

21 juillet 2008

### Arcoxia® (étoricoxib) : autorisation de mise sur le marché en France

Jean Marimbert - Directeur général  
Philippe Lechat - Directeur de  
l'évaluation des médicaments et des  
produits biologiques

Arcoxia® (étoricoxib) est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) appartenant à la classe des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase de type 2, aussi appelés coxibs. Il fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché dans près de 70 pays, dont la plupart des pays européens.

Les différentes procédures européennes, conduites entre 2002 et 2008, ont conclu à un rapport bénéfice/risque positif d'Arcoxia® dans l'arthrose aux doses de 30 mg et 60 mg par jour, dans la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante à la dose de 90 mg par jour et dans la crise de goutte à la dose de 120 mg par jour.

A l'issue de la dernière de ces procédures d'évaluation européenne déclenchées à la demande de l'Afssaps, spécifiquement sur le dosage de 90 mg, des autorisations de mise sur le marché vont être délivrées pour la France. Elles seront accompagnées d'un plan de gestion risque comportant à la fois des mesures décidées à l'échelon européen et des mesures additionnelles déclenchées à l'échelon national.

### Une nouvelle classe d'AINS

Tous les AINS comportent un mode d'action similaire. Ils bloquent la formation de substances naturelles (prostaglandines) impliquées notamment dans l'inflammation, la douleur ou la fièvre en inhibant une enzyme (la cyclo-oxygénase) responsable de leurs productions.

La cyclo-oxygénase (COX) existe chez l'Homme sous 2 formes, impliquées dans des processus différents. La COX1 intervient notamment dans le processus physiologique de protection gastrique et la COX2 dans le processus inflammatoire. Les AINS conventionnels inhibent à la fois la COX1 et la COX2 alors que les coxibs, aux doses thérapeutiques, inhibent essentiellement la COX2.

Le bénéfice attendu de cette nouvelle classe est une meilleure protection gastrique.

Dans le cadre de procédures européennes, deux coxibs par voie orale ont obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché en France, respectivement en 1999 et 2000 pour Vioxx® (rofécoxib) du laboratoire MSD et Celebrex® (célécoxib) du laboratoire Pfizer.

Aujourd'hui, seul Celebrex® (célécoxib), est autorisé en France dans le soulagement des symptômes dans le traitement de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante aux doses de 100 et 200 mg par jour.

Vioxx® (rofécoxib) a été retiré du marché en septembre 2004 par le laboratoire MSD à cause de la mise en évidence d'un risque accru d'événements indésirables cardiovasculaires (notamment infarctus du myocarde) lors de son utilisation par rapport au placebo. Les autres produits de la classe, Bextra® (valdecoxib) et Prexige® (lumiracoxib), qui n'ont pas été autorisés en France ont vu leur autorisation suspendue à l'échelon européen, le premier pour des effets cutanés graves et une insuffisance de données sur le risque cardiovasculaire à long terme (avril 2005), et le second en raison du risque hépatique (novembre 2007).

### Un nouveau coxib

En avril 2002, le laboratoire MSD dépose une demande d'AMM pour Arcoxia® dans le cadre d'une procédure européenne. A la suite d'objections majeures formulées par l'Afssaps sur le profil cardio-vasculaire du médicament, le laboratoire retire sa demande auprès de la France.

Toutefois, la majorité des pays européens concernés accordent une AMM à Arcoxia®, dans le traitement symptomatique de l'arthrose (60 mg/jour), de la polyarthrite rhumatoïde (90mg/jour) et de la crise de goutte (120mg/jour).

## **Un premier arbitrage européen à la demande de la France en 2002**

S'agissant d'une nouvelle classe d'AINS par voie orale, Vioxx<sup>®</sup> et Celebrex<sup>®</sup> font l'objet, dès leur commercialisation, d'un suivi national de pharmacovigilance par l'Afssaps. Les résultats de ce suivi montrent au cours du temps des incertitudes sur les risques digestifs, cardiovasculaires et cutanés.

Parallèlement, des publications font penser que la réduction du risque digestif serait moins importante que ce que laissaient supposer les études ayant conduit à l'AMM.

En juillet 2002, l'Afssaps demande alors un arbitrage européen pour l'ensemble de la classe des coxibs afin que soit réexaminé le profil de risque cardio-vasculaire, gastrique et cutané sur la base des éléments sus mentionnés.

Les résultats de cette évaluation européenne sont rendus publics en novembre 2003 et ne remettent pas en cause le rapport bénéfice/risque positif des coxibs dans les indications revendiquées. Toutefois, des modifications de l'information médicale sont introduites. Les résultats montrent que, contrairement à l'idée avancée, l'avantage des coxibs au plan des effets indésirables gastro-intestinaux est moins important que prévu et inégal selon les produits. Par ailleurs, il est observé avec certains coxibs, comme le célécoxib, des effets indésirables cutanés plus élevés. Enfin, un risque d'événements cardio-vasculaires accru pour les coxibs par rapport à celui des AINS conventionnels ne peut être exclu.

A ce stade, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des différents médicaments est modifié pour souligner que les coxibs présentent un profil de risque globalement comparable à celui des autres AINS et appellent la mise en œuvre des mêmes recommandations de bon usage. A l'été 2004, la réévaluation européenne, aboutit donc à reconsidérer les conditions d'emploi des coxibs en renforçant les contre-indications et mises en garde.

## **Le retrait du Vioxx en 2004 et la réévaluation européenne des coxibs**

Le 30 septembre 2004, l'Afssaps est informée de la décision prise par les laboratoires MSD d'arrêter au plan mondial la commercialisation de leur spécialité Vioxx<sup>®</sup> (rofécoxib). Cette décision fait suite à l'analyse des résultats intermédiaires de l'étude APPROVe (*Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx*). Cet essai clinique prospectif, effectué dans la prévention des adénomes colorectaux chez des patients ayant des antécédents de polypes intestinaux, met en évidence une augmentation significative du risque cardiovasculaire (infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux) par rapport au placebo après 18 mois de traitement en continu.

A la demande de la Commission Européenne, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) engage en octobre 2004 un nouvel examen du profil de sécurité de l'ensemble des coxibs présents sur le marché européen (Celebrex<sup>®</sup>/célécoxib, Arcoxia<sup>®</sup>/étoricoxib, Dynastat<sup>®</sup>/parecoxib, Bextra<sup>®</sup>/valdécoxib et Prexige<sup>®</sup>/lumiracoxib), en particulier des événements thromboemboliques et cardio-rénaux.

Par ailleurs, le 21 décembre 2004, les laboratoires Pfizer signalent à leur tour, à l'Afssaps et aux autorités sanitaires, une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires avec le célécoxib. Ce risque accru est observé lors d'un essai clinique en double insu versus placebo (étude APC) dans la prévention des adénomes colorectaux chez les patients avec antécédents de polypes intestinaux.

En juin 2005, cette réévaluation européenne aboutit d'une part à la suspension de l'AMM de Bextra<sup>®</sup> (valdécoxib) en raison d'effets indésirables cutanés graves et d'autre part à l'ajout de nouvelles contre-indications et de nouvelles mises en garde, pour les autres coxibs dont le profil bénéfice / risque est jugé favorable et qui restent donc commercialisés en Europe.

Pour Arcoxia<sup>®</sup>, spécifiquement, une contre-indication chez les patients atteints d'hypertension artérielle non contrôlée de façon adéquate est ajoutée, ainsi qu'une mise en garde afin de surveiller la tension artérielle pendant le traitement.

## **Le report de l'AMM sur le marché français dans l'attente des résultats des études en cours concernant le profil cardiovasculaire**

Bien que le rapport bénéfice/risque d'Arcoxia<sup>®</sup> (étoricoxib) ait été jugé favorable par l'EMA et que la Commission européenne ait rendu opposable cette évaluation, le directeur général de l'Afssaps décide en décembre 2005 de ne pas accorder l'AMM en France, prenant ainsi en compte l'avis de la Commission française d'autorisation de mise sur le marché qui recommande en septembre 2005 de disposer, avant la mise sur le marché d'Arcoxia<sup>®</sup> et donc avant une large utilisation post-AMM, de toutes les données complémentaires (résultats des études en cours et leurs analyses), notamment du programme MEDAL.

Le programme MEDAL, constitué des études EDGE I & II engagées depuis 2002 et MEDAL a pour objectif d'évaluer de façon plus approfondie le profil de tolérance cardiovasculaire et gastro-intestinal de l'étoricoxib en comparaison avec un AINS conventionnel, le diclofenac.

### ***Une demande d'extension d'indication de Arcoxia 90 mg à la Spondylarthrite ankylosante***

En décembre 2004, la demande européenne d'extension d'indication au traitement symptomatique de la spondylarthrite ankylosante pour Arcoxia<sup>®</sup>, déposée par le laboratoire MSD, est suspendue dans l'attente des conclusions de la réévaluation de l'ensemble des coxibs ayant démarré suite au retrait du Vioxx<sup>®</sup>.

Celle-ci fait l'objet d'une nouvelle procédure européenne démarrant en avril 2006. Plusieurs pays, dont la France, émettent des objections majeures sur l'efficacité comme sur la sécurité du produit à la dose revendiquée de 90 mg, notamment en termes de tolérance gastro-intestinale et cardiovasculaire.

La question de l'innocuité à long terme dans le traitement continu de la spondylarthrite ankylosante est posée. Par ailleurs, aucune étude de dose n'a été conduite dans cette pathologie et la question de l'efficacité de dose plus faible est également soulevée, d'autant que la toxicité, notamment cardio-vasculaire, est dose dépendante. Les réponses fournies par le laboratoire ne permettent pas à ce stade de lever l'ensemble des objections.

### ***Une nouvelle demande d'autorisation de mise sur le marché pour la dose 30 mg***

En parallèle de l'extension d'indication dans la spondylarthrite ankylosante pour le 90 mg, le laboratoire MSD dépose en septembre 2006 une demande européenne d'AMM pour un nouveau dosage de sa spécialité : Arcoxia<sup>®</sup> 30 mg. Cette demande est faite pour répondre aux recommandations européennes sur l'utilisation des AINS par l'emploi des doses minimales efficaces.

L'évaluation européenne s'achève en juillet 2007 et prend en compte les propositions de la France. La dose recommandée dans le traitement de l'arthrose est désormais de 30 mg par jour, la dose de 60 mg par jour devant être réservée en deuxième intention aux patients pour lesquels la dose de 30 mg s'est montrée insuffisamment efficace.

### ***Un nouvel arbitrage européen, sur la dose de 90 mg d'étoricoxib***

En juillet 2007, l'Afssaps déclenche une nouvelle procédure d'arbitrage européen pour la dose de 90 mg d'étoricoxib, sur la base des questions soulevées sur le choix de la dose, sur l'efficacité et sur la sécurité à long terme dans la spondylarthrite ankylosante, et de certains des résultats du programme MEDAL.

Bien que les résultats de MEDAL montrent une similarité du profil de sécurité entre l'étoricoxib et le diclofénac pour le risque cardiovasculaire thrombotique, le risque cardio rénal est plutôt en défaveur de l'étoricoxib, de même que le risque gastro-intestinal pour les événements compliqués.

En juin 2008, le Comité scientifique de l'Agence européenne du médicament conclut au maintien du rapport bénéfice/risque positif de l'étoricoxib 90 mg dans la polyarthrite rhumatoïde et de la démonstration d'un rapport bénéfice / risque positif de cette dose dans la spondylarthrite ankylosante. Toutefois, les risques de toxicité associés aux AINS étant dose-dépendants, une discussion va être engagée en septembre 2008, à l'EMA pour évaluer l'efficacité de doses plus faibles d'étoricoxib dans la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante.

### ***Les suites du dernier processus d'arbitrage européen : autorisation française de mise sur le marché***

A l'issue de ce long processus d'évaluation européenne et d'arbitrages successifs demandés par la France, l'Afssaps va finalement accorder une autorisation de mise sur le marché à Arcoxia<sup>®</sup> pour ces différents dosages.

Cette décision, conforme au droit communautaire relatif à l'évaluation et l'autorisation des médicaments, tire les conséquences des résultats des évaluations collégiales européennes. Elle prend aussi en compte le recul supplémentaire sur les effets d'Arcoxia<sup>®</sup> qu'apportent les deux années et demie écoulées depuis que l'Afssaps a décidé en décembre 2005 de s'abstenir de traduire immédiatement en France les résultats du précédent arbitrage. A cet égard, le tableau global de pharmacovigilance établi sur la base de l'usage du produit dans près de 70 pays, et pour certains d'entre eux depuis 6 ans, ne fait pas apparaître de signal significatif, notamment du point de vue des possibles effets indésirables cardiovasculaires. En outre, le renforcement des contre-indications et mises en gardes auxquelles ont abouti les réévaluations successives permet d'écarter l'usage du produit pour les patients présentant des risques sur le plan cardiovasculaire, notamment les personnes souffrant d'hypertension.

Néanmoins, la France a souhaité accorder une autorisation de mise sur le marché établie pour chacune des doses d'étoricoxib en fonction de ses indications respectives, permettant ainsi une information claire et spécifique, dans des RCP distincts, de la dose autorisée dans chacune des indications accordées.

Cette exigence vise à éviter une utilisation de doses plus élevées que celles recommandées pour chaque indication. Cette précaution fait suite aux résultats d'une étude épidémiologique effectuée auprès de médecins généralistes au Royaume-Uni (étude GPRD) indiquant que des prescriptions à des doses non

autorisées étaient fréquemment réalisées, notamment pour l'arthrose, à doses de 90 mg et 120 mg par jour d'Arcoxia®.

Par ailleurs, un plan de gestion des risques français va être mis en place. Il inclut un suivi national de pharmacovigilance confié au CRPV de Clermont-Ferrand et une étude d'utilisation d'Arcoxia® afin d'évaluer sa conformité au bon usage et le respect des recommandations de l'AMM. En outre, l'Afssaps va diffuser aux médecins et aux patients des documents actualisés rappelant les règles de bon usage des AINS.

Enfin, l'Afssaps n'accordera l'AMM au titre du traitement de la spondylarthrite ankylosante (dosage de 90 mg) que dans un deuxième temps, lorsque le plan de gestion des risques (PGR) aura aussi été complété pour prendre en compte l'ajout de cette indication, et notamment lorsque l'étude post-AMM demandée par l'EMA aura été présentée par le laboratoire.