

Annexe II
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Les médicaments de dépôt contenant de la leuproréline sont indiqués dans le traitement du cancer de la prostate, du cancer du sein, de certaines affections qui affectent le système reproducteur féminin (par exemple, endométriose, fibromes utérins) et de la puberté précoce. Ils peuvent être injectés par voie sous-cutanée ou intramusculaire et sont disponibles sous la forme d'implants dans une seringue préremplie, de poudre et solvant pour injection (solution ou suspension) et de poudre et solvant pour injection dans une seringue préremplie.

Ces produits diffèrent par le niveau de complexité et le nombre d'étapes de reconstitution et d'administration et comportent le risque d'erreurs de médication (EM), entraînant dans certains cas un sous-dosage et par conséquent un manque d'efficacité.

Le processus de reconstitution d'Eligard (d'Astellas) est particulièrement complexe, compte tenu du nombre plus élevé d'étapes essentielles et du nombre conséquent des EM signalées pour ce produit. Pour ce médicament, plusieurs mesures de minimisation des risques ont été mises en œuvre au fil des ans afin d'atténuer le risque que les EM conduisent potentiellement à un manque d'efficacité. Il s'agissait notamment de supports pédagogiques, de communications directes avec les professionnels de la santé (DHPC) en 2014 et 2017, d'une formation avec un dispositif factice, de la modification de la tige du piston et de l'introduction d'une nouvelle aiguille de sécurité en 2019. En 2014, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) Astellas s'est engagé à développer un nouveau dispositif pour Eligard afin de faciliter la reconstitution et l'administration du médicament et donc de minimiser le risque d'EM. En 2018, Astellas a signalé que le développement de ce dispositif avait échoué en raison des changements majeurs dans la composition du produit nécessaires à cette modification. Il a été noté qu'en dépit de toutes les mesures de minimisation des risques mises en œuvre, le nombre de rapports d'EM est resté élevé. Une action réglementaire appropriée est donc nécessaire afin de réduire le risque d'EM par le biais d'un dispositif d'administration amélioré.

Les notifications d'EM et de cas encodés comme étant des problèmes relatifs au produit ne se limitent pas à Eligard, mais concernent également d'autres médicaments de dépôt contenant de la leuproréline. Aucun cas indicatif d'EM n'a été relevé pour des formulations autres que des formulations en dépôt de leuproréline.

Le 7 juin 2019, l'Allemagne a donc lancé une procédure de saisine résultant des données de pharmacovigilance, au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, et a demandé au PRAC d'évaluer l'impact des réserves susmentionnées sur le rapport bénéfice/risque des médicaments de dépôt contenant de la leuproréline, ainsi que d'émettre une recommandation quant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des autorisations de mise sur le marché concernées, et de donner un avis scientifique sur les EM et le manque d'efficacité qui y est associé.

Le PRAC a adopté une recommandation le 14 mai 2020, qui a ensuite été examinée 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

Bien que le bénéfice des médicaments contenant de la leuproréline dans leurs indications approuvées soit établi, il est évident que l'efficacité du traitement peut être compromise si les patients ne reçoivent pas la dose prévue. Un certain nombre d'EM entraînant un sous-dosage et donc associées au manque d'efficacité ont été constatées. L'évaluation des données de sécurité après la mise sur le marché relatives aux EM a indiqué que, dans la majorité des cas où des informations sur l'indication étaient disponibles, les médicaments concernés étaient utilisés dans le traitement du cancer de la prostate. Compte tenu du fait que le cancer de la prostate est une maladie mortelle, une efficacité compromise due aux EM est inacceptable.

Les notifications de cas d'EM ont été évaluées pour chaque médicament de dépôt contenant de la leuproréline en fonction des données tirées de la base de données EudraVigilance (EV), des données soumises par les TAMM et des données limitées provenant de la littérature. Malgré les limites de la notification spontanée, les données ont montré que les médicaments dont la préparation et l'administration comportent un nombre plus élevé d'étapes de reconstitution ou des étapes de reconstitution plus complexes comportent un potentiel d'EM plus élevé. Cela est conforme au fait que le plus grand nombre de rapports d'EM a été obtenu pour Eligard, qui est également le médicament dont le processus de reconstitution est le plus complexe. Le taux de notification pour Eligard était environ 10 fois plus élevé que celui des formulations des seringues préremplies à double chambre (DPS) de Takeda et des TAMM affiliés, qui comportent beaucoup moins d'étapes de reconstitution (3 notifications/1 000 patients-années contre 0,35 notification/1 000 patients-années, respectivement). En ce qui concerne le Lutrate Depot, un médicament dont le processus de reconstitution présente également un certain niveau de complexité, le taux de notification est de 1,80 notification/1 000 patients-années. Le taux de notification d'EM des médicaments du groupe Novartis correspond à 0,31/1 000 patients-années, alors que pour les autres implants, le taux de notification est nul.

Le taux de notification d'EM le plus élevé avec Eligard pourrait être partiellement attribué à la sensibilisation accrue des professionnels de la santé (HCP) à la suite des deux diffusions de la DHPC et des supports pédagogiques fournis par Astellas. Toutefois, il est possible de faire valoir que les mêmes facteurs peuvent aussi avoir eu un impact indirect pour les autres médicaments de dépôt contenant de la leuproréline, entraînant une augmentation de leur taux de notification également.

Le TAMM Astellas a, au fil des ans, mis en œuvre plusieurs mesures de minimisation des risques afin de minimiser le risque d'EM. Toutefois, des EM sont toujours signalées, ce qui traduit le manque d'efficacité de ces mesures de minimisation des risques. Le TAMM n'a pas réussi à développer un dispositif avec deux seringues préremplies et à mettre au point des étapes de reconstitution moins nombreuses et moins complexes pour remplacer le dispositif actuel.

Compte tenu de la gravité des risques associés à ces EM, le fait que les mesures de minimisation des risques mises en œuvre n'ont pas suffisamment minimisé ce risque et que les autres médicaments de dépôt contenant de la leuproréline qui possèdent ce type de dispositif (double chambre) sont associés à un nombre moindre d'EM signalées, le PRAC a considéré que le développement d'un nouveau dispositif constitue la mesure la plus efficace pour minimiser le risque d'EM associé à Eligard et, par conséquent, pour réduire le risque de manque d'efficacité de ce médicament qui en résulte. Elle doit donc être incluse comme condition aux autorisations de mise sur le marché respectives et les modifications pertinentes doivent être soumises aux autorités nationales compétentes (ANC) concernées avant le 31 octobre 2021.

Dans l'intervalle, des mesures de minimisation des risques de routine prenant la forme de mises à jour des informations sur le produit (IP) sont jugées nécessaires pour sensibiliser les médecins afin de minimiser le risque d'EM associées à l'utilisation d'Eligard. Ces mises à jour comprennent des modifications des rubriques 4.2 et 4.4 du résumé des caractéristiques du produit (RCP) afin d'informer les professionnels de la santé des potentielles EM associées à l'utilisation du produit et de souligner que les instructions de reconstitution et d'administration doivent être suivies scrupuleusement. Lorsqu'on suspecte une EM, le patient doit être surveillé de manière appropriée.

La majorité des EM associées à Lutrate Depot (de GP-Pharm et des TAMM associés) ont révélé qu'elles se sont produites au cours d'une étape spécifique du processus de préparation. Par conséquent, le PRAC a estimé que la rubrique 6.6 du RCP devrait être révisée pour inclure des instructions plus claires sur la reconstitution et que l'emballage du produit devrait être modifié afin de faciliter l'accès aux instructions d'utilisation pour les professionnels de la santé et de souligner l'importance de lire les instructions avant de procéder à la reconstitution et à l'administration du médicament. Le PRAC a

conclu que les mesures de minimisation des risques actuelles mises en œuvre, ainsi que les modifications des IP proposées, suffisent à minimiser le risque d'EM pour ce produit.

Le PRAC a noté que les données essentielles nécessaires pour effectuer une analyse détaillée des causes fondamentales étaient manquantes dans environ 45 % des cas extraits d'EV. Par conséquent, il est demandé à tous les TAMM d'effectuer un suivi de chaque cas d'EM signalé, conformément au guide de bonnes pratiques sur l'enregistrement, le codage, la notification et l'évaluation des EM (EMA/762563/2014). Le suivi des cas d'EM doit être considéré comme une activité de pharmacovigilance de routine par laquelle les TAMM doivent essayer d'obtenir des informations pertinentes non fournies dans le rapport initial.

Sur la base de l'examen de toutes les données disponibles, le PRAC est d'avis que les «erreurs de médication entraînant un manque d'efficacité» devraient être considérées comme un risque important identifié pour tous les médicaments de dépôt contenant de la leuproréline et devraient être incluses dans les plans de réduction des risques existants. Les activités de pharmacovigilance et les mesures de minimisation des risques applicables doivent être énumérées dans les plans de réduction des risques en conséquence. Les médicaments de dépôt contenant de la leuproréline pour lesquels aucun plan de réduction des risques n'a été mis en place n'ont pas besoin de l'introduire, mais doivent inclure les «erreurs de médication entraînant un manque d'efficacité» comme une question de sécurité particulièrement préoccupante qui doit être surveillée par le biais de rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR). La fréquence de soumission des PSUR devrait être révisée, passant de 5 ans actuellement à 2 ans.

L'analyse des rapports sur les EM a montré que différents types de professionnels de la santé commettaient des erreurs, comme les médecins et les infirmières, à l'instar des patients. Compte tenu de la complexité du processus de reconstitution des médicaments de dépôt contenant de la leuproréline et afin de réduire au minimum les EM commises par les patients, tous les titulaires de l'AMM doivent s'assurer que les médicaments de dépôt contenant de la leuproréline sont manipulés, préparés et administrés uniquement par des professionnels de la santé qui maîtrisent ces procédures. Par conséquent, une note indiquant que le médicament doit être manipulé, préparé et administré uniquement par des professionnels de la santé qui maîtrisent ces procédures doit être ajoutée à la rubrique 4.2 du RCP ainsi qu'à la rubrique 3 de la notice de tous les médicaments de dépôt contenant de la leuproréline. À cet égard, toute référence dans les IP sur l'auto-administration par le patient doit être supprimée.

Étant donné le taux plus élevé de notification des EM observées après la précédente diffusion de la DHPC concernant Eligard, on considère que les DHPC ont eu un impact en sensibilisant les professionnels de la santé aux potentielles EM. Ainsi, le PRAC a accepté la diffusion d'une DHPC pour souligner l'importance de suivre rigoureusement et scrupuleusement le processus de reconstitution, pour tous les médicaments de dépôt contenant de la leuproréline.

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.

Conclusion générale

Par conséquent, le CMDh considère que le rapport bénéfice/risque des médicaments de dépôt contenant de la leuproréline reste favorable, sous réserve de la modification des informations sur le produit et des conditions décrites ci-dessus.

Le CMDh recommande donc la modification des termes des autorisations de mise sur le marché des médicaments de dépôt contenant de la leuproréline.