Lors de sa réunion mensuelle, qui s'est tenue du 26 au 29 septembre à Londres, le Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a poursuivi la procédure d'arbitrage concernant les rétinoïdes ainsi que la réévaluation du bénéfice/risque des produits de contraste contenant du gadolinium.

Spécialités de la classe des rétinoïdes (toutes indications)Â : risque tératogène et risque neuro-psychiatrique

Les spécialités à base de rétinoïdes sont disponibles sous forme orale ou topique et font l'objet d'AMM en procédures nationales ou centralisées. Leurs indications sont variées en dermatologie ou en cancérologie (leucémie promyélocytaire). Les principes actifs sont les suivantsÂ : acitrétine, adapa lène, alitrétoïne, bexarotène, isotrétinoïne, tazarotène, trétinoïne.

L'effet tératogène des rétinoïdes par voie orale est connu. La grossesse est une contre-indication absolue des rétinoïdes par voie orale. Un arbitrage en 2003 pour l'isotrétinoïne a conduit à la mise en place d'un plan de prévention des grossesses (PPG) dans l'UE. Par la suite, un PPG a été également mis en place pour les autres rétinoïdes systémiques indiqués en dermatologie.

En janvier 2016, lors de l'évaluation du rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR), le PRAC a revu l'efficacité du PPG de l'isotrétinoïne orale et a relevé des incohérences concernant notamment les informations délivrées en matière de contraception, avec des différences selon les génériques. Le PRAC a ainsi considéré nécessaire de ré-évaluer l'observance au PPG pour l'isotrétinoïne orale. Le Comité a également fait le constat que toutes les spécialités à base de rétinoïdes par voie topique ne sont pas contre-indiquées en cas de grossesse et qu'il existe des différences entre produits à base du même principe actif et entre Etats Membres. Cet état des lieux a confirmé le besoin d'une révision de l'information des produits et des mesures de réduction des risques pour la classe des rétinoïdes.

Des signaux concernant le risque de troubles neuropsychiatriques (dépression, anxiété, suicide …) avec les rétinoïdes ont été également rapportés, mettant en évidence la nécessité d'un suivi des patients. Néanmoins, bien que soumis à un examen par les Etats Membres, ce risque n'a pas fait l'objet d'une analyse formelle au niveau européen depuis 2006. Il paraît donc nécessaire de déterminer les mises en garde et les mesures additionnelles de réduction des

risques adéquates.

Sur ces bases, le Royaume-Uni a demandé au PRAC de lancer un arbitrage (article 31 de la directive 2001/83/EC) afin de revoir les mesures de réduction des risques pour les rétinoïdes par voie topique ou orale pour assurer que les effets tératogènes et les troubles psychiatriques sont mentionnés de façon homogène dans le résumé des caractéristiques du produit et les conditionnements. Le Royaume-Uni proposait initialement d'inclure uniquement les rétinoïdes utilisés en dermatologie, mais le Comité a décidé d'étendre cet arbitrage aux rétinoïdes utilisés en cancérologie.

Une liste de questions pour l'ensemble des titulaires d'AMMÂ a été adoptée en juillet par le PRAC pour réponse fin septembre 2016. Le PRAC se prononcera sur une nouvelle liste de questions ou sur des recommandations au CHMP lors de sa réunion fin novembre.

Au PRAC d'octobre 2016, le Comité a discuté la nécessité ou non d'organiser une audition publique, qui si elle a lieu se déroulera Â lors du PRAC de février 2017.

Réévaluation du rapport bénéfice/risque des produits de contraste contenant du gadolinium (Article 31)

Les produits de contraste contenant du gadolinium sont utilisés comme produits diagnostiques afin d'améliorer le contraste des images lors des procédures d'IRM. Ils sont administrés avant ou pendant l'IRM. Il existe deux types de produitsÂ : les linéaires (Omniscan® , Optimark® , Magnevist
®
, Multihance
®
, Primovist
®
) et les macrocycliques (Prohance
®
, Gadovist
®
, Dotarem
®
).

Les données animales et cliniques actuellement disponibles montrent que le gadolinium s'accumule dans les tissus, notamment le foie, les reins, les muscles, la peau et les os. Plusieurs articles de la littérature ont récemment montré que le gadolinium s'accumule également dans le cerveau. Après discussion de ces articles au PRAC de janvier 2016, et bien qu'aucun cas d'effet indésirable en lien avec ces dépôts dans le cerveau n'a été identifié à ce jour, le comité a jugé nécessaire de revoir attentivement ces données et le profil global de sécurité de ces produits de contraste. Par conséquent, le PRAC a démarré en mars 2016, en accord avec la Commission européenne (article 31), une revue des données disponibles sur l'accumulation du gadolinium dans les tissus et ses conséquences cliniques, afin de déterminer si celle-ci a un impact sur le rapport bénéfice/risque de ces produits utilisés pour l'imagerie IRM. Le rapporteur et le co-r apporteur désignés pour cet arbitrage sont respectivement le Royaume-Uni et le Danemark.

Une première liste de questions a été envoyée aux laboratoires en mars. Au PRAC de juin, le Royaume-Uni et le Danemark ont présenté les données soumises par les laboratoires. A l'issue des discussions, mettant en avant un potentiel risque d'accumulation plus important dans les études animales avec les produits de type linéaire, une nouvelle liste de questions pour les laboratoires a été adoptée. Le Comité a également adopté une liste de questions pour le groupe d'experts *ad-hoc* mis en place par l'EMA spécialement dans le cadre de cet arbitrage.

Lors du PRAC d'octobre, les principales conclusions de ce groupe d'experts ont été présentées et une nouvelle liste de questions à destination des laboratoires, portant notamment sur le bénéfice/risque des produits de contraste de type linéaire, a été adoptée par le Comité. Une prochaine discussion est prévue au PRAC de décembre.

Lire aussi

- Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 26-29 September 2016 - Site EMA