

Annexe II

Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Le méthotrexate est autorisé dans l'Union européenne depuis les années 1960. Il est indiqué dans le traitement de cancers tels que la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) et de divers troubles inflammatoires, dont l'arthrite rhumatoïde, l'arthrite juvénile idiopathique, le psoriasis, le rhumatisme psoriasique, et comme traitement d'appoint avec réduction des stéroïdes dans la maladie de Crohn.

Chaque groupe d'indications a un schéma d'administration différent:

- pour le traitement du cancer, divers schémas d'administration peuvent être utilisés, notamment avec dosage quotidien;
- pour le traitement des maladies auto-immunes qui nécessitent une thérapie immunosuppressive, telles que l'arthrite rhumatoïde, le psoriasis, la maladie de Crohn et d'autres maladies auto-immunes, il est prescrit sous la forme d'une dose faible et unique, une fois par semaine.

Les médicaments contenant du méthotrexate sont autorisés dans tous les États membres de l'UE, et les formulations pharmaceutiques disponibles sont soit la formulation orale, soit la parentérale, soit les deux.

De graves cas de surdosage, parfois mortels, ont été signalés chez des patients recevant par inadvertance le médicament de façon quotidienne au lieu d'hebdomadaire pour des indications nécessitant un dosage hebdomadaire. Malgré la mise en place de mesures additionnelles de minimisation des risques, les signalements ont continué.

Le 22 mars 2018, l'Espagne a donc lancé une procédure résultant des données de pharmacovigilance, au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE et a demandé au PRAC d'évaluer les causes profondes et l'incidence du risque d'erreurs de médication sur le rapport bénéfice/risque de la formulation orale du méthotrexate, 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.

Le PRAC a également accepté, lors de sa réunion plénière d'avril 2018, d'élargir la portée de la procédure pour inclure également les formulations parentérales du méthotrexate, au vu d'un certain nombre de cas signalés avec ces formulations également, et en raison du fait que, pour un grand nombre de cas signalés en tant que «schéma d'administration des doses incorrect» avec du méthotrexate, la voie d'administration et la forme pharmaceutique n'avaient pas été spécifiées.

Le PRAC a adopté le 11 juillet 2019 une recommandation, qui a ensuite été examinée par le CHMP, conformément à l'article 107 *duodecies* de la directive 2001/83/CE.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC

Les risques associés à un usage inadéquat du méthotrexate de façon quotidienne au lieu d'hebdomadaire font du méthotrexate un des médicaments à haut risque et sujets à des erreurs de médication les plus connus. Une étude systématique de Saedder et al. (2014)¹ a révélé que 47 % de toutes les graves erreurs de médication n'étaient causées que par sept classes de médicaments, le méthotrexate se situant à la première place en pourcentage d'incidents. De plus, parmi les 74 articles qui satisfaisaient aux critères d'inclusion de cette étude, 73 contenaient des informations sur un grave effet indésirable causé par une erreur de médication liée au méthotrexate (constatée dans le système de déclaration des réactions indésirables de la Food and Drug Administration). Depuis le début de l'année 1996, des erreurs néfastes ou mortelles liées au méthotrexate oral faiblement dosé ont été

¹ Saedder EA1, Brock B, Nielsen LP, Bonnerup DK, Lisby M.: Identifying high-risk medication: a systematic literature review. Eur J Clin Pharmacol. 2014 Jun; 70(6): 637-45.

signalées à l'Institut des pratiques médicales sûres (Institute for Safe Medication Practices, ISMP) et publiées dans plus de 50 de ses bulletins d'information mais, malgré cela et malgré de nombreuses mesures de minimisation des risques, le méthotrexate donne toujours lieu à de graves erreurs de médication documentées (Grissinger, 2018²).

Dans l'UE/EEE, malgré les mesures de minimisation des risques mises en place, des erreurs de médication continuent de se produire. Afin d'évaluer les causes profondes et l'incidence du risque d'erreurs de médication dues à un dosage quotidien au lieu d'hebdomadaire, le PRAC a considéré les analyses de signalements relatifs à un usage par inadvertance quotidien par inadvertance au lieu d'hebdomadaire de médicaments contenant du méthotrexate, y compris de signalements sans réactions indésirables, pour la période allant du 1^{er} janvier 2013 au 31 mars 2018 de la base de données EudraVigilance, ainsi que des données fournies par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché pour des médicaments contenant du méthotrexate qui comprenaient des analyses des signalements d'erreurs de médication émanant des bases de données de pharmacovigilance des sociétés et figurant dans la littérature. Les données ont montré que des cas de surdosage graves, potentiellement mortels, ou mortels dus à des erreurs de médication avec des médicaments contenant du méthotrexate faisaient encore l'objet de signalements, malgré les mesures de minimisation des risques mises en place. Bien que l'usage quotidien au lieu d'hebdomadaire de méthotrexate ait principalement été signalé en lien avec des formes de dosage oral pour des indications non oncologiques, principalement arthrite rhumatoïde et psoriasis, il y avait également des cas liés à l'usage de formulations parentérales, ainsi que de nombreux signalements qui ne spécifiaient pas la voie d'administration.

Une évaluation approfondie des cas post-commercialisation signalés spontanément a été réalisée par le PRAC et, même s'il est possible que certaines données pertinentes n'aient pas été fournies dans tous les cas post-commercialisation signalés spontanément, l'analyse des causes profonde a été étayée par l'évaluation des données de la littérature, qui ont fourni une description plus détaillée des erreurs de médication liées au méthotrexate. Les retours reçus des organisations de professionnels de la santé ont également fourni un nouvel éclairage sur les causes profondes des erreurs.

Sur la base des données disponibles, le PRAC a constaté que le risque susmentionné d'erreurs de médication pouvait apparaître à toutes les étapes du processus de médication, de la prescription à l'administration. Différentes raisons expliquant la survenance d'une erreur de médication ont été constatées. L'ambiguïté due au fait que le médicament est autorisé dans diverses indications avec divers schémas de dosage et qu'il n'est pas accompagné d'avertissements clairs et visibles sur le paquet attirant l'attention sur le schéma de dosage hebdomadaire, ainsi que l'utilisation du conditionnement en gros, ont été déterminés comme étant des causes profondes des erreurs de médication. Le manque de connaissance et de clarté concernant le schéma de dosage hebdomadaire pour certaines indications était également une caractéristique récurrente et ne se limitant pas au niveau du patient. L'admission à l'hôpital et le transfert des soins entre institutions et médecins étaient également notés comme des causes profondes en raison de la mauvaise qualité ou d'une absence de communications entre patient/médecin, médecin/médecin, médecin/infirmier. Des erreurs de délivrance ont également été signalées. Les analyses des signalements ont montré que la patientèle âgée était davantage prédisposée à un utiliser par inadvertance du méthotrexate de façon quotidienne, plus de la moitié des cas concernant une population âgée (65 ans et plus). D'autres sous-groupes de patients ont également été identifiés comme présentant des risques, notamment les patients souffrant de troubles de la mémoire et des fonctions cognitives, les patients souffrant d'un handicap visuel, les

² Grissinger M. Severe Harm and Death Associated With Errors and Drug Interactions Involving Low-Dose Methotrexate. P T. 2018 Apr; 43(4): 191-248.

patients souffrant de difficultés à suivre les instructions écrites, les patients qui fractionnent leur dose orale hebdomadaire de méthotrexate, les patients ayant des comorbidités et des comédications.

Dans le contexte de cette étude, le PRAC a évoqué, en consultation avec des patients et des professionnels de la santé, la façon dont les mesures de minimisation des risques déjà mises en place pourraient être renforcées et s'est demandé si d'autres mesures devraient être mises en œuvre.

Pour améliorer la sensibilisation et rappeler aux professionnels de la santé et aux patients le schéma de dosage hebdomadaire nécessaire pour le traitement de certaines maladies, il avait été demandé aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché de médicaments oraux contenant du méthotrexate avec au moins une indication nécessitant un dosage hebdomadaire, à la suite du PSUSA (EMA/H/C/PSUSA/00002014/201706), de mettre en place un rappel visuel, sur les emballages extérieur et immédiat, indiquant aux patients de prendre le médicament une fois par semaine pour les indications nécessitant un dosage hebdomadaire. Il a été noté que de nombreux styles et formules d'avertissement différents avaient été mis en place, allant de très brèves informations sur un côté du paquet, en noir, à de grandes informations encadrées en rouge sur plusieurs côtés de l'emballage extérieur, en passant par l'inclusion d'un calendrier ou d'un endroit pour marquer le jour de prise du médicament et différents textes d'avertissement. Au vu des différences, le PRAC a recommandé d'accroître la cohérence dans la mise en œuvre de cette mesure en définissant des avertissements clairs, concis et univoques pour les emballages extérieur et intérieur de ces médicaments. De plus, bien que le nombre de cas faisant état d'erreurs de médication avec des formulations parentérales soit plus faible qu'avec des formulations orales, le risque d'une erreur de médication en raison d'une prise/utilisation quotidienne au lieu d'hebdomadaire est considéré comme un problème général pour tous les médicaments contenant du méthotrexate avec au moins une indication nécessitant un dosage hebdomadaire. Pour cette raison, le PRAC a estimé que le rappel visuel convenu pour l'emballage extérieur des formulations orales du méthotrexate devrait également être employé sur l'emballage extérieur des formulations parentérales du méthotrexate avec au moins une indication nécessitant un dosage hebdomadaire, et que l'avertissement plus court convenu pour l'emballage immédiat des formulations orales devrait être employé sur les emballages intermédiaire (le cas échéant) et immédiat des formulations parentérales. De façon similaire, l'avertissement encadré de la section 4.2 du résumé des caractéristiques du produit, qu'il a déjà été convenu d'ajouter aux informations sur le produit des formulations orales, à la suite du PSUSA, devrait également apparaître dans les informations sur le produit des formulations parentérales de méthotrexate.

Les erreurs de médication étaient également associées à l'utilisation du conditionnement en gros. En particulier, il a été signalé qu'un conditionnement en gros, par exemple en bouteilles ou tubes, ne permettait pas le suivi, c'est-à-dire un comptage facile, des comprimés restants, ce qui fait que les patients et les professionnels de la santé ont du mal à s'apercevoir de l'erreur. De surcroît, le conditionnement en gros comporte le risque de perdre des informations d'avertissement au moment du reconditionnement, qui se pratique souvent, notamment, dans les centres médicaux et dans les hôpitaux. Pour résoudre ce problème, le PRAC a recommandé que, pour toutes les formulations de méthotrexate en comprimés, le conditionnement en gros (bouteilles ou tubes) soit remplacé par des plaquettes thermoformées. Compte tenu du fait qu'une telle substitution peut nécessiter plusieurs modifications techniques, et pour ne pas porter atteinte à la disponibilité des formulations de méthotrexate dans certains États membres, le PRAC a accepté une période de mise en place allant jusqu'à 4 ans après la finalisation de cette procédure.

Afin de réduire autant que possible le risque d'erreurs de prescription dues au fait que le prescripteur ne connaît pas le schéma de dosage hebdomadaire du méthotrexate pour le traitement des maladies auto-immunes, le PRAC a estimé que le méthotrexate ne devait être prescrit que par des médecins ayant une bonne connaissance de l'utilisation du méthotrexate et une parfaite compréhension des risques de la thérapie au méthotrexate. En conséquence, une mise à jour des informations sur le

produit de tous les médicaments à base de méthotrexate avec au moins une indication nécessitant un schéma de dosage hebdomadaire a été recommandée. De plus, la compréhension du schéma de dosage hebdomadaire du méthotrexate étant essentielle pour éviter des erreurs de dosage par les patients ou par leur aidant ainsi que pour l'adhésion à ce schéma de traitement spécifique, une mise à jour des informations sur le produit des médicaments à base de méthotrexate avec au moins une indication nécessitant un schéma de dosage hebdomadaire a été jugée nécessaire pour inciter les professionnels de la santé à restreindre l'usage du méthotrexate oral aux patients/aidants capables de respecter le schéma de dosage hebdomadaire.

Le fractionnement de la dose prescrite en plusieurs prises a été signalé comme facteur de risque d'erreur de médication, et aucun élément probant solide n'a pu être apportée pour attester l'efficacité de ce régime ou pour identifier des groupes de patients chez lesquels les bénéfices d'un tel fractionnement contrebalanceraient les risques d'erreurs de médication. Il a également été signalé que les lignes directrices européennes actuelles ne mentionnent pas la possibilité de fractionner la dose. De façon générale, il a été considéré que cette pratique pouvait engendrer davantage de confusion et conduire à plus d'erreurs de médication et ne devait donc pas être recommandée. Toute référence au fractionnement de la dose dans les informations sur le produit devrait donc être effacée.

Pour améliorer la sensibilisation des professionnels de la santé quant au risque d'erreurs de médication et à leurs conséquences possibles, il a été considéré que, pour les formulations orales de méthotrexate, des supports éducatifs destinés aux professionnels de la santé devraient être mis au point, ou mis à jour quand ils existent déjà, afin d'informer les professionnels de la santé du potentiel de surdosage mortel dû à des erreurs de médication, notamment une utilisation quotidienne au lieu d'hebdomadaire, d'insister sur la nécessité d'informer les patients et leurs proches/aidants sur le dosage hebdomadaire, et de fournir des informations sur l'importance de compléter les prescriptions avec des instructions claires sur le dosage hebdomadaire, sur le jour de prise fixé, et de ne pas utiliser d'abréviations. Les supports éducatifs devraient également inclure une note rappelant au pharmacien de fournir au patient des conseils sur le dosage quotidien par inadvertance au lieu d'hebdomadaire.

De surcroît, le PRAC a exigé la création d'une carte patient à insérer dans l'emballage extérieur ou à attacher sur ledit emballage. Cette carte a été jugée constituer un outil nécessaire pour rappeler aux patients de ne prendre le médicament qu'une fois par semaine, pour donner des informations sur ses graves effets indésirables potentiellement mortels, sur les symptômes de surdosage et sur la procédure à suivre si ces symptômes se présentent, et pour recommander aux patients de montrer leur carte et de bien signaler leur schéma de dosage hebdomadaire aux professionnels de la santé peu familiers de leur traitement au méthotrexate (par exemple lors d'une admission à l'hôpital ou en cas de changement de soins). Le jour de la semaine lors duquel le traitement au méthotrexate doit être pris devrait être écrit par le patient sur la carte.

Le risque d'erreurs de médication dues à un dosage quotidien par inadvertance au lieu d'hebdomadaire est un risque constaté important, et tous les médicaments contenant du méthotrexate pour lesquels des mesures additionnelles de minimisation des risques sont nécessaires pour contrer le risque (notamment remplacement des bouteilles/tubes par des plaquettes thermoformées, mise en place de supports éducatifs et de la carte patient) devraient faire l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) énumérant toutes les activités de pharmacovigilance et mesures de minimisation des risques convenues.

Pour en savoir plus sur les raisons conduisant à des erreurs de médication et les prévenir d'une façon adéquate, et pour faciliter l'évaluation de l'efficacité des mesures de minimisation des risques convenues, il est demandé à tous les titulaires d'autorisations de mise sur le marché de mettre en place et d'utiliser un questionnaire de suivi ciblé, tel que convenu avec le PRAC, pour toutes les erreurs de médication signalées avec le méthotrexate et aboutissant à un surdosage.

Une communication directe avec les professionnels de la santé a également été convenue, conjointement à un plan de communication, pour informer les professionnels de la santé concernés des nouvelles recommandations et mesures de minimisation des risques convenues.

Au vu de ce qui précède, le comité considère que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du méthotrexate demeure favorable sous réserve des conditions des autorisations de mise sur le marché convenues, et compte tenu des modifications des informations sur le produit convenues et des autres mesures de minimisation des risques.

Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant ce qui suit:

- Le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) a examiné la procédure au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour les médicaments contenant du méthotrexate.
- Le PRAC a considéré l'ensemble des données soumises pour les médicaments contenant du méthotrexate en ce qui concerne le risque important d'erreurs de médication constaté quand du méthotrexate destiné à une utilisation hebdomadaire est par erreur pris quotidiennement, les causes profondes de ce risque et l'efficacité des mesures de minimisation des risques mises en place. Ces données comprenaient les réponses soumises par les titulaires d'autorisations de mises sur le marché par écrit, ainsi que les avis de patients et de professionnels de la santé.
- Le PRAC a examiné les causes profondes du risque susmentionné d'erreurs de médication et a constaté que ces dernières peuvent se produire à toutes les étapes du processus de médication.
- Le PRAC a constaté que les cas de surdosage graves, potentiellement mortels, ou mortels dus à des erreurs de médication avec des médicaments contenant du méthotrexate faisaient encore l'objet de signalements et que les mesures de minimisation des risques mises en place n'avaient pas été suffisamment efficaces pour empêcher les erreurs de médication, en particulier avec les formulations orales du méthotrexate.
- Le PRAC a conclu qu'il était nécessaire de continuer à renforcer les mesures actuelles de minimisation des risques en ajoutant des avertissements dans les informations sur le produit et des rappels visuels sur les emballages extérieur, intermédiaire et immédiat des médicaments contenant du méthotrexate avec au moins une indication nécessitant un dosage hebdomadaire, pour les utilisations tant orale que parentérale.
- De plus, le PRAC a également recommandé d'autres modifications des informations sur le produit de tous les médicaments contenant du méthotrexate avec au moins une indication nécessitant un dosage hebdomadaire, afin de préciser que seuls les médecins ayant de l'expérience en matière d'utilisation de médicaments contenant du méthotrexate devraient les prescrire et que les professionnels de la santé devraient s'assurer que les patients ou leurs aidants soient capables de respecter le schéma de dosage hebdomadaire. De surcroît, fractionner la dose en plusieurs prises ne devrait plus être conseillé.
- Eu égard au nombre de signalements d'administrations quotidiennes par inadvertance de formulations orales de méthotrexate, le PRAC a conclu que, pour ces médicaments, des supports éducatifs à destination des professionnels de la santé devraient être mis au point, ou mis à jour quand ils existent déjà, conformément aux éléments clés convenus, et qu'une carte patient devrait être fournie avec le médicament, afin d'améliorer la sensibilisation. Il a

également été convenu que, pour toutes les formulations de méthotrexate sous forme de comprimés, les bouteilles et tubes actuellement utilisés comme emballage immédiat devraient être remplacés par des plaquettes thermoformées. Ces mesures de minimisation des risques devraient se retrouver dans un plan de gestion des risques.

- Une communication directe avec les professionnels de la santé a également été convenue, conjointement à un plan de communication.
- Enfin, le PRAC a accepté que des questionnaires de suivi ciblé soient utilisés pour tous les cas d'erreurs de médication signalées avec le méthotrexate et aboutissant à un surdosage,

au vu de ce qui précède, le comité considère que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du méthotrexate demeure favorable sous réserve des conditions des autorisations de mise sur le marché convenues, et compte tenu des modifications des informations sur le produit convenues et des autres mesures de minimisation des risques.

Par conséquent, le comité recommande la modification des termes des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant du méthotrexate.

Avis du CHMP

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve l'ensemble des conclusions du PRAC et les motifs de la recommandation.

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

Le CHMP recommande donc la modification des termes des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant du méthotrexate.