai 2020, le PRAC a achevé l'évaluation des données de sécurité de la leuproréline ainsi que celles portant sur le risque connu de cancer du sein avec les traitements hormonaux substitutifs.

Leuproréline et erreurs de manipulation : conclusion de la réévaluation européenne (arbitrage de sécurité - article 31)

La leuproréline est un nonapeptide de synthèse analogue de la GnRH (Gonadotrophine Releasing Hormone) naturelle et est utilisée dans la prise en charge des cancers de la prostate et du sein, des endométrioses, fibromes utérins et de la puberté précoce.

En France, les médicaments à base de leuproréline sont commercialisés sous le nom d'Eligard (poudre et solvant pour suspension injectable), Enantone (microsphères, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée) et Leptoprol (implant en seringue pré-remplie).

Certains médicaments contenant de la leuproréline peuvent nécessiter des étapes complexes de préparation de l'injection. A la suite de signalements de plusieurs cas d'erreurs de manipulation au cours de la préparation pouvant induire l'administration du médicament en quantité insuffisante et diminuer ainsi l'efficacité du traitement, le Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) a lancé une procédure de réévaluation des données de sécurité au mois de juin 2019.

Les erreurs signalées consistaient en une mauvaise utilisation de l'aiguille ou de la seringue, provoquant une fuite de la solution de la seringue et des difficultés à placer correctement les implants de leuproréline.

Lors de sa réunion de mai 2020, le PRAC a finalisé l'évaluation de l'ensemble des données collectées et a conclu à :

- la nécessité de mettre à jour les informations produit (Résumé des caractéristiques produit (RCP) et notice patient) de toutes les spécialités pharmaceutiques concernées afin de limiter l'usage de ces médicaments aux seuls professionnels de santé familiarisés avec les étapes de préparation. Les patients ne doivent ni préparer, ni s'administrer ces médicaments eux-mêmes. Plus spécifiquement, pour Eligard les mises en garde spéciales et précautions d'emploi figurant sur la notice et le RCP seront mises à jour afin de recommander d'une part le suivi strict des instructions de préparation et d'administration et, d'autre part, de surveiller les patients en cas d'erreur de manipulation au cours de la préparation de la solution.
- demander au laboratoire titulaire de l'AMM d'Eligard de remplacer, d'ici octobre 2021, le dispositif d'injection actuel par un dispositif plus facile à manipuler.
- d'adresser une lettre aux professionnels de santé afin de les informer de ces dispositions.

Les recommandations du PRAC seront soumises à l'approbation du groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée (CMDh).

Traitement hormonal substitutif : conclusion de l'évaluation des nouvelles données sur le risque connu de cancer du sein (procédure de signal))

Il existe plusieurs types de traitements hormonaux substitutifs (THS) de la ménopause, qui diffèrent entre eux par leur composition (estrogènes seuls ou associés à un progestatif), leur voie d'administration (orale, vaginale ou patch) et leurs dosages. En août 2019, une large méta analyse publiée dans le Lancet a confirmé le risque augmenté, déjà connu, de cancer du sein chez les femmes utilisant un THS. Ce risque est plus élevé pour les combinaisons oestro-progestatives que pour les oestrogènes seuls et augmente également avec la durée de traitement. D'autre part, au-delà de 5 ans de traitement ce sur-risque de cancer du sein peut persister jusqu'à 10 ans ou plus après l'arrêt du THS.

Aussi lors de sa réunion de mai 2020, le PRAC, après avoir évalué toutes les données disponibles, a recommandé de mettre à jour les informations produit (Résumé des caractéristiques produit (RCP) et notice patient) de tous les THS :

- **Œstro-progestatif et œstrogène seul** : les notices et RCP devront mentionner que l'augmentation du risque de cancer du sein, chez les femmes utilisant un THS, devient apparent après environ trois ans d'utilisation. Après l'arrêt du THS, cet excès de risque diminue avec le temps et le délai nécessaire pour revenir au risque de base dépend de la durée de l'utilisation antérieure du THS. Les nouvelles informations indiquent que le risque peut persister pendant dix ans ou plus chez les femmes qui ont utilisé un THS pendant plus de cinq ans. Auparavant, on estimait que ce retour au risque de base était de 5 ans maximum.
- **Œstrogènes conjugués et bazédoxifène (Duavive)** : le niveau de risque de cancer du sein associé à cette combinaison est inconnu. Cependant, comme Duavive contient des œstrogènes conjugués, les notice et RCP seront mis à jour pour refléter les nouvelles informations disponibles sur le risque associé aux œstrogènes seuls.
- **Tibolone** : les notice et RCP devront indiquer qu'aucune donnée sur la persistance du risque après l'arrêt du traitement n'est disponible, mais qu'un risque similaire ne peut être exclu.
- **Œstrogènes appliqués par voie vaginale à faible dose :** les informations mises à jour de la notice et du RCP préciseront que les données n'ont pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes sans antécédent de ce type de cancer mais que la sécurité d'utilisation de ce type de THS chez les femmes avec antécédent de cancer du sein est incertaine.

Le PRAC rappelle que les femmes ne doivent prendre un traitement hormonal substitutif des symptômes de la ménopause qu'à la dose la plus faible et pendant la durée la plus courte possible.

Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers sont recommandés, leur nature et leur fréquence étant adaptées à chaque patiente.

Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement ; ces anomalies doivent être signalées au médecin traitant. Les examens, tels qu'une mammographie, doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente.

En lien avec cette information



PUBLIÉ LE 07/08/2020 - MIS À JOUR LE 16/03/2021

Leuproréline injectable (Eligard, Enantone LP, Leptoprol) : injections à réaliser exclusivement par des professionnels de santé ayant une bonne connaissance des étapes de reconstitution/administration

SURVEILLANCE

PHARMACOVIGILANCE

Pour en savoir plus

Leuprorelin depot medicines: PRAC recommends new measures to avoid handling errors - Site EMA
Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage - Site HAS
PRAC concludes review of new information on the known risk of breast cancer with hormone replacement therapy - Site EMA