

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs des modifications du résumé des caractéristiques du produit et de la notice présentés par l'EMA

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique des médicaments contenant du nimésulide à usage systémique (voir Annexe I)

Le nimésulide est un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) à inhibition préférentielle de la COX-2, autorisé en Europe depuis 1985. Il est indiqué comme traitement de deuxième intention de la douleur aiguë et comme traitement symptomatique de l'ostéoarthrite douloureuse et de la dysménorrhée primaire. La posologie recommandée est de 100 mg deux fois par jour et la durée maximale de traitement est de 15 jours, avec une recommandation de durée la plus courte possible pour minimiser la survenue d'effets indésirables.

Le nimésulide a fait l'objet d'une saisine du CHMP, formée au titre de l'article 31 en 2002, à la suite d'une suspension nationale des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments contenant du nimésulide en Finlande, puis en Espagne, en raison d'inquiétudes concernant son hépatotoxicité.

Après examen de toutes les données disponibles à ce moment, il a été conclu que l'incidence de réactions hépatiques associées au traitement par le nimésulide était légèrement supérieure comparée à celle d'autres AINS, mais qu'il n'y avait pas d'augmentation de l'incidence des réactions hépatiques graves. Il a été conclu que le rapport bénéfice/risque restait positif, sous réserve de modifications à apporter aux autorisations de mise sur le marché, notamment l'introduction de restrictions pour une utilisation sûre des produits.

La limitation de la dose maximale à 100 mg deux fois par jour (avec retrait des autorisations de mise sur le marché pour le dosage à 200 mg), une restriction des indications thérapeutiques aux trois mentionnées ci-dessus, ainsi que des mises en garde, précautions d'emploi et contre-indications ont été introduites. Cette procédure de saisine s'est terminée en 2004 (décision de la Commission européenne publiée le 26 avril 2004) et le résumé des caractéristiques du produit a été mis à jour par la suite.

En mai 2007, suite à de nouvelles informations concernant des cas d'insuffisance hépatique fulgurante associés à l'utilisation du nimésulide, l'Irlande a suspendu les autorisations de mise sur le marché pour tous les médicaments systémiques contenant du nimésulide et une procédure au titre de l'article 107 a été lancée.

En Irlande, les cas rapportés montraient une association avec une insuffisance hépatique fulgurante non A, non B, non paracétamol, nécessitant une transplantation de foie, supérieure avec le nimésulide qu'avec tout autre médicament. Certains de ces cas ont été considérés comme ayant été brouillés par une maladie ou un traitement hépatotoxique concomitant et il a été impossible de conclure à une relation évidente de cause à effet avec le nimésulide. Il a été noté que la majorité des troubles hépatiques (56 %) étaient survenus après deux semaines de traitement. Globalement et après examen des données présentées, il a été conclu qu'une légère augmentation du risque absolu de réactions hépatotoxiques, y compris de réactions hépatiques sévères, associée au nimésulide ne pouvait être exclue.

Dans le contexte de cet examen, il a été tenu compte des informations limitées relatives au profil de toxicité gastro-intestinale du nimésulide, par comparaison avec d'autres AINS, et des conséquences possibles du passage à d'autres AINS présentant un risque plus élevé de toxicité gastro-intestinale. Au vu des incertitudes concernant l'ampleur et les déterminants d'une possible nocivité induite par le nimésulide, le rapport bénéfice/risque a été jugé positif, sous réserve de modifications à apporter aux informations sur le produit et de conditions à remplir pour les autorisations de mise sur le marché pour tous les médicaments contenant du nimésulide à usage systémique.

En outre, étant donné que l'examen et l'évaluation des données disponibles pour le nimésulide au titre de l'article 107 portaient essentiellement sur la sécurité hépatique du nimésulide et que seulement des informations limitées concernant le profil de toxicité gastro-intestinale du nimésulide ont été prises en compte, il a été convenu qu'une évaluation complète du rapport bénéfice/risque devait être réalisée dans le cadre d'une procédure au titre de l'article 31, au cours de laquelle les risques du nimésulide doivent être comparés aux risques gastro-intestinaux d'autres AINS.

Les mesures complémentaires devraient contribuer à minimiser les risques associés à l'utilisation du nimésulide, en attendant l'évaluation complète de la saisine formée au titre de l'article 31.

Le 19 janvier 2010, la Commission européenne a lancé une saisine au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, demandant au CHMP de rendre un avis sur la question de savoir si les autorisations de mise sur le marché pour les médicaments contenant du nimésulide à usage systémique doivent être maintenues, modifiées, suspendues ou retirées.

Le CHMP a examiné les données présentées par les titulaires des autorisations de mise sur le marché, issues d'études cliniques et non cliniques, d'études épidémiologiques et de rapports spontanés.

Des médicaments contenant du nimésulide à usage systémique sont actuellement autorisés dans 17 États membres, uniquement sur ordonnance, et commercialisés dans 15 États membres (Bulgarie, République tchèque, Chypre, France, Grèce, Hongrie, Italie, Lettonie, Lituanie, Malte, Pologne, Portugal, Roumanie, Slovaquie et Slovénie). L'exposition des patients a diminué au cours des dernières années, à la suite des résultats des examens antérieurs menés au titre de l'article 31 et de l'article 107. Globalement, l'exposition la plus importante est observée en Italie, Pologne, France et Grèce. Dans le reste des États membres, l'exposition paraît relativement stable dans le temps.

Efficacité

L'efficacité du nimésulide dans le traitement de la douleur associée à plusieurs troubles inflammatoires et douloureux a été démontrée dans des études pour la plupart de courte durée (jusqu'à quatre semaines), incluant des nombres limités de patients. Malgré quelques résultats d'études cliniques pouvant suggérer qu'il y a un effet analgésique rapide associé à l'utilisation de nimésulide, par comparaison avec d'autres AINS, l'importance clinique des différences mesurées concernant le début du soulagement de la douleur est incertaine.

Sur la base des données disponibles, il est conclu que l'efficacité prouvée du nimésulide dans des études cliniques de courte durée corrobore l'indication pour une utilisation de courte durée seulement (à savoir, 15 jours de traitement au maximum), résultant de la restriction précédente visant à minimiser les risques d'hépatotoxicité. Aucun avantage non équivoque et cliniquement significatif par rapport à d'autres AINS n'a été démontré et par conséquent le comité a estimé que l'efficacité du nimésulide est similaire à celle d'autres AINS disponibles.

Sécurité

Le nimésulide est associé à un risque accru d'hépatotoxicité par rapport à une absence d'utilisation ou une utilisation passée. Après examen de toutes les données disponibles, il a été globalement conclu que le nimésulide semble avoir un profil de sécurité plus défavorable, en ce qui concerne l'hépatotoxicité, que le diclofénac et le naproxène, à la fois pour ce qui concerne les lésions hépatiques sévères nécessitant une transplantation et l'hospitalisation pour atteinte hépatique. Le profil d'hépatotoxicité comparé à celui de l'ibuprofène varie entre défavorable, dans les rapports spontanés, et comparable, en ce qui concerne les hospitalisations pour atteinte hépatique, ou légèrement meilleur pour les lésions hépatiques sévères nécessitant une transplantation.

Le risque absolu d'insuffisance hépatique aiguë indiqué pour la transplantation est de 5,64 [2,43 à 11,11] par million de personnes-années et de 5,90 par milliard de DDJ (doses définies journalières). Le risque absolu pour une hospitalisation pour hépatotoxicité est d'environ 30 à 35 par 100 000 personnes-années et le risque absolu d'anomalie des tests de la fonction hépatique est d'environ 1 %.

L'hépatotoxicité du nimésulide avait été évaluée antérieurement dans le cadre de la procédure au titre de l'article 107, déclenchée par les nouvelles informations concernant des cas d'insuffisance hépatique fulgurante associée à son utilisation en Irlande et la suspension subséquente des autorisations de mise sur le marché pour nimésulide dans cet État membre. À ce moment-là, l'ampleur de l'augmentation du risque de réactions hépatiques indésirables sévères que présente le nimésulide, comparée à celle d'autres AINS observée dans des rapports spontanés, ainsi que dans des études cliniques et épidémiologiques, semblait légère, sauf pour le signal lancé par l'Irlande. À la suite de cela, les résultats de l'étude SALT sont devenus disponibles. À cet égard, l'étude SALT a été une pièce clé pour ce qui concerne les données, censée apporter de nouvelles informations. Comme discuté tout au long du rapport d'évaluation, l'étude SALT présentait plusieurs limites, comme un faible nombre de cas identifiés, le fait que tous les cas graves concernent une insuffisance hépatique aiguë et des intervalles de confiance très étendus, faisant que les résultats ne sont pas robustes. Néanmoins, l'étude SALT a bien confirmé le signal observé en Irlande, absent dans les autres pays ayant participé à l'étude. Ce signal pourrait être dû à des facteurs environnementaux ou génétiques et il reste à l'expliquer.

Des données disponibles, incluant une nouvelle étude épidémiologique (étude FVG GI), confirment que tous les AINS peuvent induire des lésions au niveau de la muqueuse gastroduodénale et augmenter le risque de complications gastro-intestinales supérieures (CGIS). Le risque de complications gastro-intestinales dû au nimésulide est plus faible que pour le kétorolac, le piroxicam, l'indométhacine et l'azopropazone, mais il n'est pas prouvé qu'il soit systématiquement différent de celui des autres AINS, tels que le célécoxib, l'ibuprofène, le naproxène, le kétoprofène,

le diclofénac, le sulindac et le méloxicam. Cependant, il convient de noter qu'aucune comparaison directe n'est disponible et que les intervalles de confiance se chevauchent très largement.

Globalement, la toxicité gastro-intestinale du nimésulide est considérée comme étant comparable à celle des autres AINS disponibles. Au vu tant des lésions hépatiques que de la toxicité gastro-intestinale, le nimésulide se situe dans la moyenne des autres AINS. Le profil de sécurité en termes d'hépatotoxicité et de toxicité gastro-intestinale du nimésulide s'avère plus défavorable que celui d'autres AINS, comme le diclofénac et le naproxène.

Aucun nouveau problème de sécurité concernant les troubles cardiovasculaires, la sécurité rénale, la sécurité de la peau et des systèmes immunologique et nerveux, n'est apparu au vu des données présentées au cours de cet examen. Il semble que le profil de risque du nimésulide ne soit pas meilleur que celui d'autres AINS en ce qui concerne les troubles cardiovasculaires. Les données suggèrent que la sécurité rénale du nimésulide est comparable à celle d'autres AINS, et que le profil de sécurité du nimésulide est également comparable ou légèrement favorable en ce qui concerne la sécurité de la peau et des systèmes immunologique et nerveux.

Rapport bénéfice/risque

L'efficacité du nimésulide est prouvée dans des études cliniques de courte durée, ce qui corrobore l'indication pour une utilisation de courte durée (à savoir un traitement de 15 jours au maximum) précédemment introduite pour minimiser les risques d'hépatotoxicité. Globalement, le nimésulide est au moins aussi efficace que d'autres AINS dans les indications de courte durée d'utilisation pour la douleur.

Il existe un risque accru d'hépatotoxicité associé au nimésulide, dont l'ampleur suscite toujours des incertitudes. Il est noté que 23 % des cas hépatiques signalés pour le nimésulide concernaient des patients traités pour des indications plus chroniques. En conséquence, le comité a conclu que l'utilisation du nimésulide devrait être restreinte aux seules maladies aiguës, c'est-à-dire au traitement de la douleur aiguë et de la dysménorrhée primaire. Au vu du risque de l'utilisation chronique dans le traitement de l'ostéoarthrite et cherchant à minimiser davantage les risques associés au nimésulide, le CHMP a conclu que le rapport bénéfice/risque du nimésulide n'est plus positif dans cette indication.

Motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit et de la notice

Considérant que

- le comité a examiné la saisine formée au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour les médicaments contenant du nimésulide à usage systémique;
- le comité a pris en compte toutes les données présentées relatives à la sécurité et à l'efficacité des médicaments contenant du nimésulide à usage systémique;
- le comité a estimé que la preuve de l'efficacité clinique des médicaments contenant du nimésulide à usage systémique dans les indications de traitement de courte durée a été démontrée. Aucun avantage non équivoque et cliniquement significatif par rapport aux autres AINS n'a été démontré et, par conséquent, le comité a considéré que l'efficacité du nimésulide est similaire à celle d'autres AINS disponibles;
- le comité a estimé que la toxicité gastro-intestinale globale du nimésulide est comparable à celle d'autres AINS, mais que le nimésulide est associé à un risque accru d'hépatotoxicité. Le profil de sécurité combiné, en termes d'hépatotoxicité et de toxicité gastro-intestinale, du nimésulide s'est avéré plus défavorable que celui d'autres AINS, comme le diclofénac et le naproxène. De plus, les limites des données actuellement disponibles suscitent des incertitudes concernant l'hépatotoxicité et il subsiste des inquiétudes, en particulier concernant l'utilisation prolongée du nimésulide;
- tenant compte de la durée maximale de traitement de 15 jours afin de minimiser le risque d'hépatotoxicité et cherchant à minimiser davantage les risques associés au nimésulide, le comité a estimé que l'utilisation du nimésulide doit être limitée aux seules maladies aiguës, c'est-à-dire au traitement de la douleur aiguë et de la dysménorrhée primaire;
- à la lumière des éléments ci-dessus, le comité a estimé que l'utilisation chronique du nimésulide présente un risque dans le «traitement symptomatique de l'ostéoarthrite

douloureuse» et conclut que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du nimésulide à usage systémique n'est plus favorable dans cette indication,

le CHMP a recommandé la modification des termes des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments contenant du nimésulide à usage systémique mentionnés dans l'annexe I, sous réserve des conditions exposées dans l'annexe IV, et pour lesquelles les modifications du résumé des caractéristiques du produit et de la notice figurent dans l'annexe III.