

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la suspension des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques et motifs de la suspension des autorisations de mise sur le marché (voir annexe I)

Le groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée - médicaments à usage humain (CMD(h)), après examen de la recommandation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC), datée du 11 avril 2013, concernant les médicaments contenant du tétrazépam, approuve ladite recommandation telle que formulée ci-après.

Résumé général de l'évaluation scientifique des médicaments contenant du tétrazépam par le PRAC

Le tétrazépam est une benzodiazépine indiquée pour les contractures douloureuses en rhumatologie ou la spasticité. Les benzodiazépines (BZP) facilitent l'activité inhibitrice de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), conférant ainsi des propriétés sédatives, hypnotiques, anticonvulsives et myorelaxantes.

Les médicaments contenant du tétrazépam sont autorisés en Allemagne, Autriche, Belgique, Bulgarie, Espagne, France, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Pologne, République tchèque, Roumanie et Slovaquie (voir annexe I, pour la liste des médicaments contenant du tétrazépam autorisés dans l'UE).

Le 20 décembre 2012, la France a informé l'Agence européenne des médicaments, conformément à l'article 107i de la directive 2001/83/CE, de son intention de retirer les autorisations de mise sur le marché pour les médicaments contenant du tétrazépam, à la suite de l'évaluation de données collectées dans le cadre d'activités de pharmacovigilance.

Après le signalement de nouvelles réactions cutanées graves lors de l'utilisation de tétrazépam, l'autorité nationale compétente de la France a réexaminé, en novembre 2012, le risque cutané associé au tétrazépam, sur la base des résultats d'une enquête nationale de pharmacovigilance. Cet examen de pharmacovigilance concernait les effets indésirables (EI) de nature cutanée du médicament, enregistrés dans la base de données nationale de pharmacovigilance de la France depuis l'octroi des premières autorisations de mise sur le marché pour le tétrazépam dans cet État membre, en 1967. Cette évaluation a mis en lumière un risque cutané accru pour le tétrazépam, en plus des EI pharmacologiques attendus avec les benzodiazépines: la moitié des EI rapportés avec le tétrazépam étaient de nature cutanée et parmi les 648 cas graves signalés, 305 cas figuraient dans la classe de systèmes d'organes «Affections de la peau et du tissu sous-cutané» (SOC) de la base de données MedDRA: 33 cas de syndrome de Stevens - Johnson (SSJ), 33 cas de nécrolyse épidermique toxique (NET), 59 érythèmes polymorphes (EP) et 15 cas de réaction au médicament (ou éruption médicamenteuse) avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) ont été détectés, avec une issue fatale dans 11 cas.

Le PRAC a examiné les données disponibles, notamment les résultats de l'enquête française de pharmacologie, des données fournies par d'autres États membres, celles soumises par les parties prenantes et les données présentées par les titulaires des AMM, ainsi que des données publiées.

Sécurité

Pendant l'enquête nationale de pharmacologie menée par la France, il a été réalisé une analyse des cas cutanés rapportés dans la base de données nationale de pharmacovigilance entre la date d'autorisation initiale de mise sur le marché et le 30 juin 2012.

À la date du 30 juin 2012, 2382 cas concernant le tétrazépam étaient enregistrés dans base de données nationale de la France. Parmi ceux-ci, 1617 portaient un code OMS de «suspicion» ou d'«interaction». Après exclusion d'une double entrée, 1616 cas ont été pris en compte pour l'analyse. Parmi ces 1616 cas, 805 (49,80 %) EI figuraient dans la catégorie de SOC «Affections de la peau et du tissu sous-cutané», dont 305 (37,9 %) étaient des cas graves, y compris des cas engageant le pronostic vital et des cas fatals. Il s'agissait de 33 cas of SSJ (dont 1 cas fatal), 33 cas de syndrome de Lyell (NET) (dont 9 cas fatals), 59 cas d'EP (dont 1 cas fatal), 15 cas de syndrome DRESS, 3 cas possibles de syndrome DRESS et 5 cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée. Le tétrazépam était le seul médicament suspecté ou présentait une probabilité de causalité supérieure à celle des traitements concomitants dans 18 des 81 cas de SSJ, NET ou syndrome DRESS.

Des cas d'anaphylaxie ont également été rapportés. De plus, 10 cas d'angioedème évoquant un mécanisme d'hypersensibilité immédiate et 67 cas d'éruption médicamenteuse, en plus des cas précédents, avec ou sans atteinte d'au moins un organe, ont été décrits.

Un grand nombre des événements indésirables cutanés étaient maculopapulaires, mais parfois ils étaient aussi vésiculaires, pustulaires, purpuriques ou bulleux. Cela indique que des réactions cutanées graves avec le tétrazépam sont probablement liées à un mécanisme d'hypersensibilité retardée de type IV, comme le montrent des patch-tests positifs dans 79 des 115 cas pour lesquels des tests allergologiques ont été réalisés.

Comme indiqué par le titulaire de l'AMM du médicament original, dans ses réponses par écrit à la liste de questions du PRAC, selon la base de données de pharmacovigilance du titulaire de l'AMM, entre le lancement du produit en 1969 et le 31 mai 2012 (fin de la période prise en compte), 513 cas cutanés ou allergiques distincts, correspondant à 748 réactions, ont été rapportés pour le tétrazépam. Trente-huit (38) cas n'étaient pas des cas médicalement confirmés et 475 cas étaient médicalement confirmés; parmi ceux-ci, 180 cas ont été signalés directement à la société, 245 cas ont été rapportés par les autorités sanitaires et 50 cas ont été identifiés dans la littérature scientifique du monde entier. Globalement, les réactions cutanées les plus fréquemment rapportées sont, par ordre décroissant, différents types d'éruptions sans aucune spécificité (162 cas), le prurit (94 cas), l'érythème polymorphe (48 cas), l'urticaire (47 cas), la nécrose épidermique toxique (35 cas), l'angioedème (34 cas), le syndrome de Stevens-Johnson (31 cas), l'érythème (28 cas), l'éruption cutanée toxique (19 cas), l'exfoliation cutanée (16 cas), la dermatite bulleuse, des symptômes non spécifiés (SNS) (16 cas) et le syndrome DRESS (7 cas).

La réponse du titulaire de l'AMM à la liste de questions du PRAC contenait une analyse spécifique concernant les effets indésirables cutanés graves les plus importants par rapport à leur nature et à leur gravité, signalés par le titulaire de l'AMM. Globalement, plus de 40 % des cas rapportés signalés concernent la SOC des affections cutanées; des effets indésirables cutanés graves (EICG) aux médicaments, telles que le SSJ, la NET, le syndrome DRESS et l'EP, ont été diagnostiquées lors du traitement par le tétrazépam et 11 cas fatals ont été signalés; dans 8 cas, ils ont été rapportés comme résultant de réactions cutanées et dans 3 cas comme étant dus à une réaction associée. Des tests allergologiques ont été réalisés dans plusieurs cas. Globalement, il a été estimé que 70 % à 80 % des tests allergologiques effectués étaient positifs. Dans la majorité des cas, la relation causale du tétrazépam a été mentionnée comme possible (86 % des cas) et dans quelques cas comme probable (11 % des cas).

Le PRAC a reconnu que la majorité des cas rapportés concernaient l'utilisation de plusieurs médicaments. Cependant, l'imputabilité du tétrazépam est forte dans un grand nombre de cas. Cela est confirmé par les résultats des tests allergologiques, qui, dans plusieurs cas, n'étaient positifs que pour le tétrazépam. De plus, des cas de reprise du médicament avec de nouveaux épisodes d'affections cutanées ont été rapportés.

Concernant les cas de SSJ/NET décrits par le titulaire de l'AMM, 65 cas de SSJ/NET graves médicalement confirmés ont été signalés. Il s'agissait de 31 cas de SSJ et de 35 cas de NET, y compris un cas des deux réactions à la fois. Dans 10 cas, le diagnostic a été confirmé par une biopsie cutanée. Le délai d'apparition variait entre 1 et 3 semaines chez 14 patients, tandis que 9 cas ont été rapportés avec un délai d'apparition plus court (moins de 7 jours), notamment 6 cas avec un délai d'apparition très rapide, entre 1 et 3 jours. Dans presque tous les cas pour lesquels des informations étaient disponibles concernant la durée du traitement par le tétrazépam, il a été observé une durée allant jusqu'à un mois de traitement; dans 9 cas, la durée était très courte (inférieure à 4 jours).

Des effets indésirables cutanés graves avec le tétrazépam sont également décrits dans la littérature publiée ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11}. Des événements indésirables cutanés étaient également mentionnés dans les

¹ Sanchez I et al. Stevens-Johnson syndrome from tetrazepam. *Allergol Immunopathol* 1998;26:55-57
(Le syndrome de Stevens-Johnson induit par le tétrazépam.)

² Camarasa JG et al. Tetrazepam allergy detected by patch test. *Contact Dermatitis* 1990;22:246
(L'allergie au tétrazépam détectée par un patch-test.)

³ Quinones D et al. Photodermatitis from tetrazepam. *Contact Dermatitis* 1998;39(2):84
(La photodermatite due au tétrazépam.)

⁴ Bachmeyer C. Probable drug rash with eosinophilia et systemic symptoms syndrome related to tetrazepam. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22(7):887-8
(Un syndrome de réaction au médicament avec éosinophilie et symptômes systémiques probablement lié au tétrazépam.)

⁵ Cabreizo Ballesteros et al. Erythema multiforme to tetrazepam. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17(3):205-6
(L'érythème polymorphe dû au tétrazépam.)

⁶ Delesalle F et al. Toxic epidermal necrolysis caused by tetrazepam. *International Journal of Dermatology* 2006;45(4):480
(La nécrolyse épidermique toxique due au tétrazépam.)

réponses d'autres titulaires d'autorisations de mise sur le marché et dans les données soumises par les parties prenantes.

Le titulaire de l'AMM a exposé ses points de vue concernant le mécanisme possible des réactions cutanées induites par le tétrazépam: une différence structurelle entre le tétrazépam et d'autres benzodiazépines (à savoir le radical cyclohexényle substitué du tétrazépam) peut être associée aux différentes réactions d'hypersensibilité cutanée observées pour le tétrazépam. La possibilité d'attaque nucléophile proposée dans la littérature (par *Barbaud et al, 2009*) concorde avec le mécanisme proposé par l'analyse par adsorption sur gel de silice et peut expliquer l'absence rapportée de réactivité croisée entre le tétrazépam et d'autres benzodiazépines chez les patients développant des réactions cutanées d'hypersensibilité. L'affinité du tétrazépam pour la peau pourrait expliquer la localisation de la réaction d'hypersensibilité.

Le PRAC a examiné des mesures de minimisation des risques, notamment la réduction de la durée du traitement à 6 jours et une indication restreinte, afin d'atténuer le risque d'effets indésirables cutanés graves. D'autres mesures de minimisation des risques, telles que des modifications supplémentaires des informations sur le produit (contre-indications, mises en garde), des matériels de communication (carte de mise en garde destinée au patient, lettre de communication directe aux professionnels de santé) et une réduction de la taille des conditionnements, ont également été envisagées au cours des discussions.

Compte tenu des indications du tétrazépam, l'efficacité d'une réduction de la durée du traitement a été mise en doute par le PRAC, au vu de la possibilité d'une utilisation répétée. De plus, le PRAC a estimé que les données cliniques présentées à l'appui du bénéfice d'un traitement d'une durée de six jours n'étaient pas suffisamment robustes.

Étant donné l'imprévisibilité de ce type d'effets indésirables, une indication restreinte ne constituerait pas une mesure efficace de minimisation des risques.

L'option d'une carte de mise en garde destinée au patient a également été discutée, mais elle n'a pas été jugée efficace pour éviter ces types d'EICG.

Après examen de toutes les mesures de minimisation des risques proposées, le PRAC a conclu qu'au vu du risque et de l'imprévisibilité des effets indésirables cutanés graves avec le tétrazépam, les mesures proposées étaient insuffisantes pour réduire le risque à un niveau cliniquement acceptable.

Au vu des éléments ci-dessus, le PRAC a estimé que le tétrazépam, par comparaison avec les médicaments de la même classe pharmacologique, est associé à un risque accru d'effets indésirables cutanés graves, notamment de syndrome de Stevens-Johnson, de nécrolyse épidermique toxique, d'érythème polymorphe et de syndrome DRESS, qui peuvent engager le pronostic vital et être fatals.

Effacité

Le tétrazépam est une benzodiazépine indiquée pour les contractures douloureuses en rhumatologie et pour les syndromes spastiques, dans l'ensemble des États membres. Dans certains États membres, les deux indications sont autorisées.

Des résultats d'études cliniques portant sur l'utilisation du tétrazépam dans les deux indications ont été publiés depuis l'octroi des autorisations de mise sur le marché du tétrazépam. Globalement, l'efficacité du tétrazépam dans l'indication des contractures douloureuses est étayée essentiellement par deux essais cliniques de petite taille, menés en double aveugle et contrôlés contre placebo (*Arbus 1987 et Salzmann 1993*), incluant 70 patients au total (respectivement 50 et 20 patients). Dans ces études, il n'a été démontré qu'une efficacité limitée.

Le PRAC a également noté que les lignes directrices actuelles ne mentionnent pas l'utilisation du tétrazépam dans l'indication de spasticité.

⁷ *Del Pozo MD et al. Tetracepam Allergy. Allergy 1999; 54(11): 1226-27*
(L'allergie au tétrazépam.)

⁸ *Sanchez-Morillas L et al. Systemic dermatitis due to tetracepam. J Invest Allergol Clin Immunol 2008; 18(5): 404-406*
(La dermatite systémique due au tétrazépam.)

⁹ *Blanco R et al. Delayed hypersensitivity to tetracepam. Allergy 1997; 52(11): 1145-6*
(L'hypersensibilité retardée au tétrazépam.)

¹⁰ *LagnouiR et al. Fatal toxic epidemal necrolysis associated with tetracepam. Therapie 2001; 56(2): 187-96*
(La nécrolyse épidermique toxique associée au tétrazépam.)

¹¹ *Thomas E et al. Acute generalised exanthematous pustulosis due to tetracepam. J Invest Allergol Clin Immunol 2008; 18(2): 119-122*

(La pustulose exanthématique aiguë généralisée due au tétrazépam.)

L'efficacité du tétrazépam a également été comparée à celle d'autres médicaments actifs dans des études menées en double aveugle et contrôlées: ces études n'ont pas montré une différence statistiquement significative entre les groupes dans les deux indications.

Le PRAC a considéré que les données d'efficacité disponibles, y compris les données devenues disponibles depuis l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché initiale, n'ont montré qu'une efficacité clinique très limitée pour le tétrazépam dans ses indications autorisées.

Conclusion générale

Sur la base des éléments ci-dessus, le PRAC a estimé que le tétrazépam est associé à des inquiétudes en matière de sécurité, suscitées par des réactions cutanées graves, potentiellement fatales, et présente une efficacité clinique limitée.

Le PRAC a jugé que les mesures de minimisation des risques discutées pendant l'évaluation, notamment la réduction de la durée du traitement et une indication restreinte, étaient insuffisantes pour diminuer le risque.

Par conséquent, le PRAC a estimé que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du tétrazépam n'est pas favorable.

Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant que

- le PRAC a examiné la procédure formée au titre de l'article 107i de la directive 2001/83/CE, pour les médicaments contenant du tétrazépam;
- le PRAC a pris en compte de la totalité des données disponibles pour les médicaments contenant du tétrazépam concernant le risque d'effets indésirables cutanés. Cela concernait des données provenant des États membres et issues de la littérature publiée, devenues disponibles depuis l'octroi des autorisations de mise sur le marché initiales, ainsi que les données des réponses des titulaires des AMM et celles soumises par les parties prenantes;
- le PRAC a noté que des effets indésirables cutanés graves ont été rapportés avec le tétrazépam, y compris des cas fatals;
- le PRAC a estimé, après avoir passé en revue les données disponibles, que le tétrazépam, par comparaison avec d'autres médicaments de la même classe pharmacologique, est associé à un risque accru d'effets indésirables cutanés graves, notamment de syndrome de Stevens-Johnson, de nécrolyse épidermique toxique, d'érythème polymorphe et de réaction au médicament avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), qui peuvent engager le pronostic vital et être fatals;
- le PRAC a considéré que les données d'efficacité disponibles, y compris les données devenues disponibles depuis l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché initiale, ne montraient qu'une efficacité clinique très limitée du tétrazépam dans ses indications autorisées;
- le PRAC a jugé que les mesures de minimisation des risques discutées pendant l'évaluation, notamment la réduction de la durée du traitement et une indication restreinte, étaient insuffisantes pour diminuer le risque de réactions cutanées graves,

le PRAC a conclu, au vu des inquiétudes en matière de sécurité, liées à des réactions cutanées graves, potentiellement fatales, et de l'efficacité limitée du tétrazépam, que, conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE, le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du tétrazépam n'est plus jugé favorable.

En conséquence, conformément aux dispositions de l'article 107i de la directive 2001/83/CE, le PRAC recommande la suspension des autorisations de mise sur le marché pour tous les médicaments mentionnés dans l'annexe I.

Les conditions pour la levée de la suspension des autorisations de mise sur le marché sont exposées dans l'annexe III.

Position du CMD(h)

Le CMD(h), après examen de la recommandation du PRAC datée du 11 avril 2013, formulée conformément à l'article 107k, paragraphes 1 et 2, de la directive 2001/83/CE, et de l'explication orale à laquelle a participé un titulaire d'autorisation de mise sur le marché, le 22 avril 2013, a pris parti pour la suspension des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant du tétrazépam.

Les conditions de la levée de la suspension des autorisations de mise sur le marché sont exposées dans l'annexe III.