

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES JUSTIFIANT LA MODIFICATION DES INFORMATIONS SUR LE PRODUIT

En septembre 2004, le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché du rofécoxib (un inhibiteur sélectif de la COX-2) a informé l'EMA que de nouvelles données sur le rofécoxib issues de l'essai clinique APPROVe avaient révélé un risque d'événements cardiovasculaires thrombotiques. Ces données ont conduit au retrait mondial de Vioxx (rofécoxib) du marché le 30 septembre 2004 par le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et ont soulevé des questions quant à la sécurité cardiovasculaire des autres inhibiteurs de la COX-2.

A la suite des discussions menées par le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) en octobre 2004 en séance plénière, la Commission européenne a recommandé que ce problème de santé publique, sous tous ses aspects de sécurité cardiovasculaire, y compris les événements thrombotiques et les événements cardiorénaux, fasse l'objet de saisines communautaires conformément à l'article 31 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée pour les produits autorisés par une procédure décentralisée contenant du célécoxib, de l'étoricoxib et du lumiracoxib, et fasse l'objet d'une procédure d'examen conformément à l'article 18 du règlement du Conseil (CEE) n° 2309/93, tel que modifié pour les produits autorisés par une procédure centralisée contenant du célécoxib (Onsenal), du parécoxib (Dynastat/Rayzon) et du valdécoxib (Bextra/Valdyn), procédures qui ont débuté en novembre 2004.

Pendant la réunion du CHMP de février 2005, des discussions sur la sécurité cardiovasculaire ont été engagées. Le CHMP a convenu de la nécessité d'adopter une mesure de restriction urgente pour des raisons de sécurité (Urgent Safety Restriction, USR) sur la sécurité cardiovasculaire afin d'introduire de nouvelles contre-indications et de renforcer les mises en garde et les informations sur les effets indésirables dans le Résumé des Caractéristiques du Produit et la notice. Cette USR a été initiée le 16 février 2005 et finalisée le 17 février 2005.

Le 7 avril 2005, la FDA (*Food and Drug Administration*) et l'EMA ont demandé à Pfizer de retirer volontairement Bextra (valdécoxib) du marché, et Pfizer a accepté de suspendre les ventes et la commercialisation de Bextra dans le monde entier, dans l'attente de nouvelles discussions sur le rapport bénéfice/risque défavorable fondé sur des données concernant des réactions cutanées graves.

Le 20 avril 2005, Pfizer a présenté au cours d'une audition des données relatives à des réactions cutanées graves associées au valdécoxib.

A la suite d'une demande de la Commission européenne, le cadre de l'examen en cours de cette classe a été élargi afin d'y inclure, outre les aspects concernant la sécurité cardiovasculaire, l'évaluation des réactions cutanées graves.

Entre novembre 2004 et juin 2005, le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché a fourni des explications orales au CHMP sur les aspects de sécurité cardiovasculaire et cutanée concernant Onsenal, les 18 janvier, 15 février et 25 mai 2005.

Le 23 juin 2005, le CHMP a conclu que :

- A la suite de l'évaluation :
 - des nouvelles données fournies sur le rofécoxib par l'étude clinique APPROVe, qui ont révélé un risque d'événements cardiovasculaires thrombotiques,
 - des données sur le célécoxib présentées dans l'étude APC, qui ont suggéré une augmentation des risques d'événements cardiovasculaires graves liée à la dose,
 - des données sur le valdécoxib et le parécoxib présentées dans les études CABG (*Coronary Artery Bypass Graft*, pontage aortocoronaire) et CABG II, qui ont mis en évidence un taux plus élevé d'événements cardiovasculaires thrombo-emboliques graves dans le groupe traité par parécoxib/valdécoxib par rapport au groupe de patients recevant le placebo,
 - des données sur l'étoricoxib issues de l'étude EDGE et d'analyses groupées portant sur plusieurs autres essais cliniques, qui ont suggéré un risque thrombotique plus élevé qu'avec le naproxène,

- des données sur le lumiracoxib issues de l'étude Target, qui ont suggéré une légère augmentation des événements thrombotiques (en particulier de l'infarctus du myocarde) par rapport au naproxène,

toutes les données disponibles montrent un risque accru d'événements indésirables cardiovasculaires pour la classe des inhibiteurs de la COX-2 et, le CHMP a convenu qu'il existe une relation entre la durée du traitement et la dose administrée, et la probabilité de présenter une réaction cardiovasculaire.

- A la suite de l'évaluation des données sur les réactions cutanées graves, le célécoxib est associé à l'apparition très rare de réactions cutanées graves, mises en évidence au cours des essais cliniques et de la surveillance postérieure à la mise sur le marché; cette analyse ayant révélé plusieurs facteurs de risque d'apparition de ces réactions cutanées graves avec le célécoxib.

Le CHMP a confirmé les modifications déjà apportées aux informations sur le produit par le biais de la réévaluation annuelle adoptée en avril 2005 la suite de l'USR de février, et a demandé des modifications supplémentaires.

Les modifications apportées aux informations sur le produit concernant la sécurité cardiovasculaire peuvent être résumées comme suit :

- ajout des contre-indications : *cardiopathie ischémique avérée et/ou antécédent d'accident vasculaire cérébral et artériopathies périphériques,*
- ajout d'informations brèves sur les conclusions cardiovasculaires de PrÉSAP (efficacité et sécurité de célécoxib (SC-58635) dans la prévention des polypes adénomateux colorectaux sporadiques) et d'APC (prévention des adénomes colorectaux sporadiques avec célécoxib), afin d'y inclure un texte plus strict concernant les groupes à risques cardiovasculaires,
- ajout d'une mise en garde pour les patients présentant des facteurs de risque de maladie cardiaque, notamment hypertension, hyperlipidémie (taux élevés de cholestérol), diabète et tabagisme,
- ajout d'une mise en garde pour les prescripteurs afin qu'ils envisagent l'arrêt du traitement si, au cours de celui-ci, il existe une quelconque détérioration fonctionnelle des organes décrits dans le Résumé des Caractéristiques du Produit.
- ajout d'une mise en garde pour les prescripteurs afin qu'ils fassent preuve de prudence lors de la prescription des AINS, dont célécoxib, en association avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II.

Les modifications apportées aux informations sur le produit concernant les SCARs (Serious Cutaneous Adverse Reactions – réactions indésirables cutanées graves) peuvent être résumées comme suit :

- ajout d'une mise en garde spécifiant que l'apparition des réactions cutanées se situe dans la majorité des cas au cours du premier mois de traitement,
- ajout d'une mise en garde pour les patients présentant des antécédents d'allergie médicamenteuse,
- renforcement de la mise en garde soulignant que des réactions cutanées graves d'issue fatale se sont maintenant produites avec le célécoxib,
- ajout d'une description plus détaillée des premiers signes de réaction cutanée entraînant l'arrêt du traitement.

MOTIFS JUSTIFIANT LA MODIFICATION DES INFORMATIONS SUR LE PRODUIT

Par conséquent, le CHMP

- est d'avis que le rapport bénéfice/risque d'Onsenal dans le traitement de la polypose adénomateuse familiale (FAP) reste favorable et que les Autorisations de Mise sur le Marché doivent être maintenues conformément aux Résumés des Caractéristiques du Produit et Notice révisés (ci-joints en Annexe I et IIIB, respectivement selon l'avis du CHMP),
- a conclu que la sécurité cardiovasculaire et les réactions cutanées graves doivent être surveillées et évaluées avec soin et de façon continue,
- a recommandé des mesures de suivi afin d'examiner plus avant la sécurité d'emploi du célécoxib.

Ce médicament n'est plus autorisé