

Saint-Denis, le 19 septembre 2012

**COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE****Compte rendu de la réunion du mardi 26 juin 2012****Etaient présents :****Membres de la Commission nationale de pharmacovigilance :**

M. CARON (président)  
M. VIAL (vice-président)  
M. MALLARET (Président de la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes)  
Mme FALIP (représentante de la Direction Générale de l'ANSM)  
Mme BAUMELOU-TORCK  
M. BERNARD  
M. CAMENEN  
M. CARLIER  
Mme DUGAST  
M. ESCHALIER  
M. GIROUD  
Mme GUY  
M. HAZEBROUCQ  
M. JAVAUDIN  
Mme JEAN-PASTOR  
Mme LAINE-CESSAC  
Mme LAROCHE  
Mme LEMER  
Mme LILLO-LE LOUET (suppléante de Mme JONVILLE-BERA)  
M. MEILLIER (suppléant de Mme PAULMIER-BIGOT)  
M. MERLE  
Mme PERAULT-POCHAT  
M. SAILLER  
M. SAVIUC  
M. TESTE  
Mme VEYRAC (suppléante de Mme SGRO)

**CRPV :**  
Mme ZENUT

## **DOSSIERS TRAITES PAR LABORATOIRES**

MSD France : Suivi nationale d'Arcoxia® (Etoricoxib) : Bilan à un an de commercialisation

BIOCODEX : Présentation des données de la réévaluation du rapport bénéfice/ risque de Stresam® (Etifoxine)

## **GESTION DES CONFLITS D'INTERETS**

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée au cours de la séance de la commission nationale de pharmacovigilance du 26 juin 2012.

## TABLE DES MATIERES

|   |    |
|---|----|
| I - INTRODUCTION ET ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA CNPV DU 22/05/2012.....  | 6  |
| II - SUIVI NATIONAL D'ARCOXIA® (ETORICOXIB) : BILAN A DEUX ANS DE COMMERCIALISATION.....                                | 7  |
| III - REEVALUATION DU BENEFICE/RISQUE DE STRESAM® (ETIFOXINE) : BILAN DES DONNEES DE SECURITE D'EMPLOI (2000-2012)..... | 10 |
| IV – PRESENTATION DE LA NOUVELLE REGLEMENTATION RELATIVE AUX RECOMMANDATIONS TEMPORAIRES D'UTILISATION.....             | 15 |

## **I - INTRODUCTION ET ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA CNPV DU 22/05/2012**

Le compte-rendu de la CNPV du 22 mai 2012 a été adopté sans modification

## II - SUIVI NATIONAL D'ARCOXIA® (ETORICOXIB) : BILAN A DEUX ANS DE COMMERCIALISATION

CRPV rapporteur : CRPV de Clermont Ferrand

|  |  |
|--|--|
| <b>Nom commercial</b>                      | ARCOXIA®   |
| <b>DCI</b>                                 | Etoricoxib   |
| <b>ATC</b>                                 | M01AH05  |
| <b>Forme pharmaceutique</b>                | Comprimés pelliculés dosés à 30 mg et 60 mg                      |
| <b>Classe pharmacologique</b>              | Anti-inflammatoires et antirhumatismaux, non stéroïdiens, coxibs |
| <b>Procédure d'enregistrement</b>          | Reconnaissance mutuelle (RMS = UK)                               |
| <b>Date de l'AMM</b>                       | 26/08/2008   |
| <b>Titulaire de l'AMM</b>                  | MSD France   |
| <b>Date de commercialisation en France</b> | 12/03/2010   |
| <b>SMR/ASRM</b>                            | Modéré/ absence de progrès thérapeutique (V)                     |

### **1-Rappel**

Dans l'Union Européenne, la première AMM d'Arcoxia® (étoricoxib) a été octroyée le 3 février 2002 au Royaume-Uni. Une procédure de reconnaissance mutuelle a débuté en mars 2002 pour les indications arthrose (60 mg/j), polyarthrite rhumatoïde (90 mg/j) et crise de goutte (120 mg/j).

En France, compte tenu de l'augmentation du risque cardio-vasculaire en particulier d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux retrouvé lors d'essais cliniques portant sur d'autres coxibs, l'octroi de l'AMM a été retardé afin de disposer de données supplémentaires en particulier des études du programme MEDAL. L'objectif de ces études était d'évaluer spécifiquement la sécurité d'emploi cardiovasculaire et digestive du produit.

Les AMM d'Arcoxia® ont été octroyées en France le 26 août 2008 pour les formes 30 mg, 60 mg, 90 mg et 120 mg :

- dans l'indication « *traitement symptomatique de l'arthrose* » pour les formes à 30 mg et 60 mg commercialisées depuis le 12 mars 2010,
- dans le *traitement symptomatique de la polyarthrite rhumatoïde* avec une extension d'indication en 2012 dans le *traitement de courte durée de la douleur modérée associée à une chirurgie dentaire* pour la forme à 90 mg. Cette forme n'a pas été commercialisée et possède toujours son AMM. En effet, le laboratoire a déposé en 2011 une demande de dérogation de caducité.
- dans le traitement de la crise de goutte aiguë pour la forme à 120 mg. Cette AMM est devenue caduque en France par défaut de commercialisation.

La commission de transparence de l'HAS avait accordé le remboursement des formes à 30 mg et 60 mg (SMR modéré et absence d'ASMR), refusé le remboursement de la forme à 120 mg et le laboratoire avait alors retiré sa demande de remboursement pour la forme à 90 mg. A l'échelon européen, un plan de gestion de risques a été mis en place avec une déclinaison en France. L'objectif principal est un suivi renforcé des risques identifiés comme les complications cardiovasculaires thrombotiques, digestives, cardio-rénales, rénales, cutanées, les risques liés à une exposition pendant la grossesse, et le risque lié à l'exposition chez l'enfant de moins de dix-huit ans, chez l'insuffisant rénal et chez l'insuffisant hépatique..

L'Afssaps, dans le cadre d'un PGR national, a mis en place un suivi national de pharmacovigilance, validé des documents d'information destinés aux prescripteurs et aux patients et a demandé au laboratoire de conduire une étude d'utilisation. L'objectif principal de l'étude est de décrire en situation réelle, l'usage d'Arcoxia® avec recueil de données sur la posologie, la durée du traitement, et les motifs de prescription. Cette étude a reçu l'accord de démarrage en mars 2012 et le premier patient a été inclus le 08 juin 2012, avec un an de retard.

### **2 – Analyse des observations de pharmacovigilance**

#### **Méthodologie**

L'analyse porte sur les cas notifiés en France, lors des deux premières années de commercialisation, pour lesquels l'étoricoxib est classé en suspect. Les cas pris en compte sont ceux issus de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) jusqu'au 30 mars 2012, et ceux enregistrés par la firme jusqu'au 31 mars 2012.

En complément, une revue des données de la littérature et des données des PSURs a été réalisée, en particulier pour les risques identifiés.

## Résultats

Au total, après suppression des doublons, 207 observations ont été prises en compte (56 cas provenant des CRPV et 151 du laboratoire) comportant 311 effets indésirables. Ces observations concernent 72% de femmes et 28% d'hommes, d'âge moyen  $63 \pm 14$  ans. Trente pour cent des cas étaient classés comme « graves ». Lorsque l'évolution est connue, les cas évoluent principalement vers une guérison sans séquelles (87%). L'indication, lorsqu'elle est précisée, est essentiellement l'arthrose (53%) ou des douleurs articulaires sans information sur une origine arthrosique ou non (19%). Quand la posologie est connue, elle est de 30 mg/j dans 51% des cas et 60 mg/j dans 47%.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés appartiennent aux Systèmes Organe-Classe (SOC) suivants :

- Troubles généraux : 55 effets indésirables (17,7%) dont 35 œdèmes majoritairement périphériques,
- Affections gastro-intestinales : 48 effets indésirables (15,4 %) dont 19 signes et symptômes,
- Affections cardiaques : 42 effets indésirables (13,5%) dont 17 troubles artériels coronaires,
- Affections vasculaires : 33 effets indésirables (10,6%) dont 22 troubles hypertensifs.

## Analyse :

### L'analyse a été réalisée selon les risques identifiés puis par SOC.

#### - Les évènements cardiovasculaires thrombotiques :

*Risque thrombotique artériel* : 9 effets indésirables thrombotiques artériels ont été rapportés (5 infarctus du myocarde, 2 syndromes coronaires aigus et 2 AVC ischémiques). Au niveau national, 7 patients sur 9 avaient au moins un facteur de risque cardiovasculaire.

*Risque thrombotique veineux* : 5 effets indésirables thrombotiques veineux ont été décrits chez 4 patients dans le suivi national (2 embolies pulmonaires, 2 thromboses veineuses profondes et 1 occlusion de la veine rétinienne).

Les données de l'étude MEDAL<sup>1</sup> et du programme MEDAL<sup>2</sup> montrent une incidence similaire des évènements thrombotiques artériels, des IDM, des AVC, des embolies pulmonaires et des décès de cause vasculaire entre l'étoricoxib (60 et 90 mg) et le diclofénac 150 mg.

La méta-analyse de Trelle<sup>3</sup> (31 essais randomisés, 117 218 patients-années) suggère que l'étoricoxib n'augmente pas le risque d'IDM et d'AVC par rapport au placebo (comparaison indirecte). Cette étude suggère cependant une augmentation du risque de décès de cause cardiovasculaire avec l'étoricoxib comme avec le diclofénac par rapport au placebo sans augmentation significative des décès de toutes causes confondues.

Concernant le risque thrombotique veineux, les données de la littérature relatives à quelques AINS dont l'étoricoxib évoquent l'existence de facteurs confondants et ne concluent pas sur ce risque.

- Les évènements rénovasculaires notifiés comprennent : 35 œdèmes, 22 cas de troubles hypertensifs dont 3 symptomatiques, 7 insuffisances cardiaques, 5 insuffisances rénales aiguës et 3 cas de syndrome néphrotique pour lesquels l'étiologie est plurifactorielle.

Selon MEDAL<sup>1</sup>, l'étoricoxib est associé à une majoration des chiffres tensionnels comparativement au diclofénac mais sans majoration de l'incidence de survenue d'évènements cardiovasculaires thrombotiques. Il était décrit plus d'arrêt de traitement pour cause d'HTA avec l'étoricoxib quelle que soit la dose par rapport au diclofénac 150 mg.

Selon les données des études cliniques, les risques d'œdèmes, d'insuffisance cardiaque congestive et de dysfonction rénale semblent dose-dépendants mais l'étoricoxib 60 mg n'est pas différent du diclofénac 150 mg.

- Les complications digestives comprennent 3 hémorragies gastro-intestinales dont 1 associée à 1 péritonite, 1 hématomérose associée à 1 gastro-duodénite, 1 hémorragie buccale associée à 1 vomissement sanglant, 1 méléna, 2 ulcères duodénaux non compliqués ; l'ensemble de ces évènements correspond au profil attendu avec les AINS.

Selon le programme MEDAL, par comparaison au diclofénac 150 mg il y a, de façon significative, une moindre incidence pour les évènements digestifs hauts non compliqués en faveur de l'étoricoxib et pas de différence pour les évènements digestifs hauts compliqués et les évènements digestifs bas<sup>2</sup>.

- Les réactions d'hypersensibilité comprennent 13 cas de toxidermie dont 1 cas de syndrome de Lyell avec prise concomitante de Voltarène<sup>®</sup> et 1 cas d'œdème de Quincke.

1 Combe B, Swergold G, McLay J, McCarthy T, Zerbini C, Emery P, et al. Cardiovascular safety and gastrointestinal tolerability of etoricoxib vs diclofenac in a randomized controlled clinical trial (The MEDAL study). *Rheumatology* 2009; 48:425–432.

2 Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006; 368: 1771–81.

3 Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Tschannen B, Villiger PM, Egger M, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: c7086 doi:10.1136/bmj.c7086.

Parmi les autres effets indésirables, les atteintes hépatiques ont été analysées. Dans 4 cas, il s'agit d'une atteinte hépatique aigüe cytolytique. Onze cas d'insuffisance hépatique ont été rapportés au plan international. Bien que ces cas soient peu informatifs, qu'il y ait des traitements et pathologies associés, le terme « insuffisance hépatique » a été rajouté dans le RCP.

Le rapporteur n'a pas détecté de signal pour les autres SOC.

### **3 – Discussion et conclusions du CRPV rapporteur**

D'après les données de la notification spontanée, le profil des effets indésirables notifiés est globalement similaire à celui attendu et il n'y a pas de nouvelles données de sécurité vis-à-vis des risques identifiés. Au vu des notifications spontanées, l'indication n'est pas strictement respectée, en particulier pour ce qui concerne la prise en compte des facteurs de risques cardiovasculaires. Il faut attendre les résultats de l'étude de prescription en France, pour laquelle on déplore un an de retard, afin d'évaluer objectivement cette prise en compte.

Selon les études, et en comparaison avec le diclofénac, le CRPV rapporteur estime que le risque cardiovasculaire thrombotique de l'étoricoxib est similaire, que le risque d'HTA est plus élevé mais sans augmentation des accidents cardiovasculaires, que le risque rénovasculaire de l'étoricoxib à 60 mg est superposable et que le bénéfice digestif n'est présent que pour les événements digestifs hauts non compliqués.

Le CRPV rapporteur propose dans ces conditions d'alléger le suivi national avec maintien d'un suivi spécifique des atteintes hépatiques, des syndromes néphrotiques, des accidents veineux thromboemboliques et des données de la littérature.

Le CRPV a également proposé l'analyse des résultats de l'étude pharmaco-épidémiologique d'utilisation en France ainsi que le suivi de la forme Arcoxia® 90 mg en cas de commercialisation.

### **4 – Discussion et conclusions de la commission nationale de pharmacovigilance**

Il a été demandé au laboratoire les raisons du refus d'AMM de l'étoricoxib par la FDA. La FDA demandait des études (notamment des études d'utilisation) que le laboratoire a jugé difficilement réalisables. Devant cette incapacité à fournir les études demandées, l'AMM n'a pas été accordée. A la question de la raison du refus d'AMM par l'agence Canadienne, le laboratoire n'a pas pu répondre.

Le laboratoire a été interrogé sur la raison du retard d'un an de l'étude d'utilisation en France; la réponse est que le retard a été lié à des allers-retours administratifs afin de valider le protocole. L'accord du conseil national de l'ordre des médecins et du CPP n'a été donné qu'en mars 2012.

Concernant un lien entre les effets indésirables et la durée du traitement, il apparaît que le risque cardiovasculaire est présent dès la première prise et augmente avec le temps. Selon le laboratoire, la durée moyenne de traitement par étoricoxib est d'environ 30 jours.

Après le départ des représentants du laboratoire :

- Les membres de la CNPV ont évoqué la possibilité de recommander l'étoricoxib en deuxième intention. Devant l'absence d'étude comparative directe entre AINS, il n'apparaît cependant pas envisageable de recommander un AINS par rapport à un autre

- Un risque de mésusage supplémentaire, dans l'hypothèse où la forme à 90 mg serait commercialisée, a été soulevé par les membres de la CNPV. Le traitement des douleurs dentaires est en effet indiqué pour une durée de 3 jours, alors que les conditionnements existants semblent peu adaptés à cette durée. En cas de demande de remboursement de l'étoricoxib 90 mg auprès de la commission de la transparence (CT) de l'HAS, il a été précisé aux membres de la CNPV que les données du suivi national de pharmacovigilance d'Arcoxia® et l'avis de l'ANSM seraient transmis à la HAS.

Le laboratoire avait précisé à ce propos qu'un conditionnement adapté est en cours d'enregistrement.

- Selon les données IMS (dispensation officine France de février 2009 à février 2012) le kétoprofène est le premier AINS dispensé (20%) et le diclofénac le deuxième (15%). Il a été rappelé que le diclofénac est également un AINS pour lequel le risque cardiovasculaire paraît plus important que pour les autres. Un travail européen est actuellement en cours sur ce sujet. Les dispensations d'Arcoxia® sont quant à elles en diminution (-20% entre 2011 et 2012) et représentent une infime part des dispensations d'AINS en France (environ 1%).

- Enfin, il a été discuté de la nécessité de rappeler les règles de bon usage des AINS en général, d'autant que certains AINS sont en vente libre. Les informations sur les AINS et les coxibs présents sur le site de l'ANSM sont obsolètes et une mise à jour est souhaitée et sera faite dans l'avenir.

### **5. Conclusions**

Les membres de la CNPV ont voté à l'unanimité :

- Pour un suivi national allégé de l'étoricoxib avec une analyse de la littérature, des données non publiées fournies par le laboratoire, et des données de l'étude pharmaco-épidémiologique réalisée en France.

- Pour le suivi de la forme à 90 mg si le laboratoire dépose une demande de remboursement et sous réserve qu'elle soit accordée par la commission de la transparence de l'HAS.

- Pour rappeler les règles de bon usage des AINS avec un point spécifique sur les coxibs.

### III - REEVALUATION DU BENEFICE/RISQUE DE STRESAM® (ETIFOXINE) : BILAN DES DONNEES DE SECURITE D'EMPLOI (2000-2012)

CRPV rapporteur : CRPV de Lyon

#### 1. Introduction

|   |   |
|---|---|
| <b>Nom commercial</b>                           | STRESAM®  |
| <b>DCI</b>                                      | Etifoxine   |
| <b>Forme pharmaceutique, dosage</b>             | Gélule 50 mg  |
| <b>Classe pharmacologique</b>                   | Autre anxiolytique (N05BX03)  |
| <b>Procédure d'enregistrement</b>               | Nationale<br>Date AMM = 19/06/1979  |
| <b>Avis de la Transparence / date de l'avis</b> | SMR faible (avis HAS 14/12/2011)  |
| <b>Titulaire de l'AMM</b>                       | Laboratoire Biocodex  |
| <b>Commercialisation hors France</b>            | AMM dans 40 pays dont 4 de l'Union Européenne (Bulgarie, Luxembourg, Malte et Roumanie) |
| <b>Mode de délivrance</b>                       | Liste I, prescription limitée à 12 semaines   |

Le chlorhydrate d'étifoxine est un anxiolytique agissant de façon différente des benzodiazépines. Ce médicament faciliterait l'inhibition GABAergique en potentialisant directement l'activité des récepteurs GABA-A par un site modulateur allostérique différent de celui des benzodiazépines et/ou en stimulant la production de neurostéroïdes qui potentialisent l'activité des récepteurs GABA-A. L'étifoxine est indiquée dans les « *manifestations psychosomatiques de l'anxiété telles que dystonie neurovégétative, notamment à expression cardiovasculaire* » avec un service médical rendu faible.

L'étifoxine a fait l'objet d'une enquête de pharmacovigilance présentée au comité technique du 12 octobre 1999 qui a conduit à ajouter dans le RCP les effets indésirables dermatologiques et les réactions aiguës d'hypersensibilité.

Dans le cadre du dossier de réévaluation du bénéfice risque de STRESAM®, le laboratoire propose, en section 4.8 du RCP, de préciser la nature des éruptions cutanées (ajout de : « éruption maculo-papuleuse, érythème polymorphe, prurit, œdème de la face »), et de rajouter « atteintes hépatiques souvent en association : cytolyse hépatique, hépatite et augmentation des enzymes hépatiques (GGT, ASAT, ALAT) ».

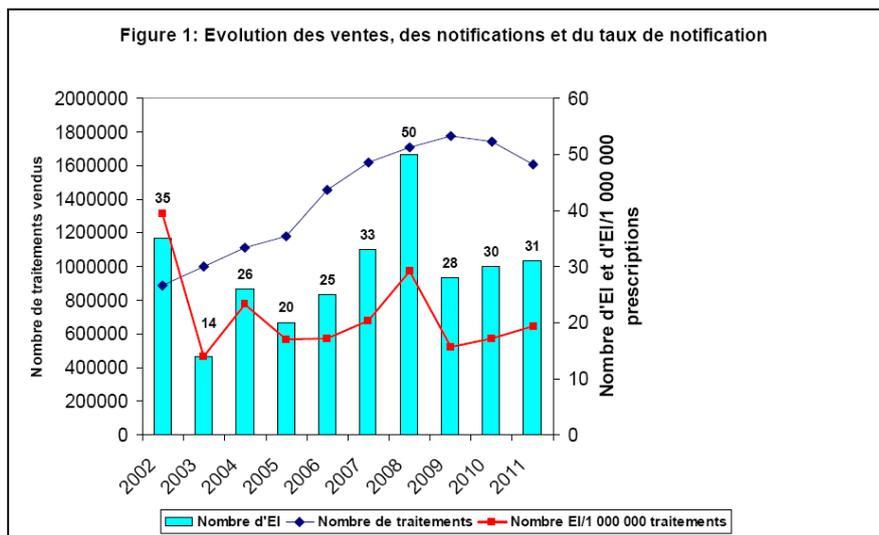
#### 2. Méthodologie

L'analyse a porté sur l'ensemble des effets indésirables rapportés (étifoxine codée en suspect ou en interaction) au réseau des CRPVs entre le 01/01/2000 et le 30/04/2012, et au laboratoire entre le 01/01/2000 et le 31/12/2011. Les notifications antérieures à 2000 de la BNPV ont été consultées pour certains effets indésirables. Les cas pour lesquels une autre cause (médicamenteuse ou non médicamenteuse) était plus évidente en fonction de la nature de l'effet indésirable observé ou du narratif ont été exclus de l'analyse.

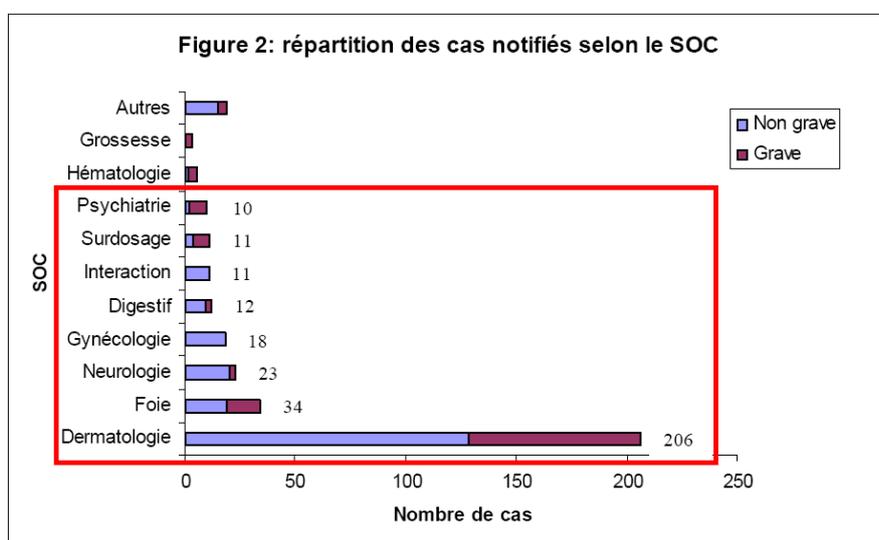
Les ventes et les prescriptions ont été évaluées à partir des données fournies par le laboratoire pour les années 2002 à 2011: données GERS pour les ventes et données EPPM de l'hiver 2011 pour la durée moyenne de prescription (34,71 jours) et la posologie quotidienne moyenne (2,86 comprimés). Le nombre de traitements vendus pendant cette période a été calculé à partir de ces données.

#### 3. Résultats

Au total, 352 des 419 cas notifiés sur cette période ont été retenus, dont 125 cas graves (36%). Il s'agit de patients relativement jeunes (âge moyen 40,5 ans). L'indication et la posologie sont respectées pour la majorité des cas pour lesquels cette information est connue. L'incidence des cas notifiés est très faible et assez constante sur la période étudiée, de l'ordre de 14 à 40 cas par million de traitement pour l'ensemble des cas, et de 3 à 14 cas par million pour les cas graves, alors que les ventes ont doublé entre 2002 et 2009.



Les effets indésirables notifiés sont surtout des affections dermatologiques et des réactions d'hypersensibilité (58,5%), puis des atteintes hépatiques (9,7%), neurologiques (6,5%), gynécologiques (5,1%), digestives (3,4%), psychiatriques (2,8%), des interactions médicamenteuses (3,1%) et des surdosages (3,1%).



#### Effets indésirables dermatologiques et réactions d'hypersensibilité (n=206)

Il s'agit essentiellement de cas d'éruptions cutanées (69,9%), puis de toxidermie sévère (12,1%), de réactions d'hypersensibilité (8,7%), de vascularite (3,4%) ou d'autres types de réactions cutanées (5,8%).

Les toxidermies bulleuses ou sévères, non listées dans le RCP, incluent des possibles DRESS syndromes (n=5), des toxidermies bulleuses à type d'érythème polymorphe (n=10), de syndrome de Stevens-Johnson (n=5), ou de syndrome de Lyell (n=1), un érythème pigmenté fixe, et une érythrodermie

Les 5 cas de DRESS syndrome sont survenus après 8 à 21 jours de traitement. Dans 2 cas, aucun traitement associé co-suspect n'a été retrouvé. Dans les 3 autres cas, le traitement associé co-suspect était un AINS ou du tétrazépam. Une guérison ou une amélioration à l'arrêt du traitement est mentionnée dans tous les cas.

Les 10 cas d'érythème polymorphe sont survenus après 2 à 56 jours de traitement. Dans 5 cas, aucun traitement n'était associé ou n'était connu comme pouvant entraîner une toxidermie bulleuse. Dans les 5 autres cas, le traitement co-suspect était un AINS (n=2) ou un anti-infectieux (n=3). Tous ces cas ont évolué vers la guérison sans séquelle ou une amélioration à l'arrêt du traitement.

Les 5 cas de syndrome de Stevens-Johnson sont survenus après 7 à 16 jours de traitement. Dans 3 cas, aucun traitement co-suspect connu pour entraîner une toxidermie bulleuse n'a été retrouvé. Dans les 2 autres cas, le traitement associé co-suspect était un anti-infectieux ou un antihypertenseur. Tous ces cas ont évolué vers la guérison sans séquelle ou l'amélioration à l'arrêt du traitement.

Dans le seul cas de syndrome de Lyell, la chronologie de l'étifoxine est imprécise et une exposition récente à un AINS a été retrouvée.

Les vascularites ou pseudo maladies sériques (n=7), également non listées, sont survenues avec un délai médian évocateur de 10 jours après le début du traitement. Trois cas ont été jugés graves. Dans 4 cas, aucun traitement

n'était associé, ou aucun traitement associé connu pour entraîner une vascularite, n'était retrouvé. La biopsie cutanée était compatible avec une vascularite dans 2 cas. Les tests cutanés étaient négatifs dans 1 cas. Tous ces cas ont évolué vers la guérison sans séquelle ou une amélioration à l'arrêt du traitement.

Parmi les 18 cas de réactions aiguës d'hypersensibilité, deux cas de choc anaphylactique ont été rapportés, dont un pour lequel l'étifoxine est le seul suspect.

#### Effets indésirables hépatiques (n=34)

Sur la base des 29 cas rapportés d'atteinte hépatique aiguë, le potentiel hépatotoxique de l'étifoxine apparaît probable sur les arguments suivants :

- homogénéité du type d'atteinte hépatique (cytolytique dans 79% des cas évaluables),
- délai de survenue suggestif ( $\leq 2$  mois dans 93% des cas évaluables),
- biopsie hépatique évocatrice d'une cause médicamenteuse dans 2 cas,
- notion d'un cas avec réintroduction positive,
- étifoxine seul suspect ou non associée à un médicament hépatotoxique dans 19 cas (64%),
- imputabilité de l'étifoxine au moins plausible dans 66% des cas.

#### Effets indésirables neurologiques (n=23) et psychiatriques (n=10)

Les 23 cas de manifestations neurologiques sont représentés par des céphalées (n=5), des troubles visuels (n=2), des troubles du sommeil à type d'insomnie (n=2), de somnolence (n=4), de cauchemars (n=1) ou de somnambulisme (n=1), des vertiges (n=3), des troubles de l'élocution (n=1), des tremblements (n=1), un syndrome extrapyramidal (1 cas grave), l'aggravation d'un syndrome des jambes sans repos (n=1) et l'aggravation d'une myasthénie qui représente une contre-indication à l'utilisation de l'étifoxine (2 cas graves)..

Les 10 cas de manifestations psychiatriques (12 effets indésirables, 8 cas graves) correspondent à la majoration d'une anxiété (n=1), une confusion mentale (1 grave), des troubles du comportement à type d'agressivité ou d'agitation/excitation (4 dont 3 graves), des hallucinations (n=1), des troubles dépressifs (n=1), des idées suicidaires (1 grave), des tentatives de suicide (2 graves) et un suicide. Parmi les 4 cas de comportements suicidaires, un seul mentionnait la survenue d'idées suicidaires après l'introduction récente d'étifoxine, les 3 autres étant associés à l'introduction concomitante d'un antidépresseur.

#### Effets indésirables gynécologiques (n=18)

Dans 16 cas, il s'agit de métrorragies, survenues dans un délai de 1 mois après le début du traitement dans 9 cas (délai inconnu dans 7 cas), chez des patientes sous contraceptif oral au long cours dans 13 cas. Une disparition des métrorragies est soulignée à l'arrêt du traitement dans 10 cas (évolution inconnue dans 6 cas). La notion d'une récurrence des métrorragies après la reprise du traitement est mentionnée dans 5 cas.

Les deux autres cas correspondent à une aménorrhée et une oligoménorrhée.

En l'absence de cas de saignements au niveau d'autres sites ou de cas bien validés de troubles hématologiques ou de l'hémostase, un éventuel mécanisme conduisant à une diminution de l'efficacité de la contraception orale par l'étifoxine pourrait être suggéré.

#### Effets indésirables digestifs (n=12)

Parmi ces cas, 4 correspondent à des tableaux de diarrhées apparus dans les 2 mois suivant le début du traitement (n=3) ou plusieurs mois après (n=1), avec mise en évidence à la coloscopie, associée à une biopsie, d'une colite lymphocytaire (n=3) ou des lésions inflammatoires subaiguës du côlon (n=1). Un cas est marqué par la récurrence de la colite après la reprise de l'étifoxine. Dans 2 cas, l'étifoxine est le seul médicament suspect.

#### Autres effets indésirables d'intérêt

Parmi les autres cas d'intérêt, 4 cas graves rapportent une thrombopénie sévère (plaquettes  $< 10$  G/l) chez des patientes âgées de 72 à 89 ans. Le délai de survenue n'est précisé que dans un cas (3 jours). L'étifoxine est le seul médicament suspect dans un cas. Une régression à l'arrêt des traitements est notée dans 3 cas, mais a été associée à une corticothérapie ou des immunoglobulines dans 2 cas. Elle est inconnue dans un cas avec évolution initiale évoquant plutôt un purpura thrombopénique idiopathique.

#### Surdosage (n=11)

Ces cas concernent 11 patients d'âge moyen de 21,8 ans (14 à 37 ans). Les doses supposées ingérées d'étifoxine, connues dans 7 cas, sont de 500 à 2000 mg (médiane : 1000 mg). Dans 5 cas, il s'agit d'une poly-intoxication. Des signes cliniques sont présents dans 10 cas (11 symptômes) avec notamment une somnolence dans 5 cas (dont 3 avec prise associée de sédatifs).

#### Interactions médicamenteuses (n=11)

Une interaction médicamenteuse est suspectée dans 11 cas avec :

- une anomalie du taux de prothrombine chez 5 patients sous AVK, avec diminution de l'INR dans 4 cas (non précisée dans 1 cas), pouvant traduire une inefficacité de l'AVK. Dans 3 cas, l'INR s'est normalisé à l'arrêt de l'étifoxine (évolution inconnue dans 2 cas) ;
- un échec de la contraception orale avec survenue d'une grossesse dans 4 cas ;
- une augmentation de la TSH chez une patiente jusque là bien équilibrée par lévothyroxine, constatée 3 mois après le début du traitement par étifoxine et se normalisant après son arrêt ;
- des signes de sevrage en méthadone constatés 12h après la prise d'étifoxine.

Ces données pourraient suggérer une perte d'efficacité de certains médicaments associés à l'étifoxine sans qu'un mécanisme puisse être proposé. Une induction enzymatique semble néanmoins peu probable si l'on s'en réfère à l'observation de sevrage en méthadone, en raison d'un délai de survenue très court.

#### **4. Conclusions et propositions du rapporteur**

Selon le CRPV rapporteur, les données analysées :

- Confirment le risque d'affections dermatologiques et celui de réactions aiguës d'hypersensibilité,
- Font apparaître des effets indésirables non mentionnés dans le RCP, qui devront être particulièrement pris en compte dans le cadre de la réévaluation du rapport bénéfice/risque en raison de leur gravité potentielle, et ce malgré une incidence très faible, et qui d'ores et déjà nécessitent une mention dans le RCP. Il s'agit :
  - de certaines toxidermies sévères telles que DRESS (5 cas dont 2 où l'étifoxine est le seul suspect), érythème polymorphe (10 cas dont 5 où l'étifoxine est raisonnablement le seul suspect) et syndrome de Stevens Johnson (5 cas dont 3 où l'étifoxine est raisonnablement le seul suspect) ;
  - de rares cas de vascularite ou de pseudo-maladie sérique (7 cas dont 4 où l'étifoxine est raisonnablement le seul suspect) ;
  - de la possibilité de réactions anaphylactiques sévères ou de choc anaphylactique ;
  - d'atteintes hépatiques aiguës cytolytiques, parfois graves (25 cas avec des arguments pour retenir la responsabilité de l'étifoxine), et notamment 1 cas rapporté en 1996 et ayant nécessité une transplantation hépatique, et 1 cas avec notion de réadministration positive ;
  - de cas de métrorragies fonctionnelles chez des femmes généralement sous pilule (16 cas dont 5 avec notion de réadministration positive) ;
  - de très rares cas de colite lymphocytaire (4 cas dont 1 avec notion de réintroduction positive)
- Identifient des signaux potentiels qui justifient une surveillance : diminution de l'activité des AVK ou de la contraception orale ;
- Ne font pas apparaître de risque notable d'effet indésirable neurologique ou psychiatrique
- Justifient de modifier le libellé de la rubrique 4.9 « Surdosage » en mentionnant le risque de somnolence et en supprimant la nécessité d'un lavage gastrique en cas de prise massive.

#### **Proposition de modification du RCP**

| <b>Classe d'appareil ou organe</b>                   | <b>Rares</b>  | <b>Très rares</b>  | <b>Proposition CRPV rapporteur</b>  |
|--|---|--|---|
| <b>Affections du système nerveux</b>                 | <i>Somnolence légère en début de traitement, disparaissant spontanément au cours de la poursuite de celui-ci.</i> |  |   |
| <b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b> | <i>Eruptions cutanées : éruption maculo-papuleuse, érythème multiforme, prurit, œdème de la face.</i>             | <i>Manifestations allergiques : urticaire, œdème de Quincke.</i> | Ajouter ces effets avec une fréquence indéterminée : <ul style="list-style-type: none"><li>- choc anaphylactique</li><li>- DRESS syndrome</li><li>- syndrome de Stevens Johnson</li><li>- vascularite ou réaction de type maladie sérique</li><li>- modifier érythème multiforme pour érythème polymorphe</li></ul> |

|  |   |  |   |
|--|---|--|---|
| <b>Troubles hépatiques</b>                               | <i>Atteintes hépatiques souvent en association: cytolyse hépatique, hépatite.</i> |  | Ajouter cet effet avec une fréquence indéterminée<br>Supprimer « souvent en association »                             |
| <b>Investigations</b>                                    | <i>Augmentation des enzymes hépatiques (γ-GT, ASAT, ALAT).</i>                    |  | A supprimer   |
| <b>Affections des organes de reproduction et du sein</b> |   |  | Ajouter avec une fréquence indéterminée :<br>- hémorragies intermenstruelles chez les femmes sous contraception orale |
| <b>Affections gastro-intestinales</b>                    |   |  | Colite lymphocytaire  |

## 5. Conclusion de la CNPV

La CNPV attire l'attention sur des effets indésirables hépatiques et cutanés nouveaux, rares ou très rares mais potentiellement graves, qui justifient dans le cadre d'un rapport bénéfice-risque que le bénéfice de l'étifoxine soit clairement démontré.

Dans l'attente de l'avis du GTNPA sur le bénéfice de l'étifoxine dans le traitement de l'anxiété, en alternative aux benzodiazépines, et de l'avis final de la commission d'AMM sur le rapport bénéfice-risque de l'étifoxine, la CNPV se prononce à l'unanimité en faveur d'une mise à jour du RCP de STRESAM® telle que proposée par le CRPV rapporteur.

Dans le cas d'un avis favorable sur le rapport bénéfice-risque de l'étifoxine, la CNPV souhaite par ailleurs que les signaux d'interaction médicamenteuse (AVK ; contraceptifs oraux) soient investigués par le laboratoire.

### **NOTE Post-CNPV :**

Ce dossier a été examiné par la commission d'AMM du 13 septembre 2012 qui a conclu que le rapport bénéfice/risque du Stresam® reste favorable.

La commission est favorable au maintien de l'indication du Stresam® dans « les manifestations psychosomatiques de l'anxiété » et soutient la demande de mise à jour du RCP, d'études complémentaires et d'investigations des interactions médicamenteuses.

#### **IV – PRESENTATION DE LA NOUVELLE REGLEMENTATION RELATIVE AUX RECOMMANDATIONS TEMPORAIRES D'UTILISATION**

La loi du 29 décembre 2011 introduit la possibilité d'encadrer des utilisations hors-AMM par des Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU). Elle s'inscrit dans la continuité du décret n°2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage encadrant l'utilisation hors-AMM des médicaments de la liste hors-GHS<sup>[1]</sup> (protocoles thérapeutiques) et de l'article L.162-17-2-1 du code de la sécurité sociale (PLFSS<sup>[2]</sup>) relatif à la prise en charge dérogatoire des prescriptions hors champ remboursable dans le cadre des ALD<sup>[3]</sup> et des maladies rares (articles 56). Elle en élargit les contours en s'appliquant à l'ensemble des médicaments prescrits en ville comme à l'hôpital et en renforce le volet sécuritaire en y ajoutant l'obligation d'un suivi des patients assuré par le(s) laboratoire(s) concerné(s).

Une RTU est élaborée par l'ANSM lorsque deux conditions co-existent :

- il existe un besoin thérapeutique non couvert, c'est-à-dire qu'il n'existe pas d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une AMM ou d'une ATU de cohorte dans l'indication concernée ;

et

- le rapport bénéfice/risque du médicament est présumé favorable, notamment à partir de données scientifiques publiées d'efficacité et de tolérance.

L'évaluation du niveau de preuve de l'efficacité et de l'ampleur du bénéfice clinique attendu est réalisée en se fondant sur les principes de l'évaluation scientifique en médecine, en tenant compte des caractéristiques méthodologiques des études et de l'ensemble des résultats disponibles en rapport avec l'efficacité du médicament dans la situation considérée. L'exigence peut néanmoins être adaptée en fonction de situations particulières, telles que les maladies rares. Lorsqu'il s'agit de données issues d'études publiées, celles-ci doivent avoir été présentées préférentiellement dans des revues à comité de lecture.

Lorsqu'un besoin thérapeutique est identifié mais qu'il existe une insuffisance de données pour évaluer le rapport bénéfice/risque, le cadre réglementaire privilégié pour la prescription est l'essai clinique.

La RTU comporte en annexe un protocole de recueil du suivi des patients portant sur des données d'efficacité, de tolérance et d'utilisation réelle du produit.

Une RTU est temporaire ; elle est valable 3 ans.

[1] GHS : groupe homogène de séjour

[2] PLFSS : projet de loi du financement de la sécurité sociale

[3] ALD : affection de longue durée