



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

11 mai 2011

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 3 septembre 2005 (JO du 28 avril 2006)

NEXEN 100 mg, comprimé
B/30 (CIP : 339 285-1)

NEXEN 100 mg, granulé pour solution buvable en sachet
B/30 (CIP : 339 286-8)

Laboratoires THERABEL LUCIEN PHARMA

nimésulide

Code ATC (2010) : M01AX17

Liste I

Date de l'AMM : 25 juillet 1995 (nationale)

Date du dernier rectificatif d'AMM : 23 janvier 2008

Motif de la demande : Audition dans le cadre du recours déposé par le laboratoire en application de l'article R.163-13 du Code de la Sécurité Sociale.
Renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Renouvellement conjoint de la spécialité :

NEXEN 100 mg, comprimé
B/10 (CIP : 374 140-6)

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

nimésulide

1.2. Indications

- « Traitement des douleurs aiguës
- Traitement symptomatique de l'arthrose douloureuse
- Dysménorrhées primaires »

1.3. Posologie

La durée d'administration des comprimés NEXEN 100 mg devra être la plus courte possible, en fonction des besoins cliniques.

Adultes

100 mg deux fois par jour, soit un comprimé ou un sachet à 100 mg matin et soir, après les repas.

Sujets âgés

Il n'y a pas lieu de réduire la dose quotidienne chez le sujet âgé.

Enfants (moins de 12 ans)

Les comprimés NEXEN 100 mg sont contre-indiqués chez ces patients.

Adolescents (12 à 18 ans)

Sur la base du profil pharmacocinétique du nimésulide chez l'adulte et de ses propriétés pharmacodynamiques, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez ces patients.

Insuffisants rénaux

Sur la base des propriétés pharmacocinétiques du nimésulide, aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine : 30 – 80 ml/min).

Néanmoins, les comprimés et les granulés NEXEN 100 mg sont contre-indiqués chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

Insuffisants hépatiques

Les comprimés et les granulés NEXEN 100 mg sont contre-indiqués chez les insuffisants hépatiques.

1.4. Contre-indications

- « Hypersensibilité connue au nimésulide ou à l'un des excipients du produit ;
- Antécédents de réactions d'hypersensibilité (bronchospasme, rhinite, urticaire, par exemple) à l'acide acétylsalicylique ou à un autre anti-inflammatoire non stéroïdien ;
- Antécédents de réactions hépatotoxiques au nimésulide ;
- Ulcère gastro-duodéal évolutif, antécédents d'ulcère récurrent ou d'hémorragies gastro-intestinales, de saignements vasculaires cérébraux ou d'autres saignements en cours ou de troubles hémorragiques ;
- Troubles sévères de la coagulation ;
- Insuffisance cardiaque sévère ;
- Insuffisance rénale sévère ;
- Insuffisance hépatique ;
- Enfants de moins de 12 ans ;
- 3^{ème} trimestre de la grossesse et allaitement. »

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la Commission du 4 octobre 1995

Dans l'indication traitement symptomatique des arthroses douloureuses invalidantes, ces spécialités n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux médicaments directement comparables, à savoir les AINS.

Avis de la Commission du 26 avril 2000

Dans l'indication traitement symptomatique des arthroses douloureuses invalidantes, avis favorable au maintien de l'inscription dans l'indication et à la posologie de l'AMM. Taux de remboursement : 65 %. La Commission est dans l'attente de la réévaluation de la classe à laquelle appartient cette spécialité.

Avis de la Commission du 10 janvier 2001 – Réévaluation

Dans l'indication traitement symptomatique des arthroses douloureuses invalidantes, le service médical rendu par cette spécialité est faible.

Avis de la Commission du 2 avril 2003

Dans l'attente des conclusions de l'arbitrage européen et de la réévaluation du rapport efficacité/effets indésirables du nimésulide, la Commission de la Transparence maintient le niveau de Service Médical Rendu précédemment attribué à NEXEN.

Le service médical rendu par NEXEN 100 mg, comprimé et 100 mg granulé pour solution buvable est faible.

Avis de la commission du 16 février 2005

Dans les extensions d'indications, douleurs aiguës et dysménorrhées, le service médical rendu par cette spécialité est important.

NEXEN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux alternatives thérapeutiques disponibles pour le traitement des douleurs aiguës et des dysménorrhées primaires.

Avis de la commission du 30 novembre 2005

NEXEN a fait l'objet d'une réévaluation européenne de son rapport bénéfice/risque suite à des effets indésirables hépatiques. Cette réévaluation a conclu à un rapport bénéfice/risque positif dans toutes les indications de l'AMM.

Avis favorable au maintien de l'inscription. Le rapport efficacité/effets indésirables de NEXEN dans le traitement de l'arthrose, des douleurs aiguës et des dysménorrhées primaires est apparu similaire à celui des autres AINS : moyen. Le service médical rendu par NEXEN est important.

Avis de la commission du 20 septembre 2006

Avis favorable à l'inscription de la boîte de 10 comprimés de NEXEN 100 mg comprimé
Le service médical rendu par cette spécialité est important. Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2010)

M : muscle et squelette
M01 : anti-inflammatoires et antirhumatismaux
M01A : anti-inflammatoires et antirhumatismaux non stéroïdiens
M01AX : autres anti-inflammatoires, antirhumatismaux non stéroïdiens
M01AX17 : nimésulide

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il s'agit de l'ensemble des AINS administrés par voie orale et indiqués dans les douleurs aiguës et/ou dysménorrhées et/ou arthrose douloureuse.

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit de l'ensemble des antalgiques.

4 ACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

4.1. Efficacité

Aucune nouvelle donnée clinique n'a été présentée par le laboratoire.

4.2. Tolérance

Tolérance hépatique

Données françaises de pharmacovigilance

L'analyse des notifications d'effets indésirables hépatiques en France a montré que :

- durant la période (1998-2006) 58 cas ont été recensés (incidence d'1 cas pour 3 875 000 jours de traitement)
- durant la période (2007- mai 2010), 41 cas ont été recensés (incidence d'1 cas pour 3 645 000 jours de traitement).

Pour le détail des notifications d'effets indésirables hépatiques (dont la gravité n'a pas été précisée), en France se référer au tableau 1 ci-après.

Tableau 1. Notifications concernant l'altération des fonctions hépatiques/Exposition en France

	Nombre de notifications	Journées de traitement JTT
1998	6	12 104 925
1999	8	21 538 980
2000	6	27 832 980
2001	7	25 654 830
2002	8	27 494 325
2003	12	30 391 845
2004	5	33 166 905
2005	6	35 979 945
2006	12	38 159 325
2007	15	41 600 040
2008	3	47 567 070
2009	5	45 611 235
2010 (fin Mai)	6	14 608 135
Total	99	401 710 540

Synthèse des conclusions des réévaluations européennes

Pour rappel, les spécialités à base de nimésulide ont fait l'objet en 2002 d'une enquête de pharmacovigilance européenne relative à leur risque potentiel d'hépatotoxicité. Cette enquête faisait suite à la suspension de leur AMM en Finlande puis en Espagne, en raison de préoccupations en matière d'hépatotoxicité.

A l'issue de cette enquête, il a été conclu, malgré des positions divergentes soumises par la Finlande, l'Espagne et l'Irlande, que le rapport efficacité/effets indésirables du nimésulide restait favorable sous réserve d'une révision du RCP : harmonisation des indications dans

les différents pays européens, réduction de la dose orale maximale à 100 mg deux fois par jour, ajout d'une contre-indication pour les patients ayant une insuffisance hépatique et une mise en garde relative au risque d'hépatite notamment d'hépatite fulminante, d'ictère et de cholestase. Ces modifications ont été prises en compte dans les avis de la Commission de la Transparence de février et novembre 2005.

En Mai 2007, suite à la décision des autorités de santé irlandaises de suspendre la commercialisation des spécialités à base de nimésulide compte tenu de la notification de nouveaux cas d'hépatites fulminantes, une nouvelle enquête européenne de pharmacovigilance a été diligentée concernant à nouveau le potentiel d'hépatotoxicité du nimésulide. En septembre 2007, les conclusions de cette seconde¹ réévaluation ont été émises par le comité des médicaments à usage humain (CHMP) : « l'évaluation de l'ensemble des données de pharmacovigilance, des études cliniques et des données épidémiologiques, a révélé que la fréquence des effets hépatiques graves avec le nimésulide est supérieure à celle observée avec d'autres AINS. Toutefois, à l'exception d'effets indésirables hépatiques graves signalés en Irlande, l'examen de l'ensemble des données présentées ne modifie pas le profil de tolérance du nimésulide, tel qu'établi à l'issue de la première réévaluation. » Des mesures de minimisation du risque ont été préconisées notamment des modifications du RCP² précisant que :

- la décision de prescription du nimésulide doit reposer sur une évaluation des risques ;
- la durée maximale d'un traitement par nimésulide doit être de 15 jours. Dès lors, les boîtes de plus de 30 unités doivent être retirées du marché et ne doivent pas être autorisées;
- de nouvelles contre-indications doivent être ajoutées et les mises en garde renforcées afin de limiter l'exposition des patients, y compris ceux n'ayant pas de facteurs de risque d'effets hépatiques associés.

De plus, le maintien des autorisations de mise sur le marché a été soumis aux conditions suivantes :

1. présentation de PSUR (rapports périodiques actualisés de tolérance) tous les six mois;
2. mise en œuvre d'une étude rétrospective, suivie d'une étude prospective dans les centres de transplantation afin de déterminer le risque relatif d'effets indésirables hépatiques graves conduisant à des greffes associé au nimésulide par rapport aux autres AINS;
3. mise à jour du plan de gestion des risques;
4. information des professionnels des soins de santé au moyen d'une « lettre d'information destiné aux professionnels de santé ».

La Commission européenne a avalisé l'avis du CHMP le 16 Octobre 2009^{3,4,5} avec une restriction supplémentaire visant à limiter l'utilisation de ce médicament comme AINS de seconde intention.

La Commission de la transparence considère que la limitation de la durée de traitement à 15 jours ne permet pas d'éviter les effets indésirables hépatiques graves survenant à court

¹ EMA. Press release European Medicines Agency recommends restricted use of nimesulide-containing medicinal products September 2007

² en cours d'implémentation en France par l'Afssaps

³ Décision de la commission du 16 octobre 2009 concernant, dans le cadre de l'article 107 de la directive 2001/83/CE du parlement européen et du conseil, l'autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain contenant la substance active « nimésulide ».

⁴ Annexe II. Conclusions scientifiques et motifs du maintien des autorisations de mise sur le marché et des modifications du résumé des caractéristiques du produit et de la notice présentés par l'EMA. Avril 2010

⁵ Annexe V. Explication détaillée des raisons motivant l'ajout de conditions supplémentaires et de restrictions à l'avis du CHMP.

terme. En effet, selon les données disponibles, 39% des cas d'hépatotoxicité sont survenus dans les 15 jours suivant l'instauration du traitement et 27% au cours de la première semaine de traitement. De plus, cette durée de traitement limitée à 15 jours, semble difficile à respecter en pratique dans l'indication « Traitement symptomatique de l'arthrose douloureuse ». Par ailleurs, il existe au sein de la classe des AINS de nombreuses alternatives dont le risque hépatotoxique est moindre.

Il convient de signaler que les spécialités à base de nimésulide ont été retirées du marché dans plusieurs pays européens : Finlande (2002), Espagne (2002), Irlande (2007) et Belgique (2007), en dépit d'un rapport bénéfice/risque jugé favorable par l'EMA.

Une troisième réévaluation (article 31⁶) du nimésulide non axée sur la tolérance hépatique mais sur l'ensemble du rapport bénéfice/risque est en cours à l'EMA. Une étude cas-témoin (étude SALT-I) est en cours pour étudier le risque. Les résultats de cette étude seront présentés au CHMP en mai 2011.

4.3. Conclusion

Par rapport aux autres AINS, le principal risque associé à l'utilisation du nimésulide est son hépatotoxicité. L'évaluation de l'ensemble des données de pharmacovigilance, des études cliniques et des données épidémiologiques, montre que la fréquence des effets hépatiques graves avec le nimésulide est supérieure à celle observée avec d'autres AINS.

Au total, les nouvelles données de tolérance disponibles montrant que la fréquence des effets hépatiques graves avec le nimésulide est supérieure à celle observée avec d'autres AINS, sont de nature à remettre en cause l'appréciation du rapport efficacité/effets indésirables, la place dans la stratégie thérapeutique et le service médical rendu des spécialités NEXEN au regard des autres AINS disponibles.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données IMS-EPPM (novembre 2009) ces spécialités ont fait l'objet de 1 763 000 prescriptions. La posologie moyenne a été de 1,9 unité par jour et la durée moyenne des prescriptions a été de 15,7 jours.

⁶ Prévoit que, dans des cas particuliers présentant un intérêt communautaire, le CHMP peut être saisi avant que soit prise une décision concernant la modification, la suspension ou le retrait d'une AMM.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

L'arthrose est une maladie chronique invalidante.

Les douleurs aiguës et la dysménorrhée sont habituellement sans caractère de gravité ; elles peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie.

Les spécialités NEXEN entrent dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

Les données de tolérance disponibles ont montré que la fréquence des effets indésirables hépatiques graves avec le nimésulide est supérieure à celle observée avec d'autres AINS. En conséquence, le rapport efficacité/effets indésirables des spécialités à base de nimésulide est inférieur à celui des autres AINS disponibles.

De ce fait, ces spécialités n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

Intérêt en termes de santé publique :

Du fait du nombre élevé de personnes concernées par les douleurs aiguës, les dysménorrhées primaires et l'arthrose douloureuse, le fardeau en termes de santé publique est important.

Améliorer la prise en charge de l'arthrose est un besoin de santé publique inscrit dans le cadre des objectifs du Groupe Technique National de Définition des Objectifs de Santé Publique et du plan pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques 2007-2011. Cependant le besoin thérapeutique est largement couvert par les autres thérapeutiques déjà existantes.

Compte tenu des alternatives possibles et de l'absence de nouvelles données d'efficacité, NEXEN n'a pas d'impact sur la morbidité et pourrait même présenter un impact négatif si le risque plus important d'hépatotoxicité que les autres AINS était confirmé.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles, l'absence d'intérêt de santé publique de NEXEN qui lui avait été attribué en 2005 est confirmée dans l'ensemble de ses indications.

Au vu de ces éléments, la Commission de la Transparence considère que le service médical rendu par ces spécialités est insuffisant au regard de celui d'autres thérapies disponibles pour justifier leur prise en charge par la solidarité nationale.

6.2. Recommandations de la commission de la transparence

Avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

Avis favorable à la radiation des listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et de la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.