

## **ANNEXE II**

### **CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE RETRAIT DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ PRÉSENTÉS PAR L'EMEA**

## CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

### RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DES MÉDICAMENTS CONTENANT DU LUMIRACOXIB (voir annexe I)

Le lumiracoxib est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) appartenant à la classe des inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 (COX-2) et qui est indiqué dans le traitement de l'arthrose du genou et de la hanche.

Des médicaments contenant dulumiracoxib à la dose de 100 mg ont été autorisés au Royaume-Uni (RU) en 2003 et sont autorisés dans plusieurs États membres de l'UE par reconnaissance mutuelle (voir l'annexe I pour connaître la liste des médicaments contenant du lumiracoxib autorisés dans l'UE). Ils sont commercialisés sous les noms de fantaisie Frexocel, Hirzia, Prexige et Stellige, sous forme de comprimés pelliculés pour administration orale.

Le 9 novembre 2007, l'autorité compétente du Royaume-Uni (la MHRA) a émis une alerte rapide informant les États membres, l'EMA et la Commission européenne, conformément à l'article 107 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, de son intention de suspendre les autorisations de mise sur le marché pour les médicaments contenant du lumiracoxib sur l'ensemble de son territoire. Dans son évaluation, la MHRA a conclu que le lumiracoxib à la dose de 100 mg était associé à un risque accru d'hépatotoxicité.

Le CHMP a examiné cette question lors de sa réunion plénière de novembre 2007 et la procédure a débuté, conformément à l'article 107, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée.

#### Sécurité

Les essais cliniques ont démontré que le lumiracoxib est associé à un risque plus élevé de réactions hépatiques indésirables que le naproxène, l'ibuprofène et le célécoxib. De plus, plusieurs rapports spontanés portant sur des troubles hépatiques associés à l'utilisation de lumiracoxib (jusqu'au 15 novembre 2007, au total 181) ont été reçus, dont 74 rapports qui ont été jugés comme étant liés au lumiracoxib et considérés comme sérieux. Bien que la majorité de ces événements aient été signalés pour les doses de 200 ou 400 mg, certains rapports mentionnaient également la dose de 100 mg, qui est la dose approuvée au sein de l'UE. Il n'est pas possible d'estimer de manière fiable l'importance du risque en se basant sur les taux de notification spontanée. Les données disponibles (résultats d'essais cliniques et notifications spontanées) suggèrent que l'effet serait dépendant de la dose et éventuellement de la durée, bien que certains cas (y compris à une dose de 100 mg) aient été observés peu de temps après le début du traitement.

Il a été montré que le lumiracoxib à la dose de 100 mg administré une fois par jour présente un avantage du point de vue de la sécurité gastro-intestinale par rapport à l'administration de 1000 mg de naproxène ou à l'administration de 2400 mg d'ibuprofène. Cependant, il n'est pas connu de manière claire si ces avantages seraient conservés si l'AINS était administré en association avec un inhibiteur de la pompe à protons, ou à des patients prenant concomitamment une faible dose d'acide acétylsalicylique. Aucun avantage du lumiracoxib sur le plan gastro-intestinal n'a été démontré par rapport au célécoxib, un autre inhibiteur de la COX-2.

Plusieurs mesures de minimisation des risques sont actuellement mises en œuvre, notamment une contre-indication chez les patients présentant ou ayant présenté un trouble hépatique ou traités par d'autres médicaments hépatotoxiques, ainsi que des recommandations concernant la surveillance des tests de la fonction hépatique avant et pendant le traitement. Cependant, les résultats disponibles (basés sur l'analyse la plus récente des rapports relatifs aux effets indésirables) suggèrent que les critères de suivi existants et autres mesures de minimisation des risques peuvent s'avérer inadéquats pour offrir une garantie suffisante de sécurité pour les patients.

Des mesures supplémentaires de minimisation des risques proposées par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché comprenaient une limitation de la taille de la boîte à 2 semaines de traitement, la mise en place d'un registre de traitement, et une étude épidémiologique de cohorte à long terme. Toutefois, une durée de traitement aussi courte n'est pas compatible avec la prise en charge efficace d'une maladie chronique (arthrose du genou et de la hanche) et, en tenant compte des caractéristiques de cette maladie, la réadministration de lumiracoxib devrait être nécessaire. Plus important, l'intervalle entre les périodes de traitement et la fréquence nécessaire au suivi hépatique pour confirmer une utilisation sûre du lumiracoxib ne sont pas connus. En outre, le risque d'utilisation hors de l'indication autorisée de doses plus élevées que celles approuvées pendant des périodes plus longues que celles recommandées a suscité des inquiétudes supplémentaires; puisque l'augmentation des effets indésirables est potentiellement dépendante de la dose et de la durée d'utilisation.. Pour conclure, les restrictions actuelles et celles proposées en dernier lieu n'ont pas été considérées comme suffisamment rassurantes pour prévenir le risque d'effets indésirables hépatiques tels que ceux qui ont été spontanément rapportés.

### **Bénéfice/risque**

L'indication revendiquée du lumiracoxib est indiquée dans le traitement symptomatique de l'arthrose du genou et de la hanche, une maladie chronique, mais ne mettant pas en jeu le pronostic vital, pour laquelle un traitement au long cours est généralement nécessaire. Le lumiracoxib a démontré un avantage gastro-intestinal par rapport à des doses élevées d'AINS. Cependant, il existe des alternatives présentant un profil de sécurité gastro-intestinale comparable, notamment d'autres inhibiteurs de la COX-2 ou des AINS administrés en association à une gastroprotection. Un risque accru d'effets indésirables hépatotoxiques graves a été identifié avec le lumiracoxib, pour lequel la précocité d'apparition après le début du traitement ne peut être exclue. Les mesures de minimisation des risques proposées ont été considérées ni comme assurant une sécurité adéquate pour les patients, ni comme étant réalistes eu égard à l'indication clinique approuvée.

Compte tenu de tous ces éléments, le CHMP a conclu que le rapport bénéfice/risque pour le lumiracoxib ne peut être considéré comme favorable et a recommandé le retrait des autorisations de mise sur le marché des médicaments figurant à l'annexe I.

## **MOTIFS DE RETRAIT DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Considérant que

Le comité a considéré la procédure conformément à l'article 107 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, pour les médicaments contenant du lumiracoxib à la dose de 100 mg.

Le comité a considéré que l'indication du lumiracoxib est le traitement symptomatique de l'arthrose du genou et de la hanche et que cette maladie ne met pas en jeu le pronostic vital. De plus, le comité a noté que d'autres traitements sont disponibles.

Le comité a conclu qu'il existe de plus en plus de preuves du risque d'hépatotoxicité associé au lumiracoxib à la dose de 100 mg et que, dans certains cas le délai d'apparition précoce de ce risque ne peut être exclu.

Le comité a estimé que les mesures de minimisation des risques proposées ne peuvent garantir de manière adéquate la sécurité des patients et qu'elles ne sont pas considérées comme réalistes eu égard à l'indication clinique approuvée.

Le comité, à la lumière des conclusions susmentionnées, a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du lumiracoxib à la dose de 100 mg n'est pas favorable.

Conformément aux dispositions de l'article 107, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA a préparé un avis le 13 décembre 2007 recommandant le retrait des autorisations de mise sur le marché pour tous les médicaments contenant du lumiracoxib qui figurent à l'annexe I. Le CHMP a également indiqué que des mesures provisoires sont nécessaires afin de protéger la santé publique, et il a dès lors recommandé à la Commission européenne que la commercialisation et l'utilisation des médicaments contenant du lumiracoxib soient immédiatement suspendues dans tous les États membres de l'UE concernés dans l'attente de l'adoption de mesures définitives.