

Annexe II

Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Solu-Medrol 40 mg poudre et solvant pour solution injectable (ci-après dénommé «Solu-Medrol») contient de la méthylprednisolone et, comme excipient, du lactose monohydraté dérivé de lait de vache. De graves cas de réactions allergiques ont été rapportés chez des patients allergiques au lait de vache ayant reçu Solu-Medrol pour traiter des manifestations allergiques aiguës, certains cas notamment rapportant un prick-test cutané positif pour Solu-Medrol, un test cutané permettant de mesurer la réponse allergique médiée par l'immunoglobuline E. Solu-Medrol étant administré dans le traitement d'une manifestation allergique aiguë, toute réaction anaphylactique provoquée par des traces de protéines de lait dans le produit pourrait être interprétée comme une absence d'effet thérapeutique, retardant alors la prise en charge adéquate du patient. Il a par ailleurs été noté que les patients présentant une réaction allergique pouvaient être plus sensibles à l'exposition à un deuxième allergène.

Au vu de ces faits, l'autorité nationale compétente (ANC) croate HALMED a estimé que le risque de réactions allergiques graves chez des patients allergiques au lait de vache traités pour des manifestations allergiques aiguës par des médicaments administrés par voie intraveineuse/intramusculaire (IV/IM) et contenant pour excipient du lactose d'origine bovine, devait être examiné.

Le 21 novembre 2016, l'ANC croate a donc lancé, en vertu de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, une procédure résultant des données de pharmacovigilance et a demandé au PRAC d'évaluer l'impact des préoccupations susmentionnées sur le rapport bénéfice/risque de tous les médicaments destinés à une administration intraveineuse ou intramusculaire contenant du lactose dérivé du lait de vache indiqués dans le traitement de l'allergie aiguë et du choc anaphylactique, et de publier une recommandation quant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des autorisations de mise sur le marché concernées.

La portée de cette procédure est limitée aux médicaments destinés à une administration intraveineuse ou intramusculaire, contenant du lactose dérivé de lait de vache et utilisés dans le traitement de l'allergie aiguë et du choc anaphylactique, désignés ci-après «manifestations allergiques aiguës». Il a été observé que dans les États membres de l'Union européenne, en Norvège et en Islande, au début de la procédure, les médicaments formulés avec du lactose d'origine bovine et autorisés pour une administration IV/IM dans le traitement de manifestations allergiques aiguës, et donc concernés par cette procédure, ont été limités à certains dosages de médicaments contenant de la méthylprednisolone.

Le PRAC a adopté une recommandation le 6 juillet 2017, qui a ensuite été prise en considération par le CMDh, conformément à l'article 107 duodecies de la directive 2001/83/CE.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC

Les médicaments contenant de la méthylprednisolone dont la formulation inclut du lactose d'origine bovine sont autorisés pour une utilisation par voie IV/IM dans diverses indications dans les États membres de l'UE, y compris dans le cadre de manifestations allergiques aiguës. Les bénéfices des médicaments contenant de la méthylprednisolone, utilisés seuls ou en tant que traitement adjuvant, dans le traitement de manifestations allergiques aiguës ont été établis, ainsi que cela ressort des directives thérapeutiques.

Cet examen a été initié après que des signalements de réactions allergiques graves ont été communiqués au sujet de patients allergiques au lait de vache et traités par ces médicaments en présence de manifestations allergiques aiguës. Le PRAC a observé que le lactose utilisé dans ces médicaments est produit conformément à la monographie de la Pharmacopée européenne (Ph. Eur.), laquelle n'exclut pas la présence de traces de protéines de lait.

Après avoir examiné toutes les données transmises par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché concernant le risque de réactions allergiques graves chez des patients allergiques au lait de vache traités pour des manifestations allergiques aiguës par des médicaments contenant de la méthylprednisolone et dont la formulation inclut du lactose d'origine bovine, ainsi que les données disponibles dans Eudravigilance et dans les publications, le PRAC était d'avis que les médicaments contenant du lactose d'origine bovine destinés à une utilisation par voie IV/IM dans le traitement de manifestations allergiques aiguës sont associés à un risque de réactions allergiques graves chez des patients allergiques au lait de vache. Par ailleurs, les réactions anaphylactiques provoquées par des traces de protéines de lait dans le médicament peuvent être interprétées, à tort, comme une absence d'effet thérapeutique en présence de manifestations allergiques aiguës. Le PRAC a noté que les estimations de prévalence de l'allergie au lait de vache lors d'un test de provocation par voie orale aux aliments contrôlé en double aveugle contre placebo varient entre 0 % et 3 % et sont plus élevées chez les enfants que chez les adultes. Le PRAC a par ailleurs fait observer que toutes les protéines de lait sont des allergènes potentiels, que la dose de protéines de lait suffisante pour induire des symptômes allergiques peut considérablement varier d'un individu à un autre et que des traces ont été détectées dans les analyses des produits contenant de la méthylprednisolone à l'origine des réactions allergiques chez des patients allergiques au lait de vache. Par conséquent, les données actuellement disponibles ne permettent pas d'établir un seuil d'administration IV/IM sans risque pour les patients allergiques au lait de vache et le risque de réactions allergiques graves chez ces patients concerne tous les médicaments dont la formulation inclut du lactose conforme à la Ph. Eur. destinés à une utilisation par voie IV/IM pour traiter des manifestations allergiques aiguës. Le PRAC a estimé que les médicaments contenant de la méthylprednisolone formulés avec du lactose d'origine bovine ne doivent pas être utilisés chez des patients allergiques au lait de vache. Par ailleurs, les professionnels de santé et les patients doivent être informés du risque et les professionnels de santé invités à tenir compte de l'allergie au lait de vache en cas d'aggravation des symptômes des patients traités pour des manifestations allergiques aiguës ou d'apparition de nouveaux symptômes allergiques. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice doivent être modifiés en conséquence. Dans la mesure où ce risque ne concerne que certains dosages de médicaments contenant de la méthylprednisolone (par ex., ceux dont la formulation inclut du lactose d'origine bovine) et où ces médicaments sont principalement utilisés en situations d'urgence, une mise en garde précisant que le médicament ne doit pas être utilisé chez des patients allergiques au lait de vache doit également figurer sur le conditionnement externe et sur l'unité elle-même pour améliorer l'identification de la présentation des produits concernés et minimiser davantage le risque. Une lettre devra également être transmise aux professionnels de santé compétents afin de les informer du risque susmentionné et des mesures recommandées pour le minimiser.

Le PRAC a également estimé que dans les circonstances dans lesquelles ces médicaments sont utilisés, la situation d'urgence ou l'état des patients peuvent ne pas toujours laisser le temps de consulter dans le détail les antécédents médicaux des patients, ce qui peut limiter l'efficacité des mesures traditionnelles de minimisation du risque. Compte tenu de la sévérité et de la gravité des situations dans lesquelles des médicaments contenant de la méthylprednisolone sont utilisés, de la nécessité d'une prise en charge rapide, de l'absence d'un seuil sans risque d'exposition et de la population à risque, le PRAC a estimé que les traces de protéines de lait devaient être exclues de ces médicaments contenant de la méthylprednisolone pour pouvoir prévenir totalement ce risque. À cette fin, le PRAC recommande comme condition d'octroi des autorisations de mise sur le marché que les titulaires des autorisations de mise sur le marché remplacent les formulations actuelles par des formulations exemptes de protéines de lait de vache, dans des délais convenus. Les titulaires des autorisations de mise sur le marché doivent convenir des modalités de la transition vers des formulations exemptes de lactose avec leurs autorités nationales compétentes au moment de déposer une demande d'autorisation pour les nouvelles formulations.

Le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la méthylprednisolone formulés avec du lactose d'origine bovine, destinés à une utilisation par voie intraveineuse/intramusculaire (IV/IM) dans le traitement de manifestations allergiques aiguës reste favorable, sous réserve que les titulaires des autorisations de mise sur le marché remplacent les formulations actuelles par des formulations exemptes de protéines de lait de vache et soumettent pour évaluation les documents correspondants aux autorités nationales compétentes concernées d'ici la fin du mois de juin 2019 et sous réserve que les modifications des informations sur le produit convenues soient apportées dans l'intervalle.

Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant que:

- le PRAC a examiné la procédure au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE résultant de données de pharmacovigilance concernant des médicaments contenant du lactose d'origine bovine destinés à une utilisation intraveineuse/intramusculaire (IV/IM) dans le traitement d'allergies aiguës (voir Annexe I);
- le PRAC a examiné la totalité des données fournies par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché concernant le risque de réactions allergiques graves chez des patients allergiques au lait de vache traités pour des manifestations allergiques aiguës par des produits contenant de la méthylprednisolone et dont la formulation inclut du lactose d'origine bovine, ainsi que les données disponibles dans Eudravigilance et dans les publications;
- le PRAC estime que, chez les patients allergiques au lait de vache, un risque de réactions allergiques graves, y compris de réactions anaphylactiques, est associé au traitement IV/IM des manifestations allergiques aiguës par des produits contenant de la méthylprednisolone et dont la formulation inclut du lactose d'origine bovine;
- le PRAC fait remarquer que les données actuellement disponibles ne permettent d'établir aucun seuil sans risque pour les protéines de lait présentes dans le lactose d'origine bovine et utilisées comme excipient dans les produits contenant de la méthylprednisolone destinés au traitement par IV/IM des manifestations allergiques aiguës;
- le PRAC conclut que le risque de réactions allergiques graves devait être minimisé en incluant dans les informations sur le produit une contre-indication chez les patients allergiques au lait de vache ainsi que des mises en garde afin d'informer les professionnels de santé et les patients de ce risque;
- le PRAC fait également observer qu'en raison des limitations inhérentes aux situations d'urgence dans lesquelles les produits contenant de la méthylprednisolone sont généralement utilisés, ces mesures de routine pourraient ne pas suffire à éliminer totalement ce risque. En ce sens, le PRAC recommande comme condition d'octroi des autorisations de mise sur le marché que les formulations actuelles soient remplacées par des formulations exemptes de protéines de lait de vache, dans les délais convenus. Dans l'intervalle, la minimisation du risque prévue ci-dessus, sous la forme de modifications du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice, devra être mise en œuvre.

Compte tenu des éléments qui précèdent, le comité estime que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du lactose d'origine bovine destinés à une utilisation intraveineuse/intramusculaire (IV/IM) dans le traitement d'allergies aiguës reste favorable sous réserve de la mise en œuvre de la condition d'octroi des autorisations de mise sur le marché et des modifications des informations sur le produit convenues.

Par conséquent, le comité recommande la modification des termes des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant du lactose d'origine bovine destinés à une utilisation intraveineuse/intramusculaire (IV/IM) dans le traitement d'allergies aiguës.

Position du CMDh

Après examen de la recommandation du PRAC, le CMDh approuve les conclusions générales du PRAC ainsi que les motifs de sa recommandation.

Conclusions générales

Par conséquent, le CMDh considère que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du lactose d'origine bovine destinés à une utilisation intraveineuse/intramusculaire (IV/IM) dans le traitement d'allergies aiguës reste favorable, sous réserve de la modification des informations sur le produit et de la condition décrites ci-dessus.

Par conséquent, le CMDh recommande la modification des termes des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant du lactose d'origine bovine destinés à une utilisation par voie IV/IM dans le traitement d'allergies aiguës.