

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne

Ibuprofen er et non-steroidt antiinflammatorisk lægemiddel (NSAID), der anvendes til reduktion af inflammation, smerter og feber. Det har udbredt anvendelse og er bredt tilgængeligt i håndkøb, typisk i doser $\leq 1\ 200$ mg dagligt, til behandling af en række tilstande, herunder smerter, feber, reumatiske sygdomme og mindre lidelser. Ibuprofen ordineres desuden til kronisk behandling af reumatiske sygdomme såsom osteoarthritis (typisk i doser over $1\ 200$ mg dagligt).

Ibuprofen indeholder lige store mængder af R(-)-ibuprofen og S(+)-ibuprofen. Da det er S(+)-enantiomeren, der bevirker den antiinflammatoriske og analgetiske aktivitet, og ikke R(-)-enantiomeren, fås også dexibuprofen, der kun er S(+)-ibuprofen, som lægemiddel. De godkendte indikationer for dexibuprofen er de samme som for ibuprofen.

Den kardiovaskulære risiko ved NSAID'er, herunder ibuprofen, er blevet overvåget tæt gennem de forløbne år. Ved en gennemgang i 2006 konkluderedes det, at NSAID'er som klasse var forbundet med en forhøjet risiko for arterielle trombotiske hændelser, skønt risikoen blev anset for at være højere for selektive cyclooxygenase-2- (COX-2-) hæmmere (også benævnt coxib). De daværende kliniske data tydede på, at ibuprofen i høj dosis ($2\ 400$ mg dagligt) kan være forbundet med en øget risiko for arterielle trombotiske hændelser (f.eks. myokardieinfarkt eller apopleksi). Overordnet tydede de epidemiologiske undersøgelser ikke på, at ibuprofen i lave doser ($\leq 1\ 200$ mg dagligt) er forbundet med en øget risiko for arterielle trombotiske hændelser, herunder myokardieinfarkt (MI)¹.

Endnu en vurdering, som CHMP foretog i 2012, gennemgik al den til dato foreliggende publicerede evidens fra epidemiologiske undersøgelser, metaanalyser af kliniske undersøgelser og observationsundersøgelser samt resultater fra forskningsprojektet om nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler (SOS), der finansieres af Europa-Kommissionen under det syvende rammeprogram. Ved denne gennemgang af den foreliggende evidens blev det ligesom tidligere konkluderet, at ibuprofen i høj dosis kan være forbundet med en øget risiko for arterielle trombotiske hændelser, mens ibuprofen i lave doser ikke konsekvent er forbundet med en øget risiko for arterielle trombotiske hændelser².

Siden gennemgangen i 2012 har CNT (samarbejdsgruppen vedrørende undersøgelser af coxib og traditionelle NSAID'er) offentliggjort resultater af en stor metaanalyse af over 600 randomiserede kliniske undersøgelser. Resultaterne tydede på, at den kardiovaskulære risiko ved ibuprofen i høj dosis ($2\ 400$ mg) kan tænkes at svare til risikoen ved COX-2 hæmmere³.

På baggrund af ovenstående og den udbredte anvendelse af ibuprofen fandt Det Forenede Kongerige det i EU's interesse at indbringe systemiske lægemidler indeholdende ibuprofen og dexibuprofen for PRAC. Udvalget blev anmodet om at fremsætte en anbefaling i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF om, hvorvidt den nye evidens om risikoen for trombotiske hændelser ved anvendelse af høje doser ($2\ 400$ mg dagligt eller derover) til voksne og den nye evidens om interaktion med acetylsalicylsyre i lave doser kræver ajourføring af anvisningerne til sundhedspersoner og patienter, herunder advarsler eller kontraindikationer i den gældende produktinformation for ibuprofen, eller hvorvidt der er behov for andre lovgivningsmæssige foranstaltninger.

Proceduren omfattede lægemidler indeholdende (racemisk) ibuprofen og dexibuprofen (S(+)-ibuprofen). Trods de meget få foreliggende data om arterielle trombotiske risici ved dexibuprofen og om en mulig interaktion mellem dexibuprofen og acetylsalicylsyre i lave doser er det rimeligt at

1 Oplysninger om gennemgangen i 2006 findes på http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500054344.pdf

2 Oplysninger om gennemgangen i 2006 findes på http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/11/WC500134717.pdf

3 Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. The Lancet - 30. maj 2013

antage, at dexibuprofen medfører samme risici som (racemisk) ibuprofen, hvorfor det er omfattet af denne indbringelsesprocedure.

Indbringelsesproceduren omfattede kun systemiske formuleringer (f.eks. orale og rektale formuleringer) men ikke produkter, der udelukkende er godkendt til anvendelse hos børn, eller topikale præparater bestemt til at udøve lokal virkning med lav systemisk absorption (f.eks. cremer, geler, sprayer, vaginalmidler og øjenmidler).

I resultaterne fra metaanalysen fra CNT Collaboration's network, som delvis var anledning til denne indbringelse, medførte høje doser ibuprofen (2 400 mg dagligt) en væsentlig stigning i alvorlige koronare hændelser (MCE) (myokardieinfarkt eller dødsfald forårsaget af koronar hjertesygdom (CHD)), men ikke i alvorlige vaskulære hændelser (MVE) (ikke-fatalt myokardieinfarkt, koronare dødsfald, dødsfald som følge af myokardieinfarkt eller koronar hjertesygdom eller apopleksi og dødsfald af anden vaskulær årsag). Den justerede hyppighedsratio for ibuprofen over for placebo for MCE and MVE var hhv. 2,22 ([1,10-4.48]) og 1,44 ([0,89-2.33]). Ved sammenligning af coxib med ibuprofen var hyppighedsratio til fordel for coxib-præparater, hvad angår både MCE og MVE (dvs. lidt større risiko i ibuprofen- end i coxib-gruppen), men dog ikke statistisk signifikant.

I PRAC's indledende vurdering af metaanalysen fra CNT Collaboration Network blev der rejst en række vigtige spørgsmål om de statistiske metoder, idet disse blev anset for at begrænse fortolkningen af resultaterne, navnlig vedrørende de traditionelle NSAID'er (tNSAID'er), herunder ibuprofen. CNT Collaboration blev derfor anmodet om nærmere præciseringer af brugen af indirekte sammenligninger for tNSAID'er, behandlingen af nulhændelser og opfølgningstid kortere end gennemsnittet for undersøgelser med ibuprofen, idet dette kunne medføre skævhed i form af højere resultater for ibuprofen.

Som svar på spørgsmålene fra PRAC fastslog CNT Collaboration, at det er usandsynligt, at undersøgelser med nulhændelser og mulig uens randomisering har medført væsentlig skævhed i resultaterne af netværkets metaanalyse for ibuprofen. I besvarelsen blev det også fastslået, at der kun findes meget begrænset randomiseret evidens med direkte sammenligning af ibuprofen med placebo, og at netværkets metaanalyse primært er afledt af undersøgelser, hvor coxib blev sammenlignet direkte med ibuprofen. PRAC fandt, at dette vanskeliggør bedømmelse af størrelsen af eventuelle skævheder betinget af forskelle i undersøgelsesernes population og varighed.

CNT Collaborations svar bekræftede også, at de undersøgelser, der sammenlignede ibuprofen med placebo, var mere kortvarige end de, der sammenlignede ibuprofen med coxib, og at behandlingsvirkningen kan tænkes at være blevet forstærket ved, at netværkets metaanalyse indbefattede undersøgelser, der sammenlignede ibuprofen med placebo. Dataene fra undersøgelser med sammenligning af ibuprofen med placebo er for begrænsede til at drage slutninger om risikoen.

På baggrund af de tilbagestående usikkerheder om størrelsen af mulige skævheder i netværkets metaanalyse og de sparsomme oplysninger med direkte sammenligning af ibuprofen med placebo fandt PRAC, at størrelsen af den kardiovaskulære risiko ved ibuprofen baseret på denne metaanalyse kun burde bedømmes på undersøgelser, hvor ibuprofen blev sammenlignet med coxib, og ikke på de indirekte sammenligninger fra netværkets metaanalyse.

Alt i alt var PRAC af den opfattelse, at dataene fra undersøgelseerne med sammenligning af coxib med ibuprofen tyder på, at de kardiovaskulære risici ved ibuprofen i høje doser kan svare til risiciene ved coxib.

Flere andre datakilder blev lagt til grund for PRAC's anbefaling, herunder foreliggende data fra tidligere gennemgange, kliniske undersøgelser, litteraturen og data fra indehaverne af markedsføringstilladelse for lægemidler indeholdende ibuprofen eller dexibuprofen.

PRAC fandt, at dataene fra kliniske undersøgelser tyder på, at høje daglige doser ibuprofen (2 400 mg dagligt) er forbundet med en forhøjet risiko for kardiovaskulære hændelser (myokardieinfarkt, apopleksi), som kan svare til den iagttagne risiko ved coxib eller diclofenac. Gennemgangen af de ajourførte epidemiologiske data bekræfter resultaterne fra tidligere EU-gennemgange og tyder ikke på, at ibuprofen i lave doser (≤ 1 200mg dagligt) er forbundet med en øget risiko for kardiovaskulære hændelser.

PRAC bemærkede, at der foreligger få eller ingen data om den arterielle trombotiske risiko ved ibuprofen i doser mellem 1 200 mg og 2 400 mg dagligt, og at det således ikke kan fastslås hvordan risikoen nøjagtigt ændrer sig i dette dosisområde. PRAC fandt det imidlertid sandsynligt, at der er en dosisafhængig stigning i risikoen ved stigende doser mellem 1 200 mg og 2 400 mg dagligt.

Effekten af behandlingsvarigheden med ibuprofen på den kardiovaskulære risiko er ikke grundigt undersøgt og er således usikker.

Den kardiovaskulære risiko kan være højere for patienter med kardiovaskulære sygdomme, og høje doser ibuprofen bør undgås hos denne population. Tilsvarende bør det frarådes at bruge høje daglige doser til patienter med risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom.

PRAC fandt, at den nuværende produktinformation for lægemidler indeholdende ibuprofen allerede indeholder meningsfuld information om de kardiovaskulære risici. Der er imidlertid behov for nærmere præcisering af oplysningerne om anvendelse af høje doser ibuprofen hos visse populationer med præeksisterende kardiovaskulær sygdom og/eller risikofaktorer for arterielle trombotiske hændelser, hvorfor punkt 4.4 og 4.8 bør føres ajour.

Der foreligger ikke specifikke data om den kardiovaskulære risiko ved dexibuprofen, men dexibuprofen i ækvipotente doser må forventes at medføre samme kardiovaskulære risiko som ibuprofen i høje doser. Dataene fra indehaverne af markedsføringstilladelse gav bred støtte til, at høje doser dexibuprofen defineres som 50 % af høje doser ibuprofen. PRAC konkluderede, at produktinformationen for dexibuprofen burde ændres på samme måde som produktinformationen for ibuprofen.

Vedrørende interaktionen mellem ibuprofen og acetylsalicylsyre var PRAC af den opfattelse, at nye farmakodynamiske og epidemiologiske data vedrørende en mulig interaktion mellem ibuprofen og acetylsalicylsyre stemmer overens med konklusionerne fra den tidligere EU-dækkende gennemgang af dette spørgsmål – dvs. at farmakodynamiske undersøgelser viser, at ibuprofen hæmmer antitrombocytvirkningen af acetylsalicylsyre ved samtidig administration, men at de kliniske implikationer af en sådan interaktion fortsat er usikre. PRAC konkluderede endvidere, at det ikke kan udelukkes, at regelmæssig langvarig brug af ibuprofen kan nedsætte den kardioprotektive virkning af acetylsalicylsyre i lave doser.

PRAC var af den opfattelse, at punkt 4.5 og 5.1 bør ajourføres, så de afspejler de nuværende data vedrørende den potentielle kliniske effekt af den farmakodynamiske interaktion ved samtidig brug af ibuprofen og acetylsalicylsyre.

For dexibuprofen og acetylsalicylsyre findes der kun begrænsede data om eventuel interaktion. En enkelt farmakodynamisk undersøgelse, der blev forelagt af en af markedsføringstilladelsesindehaverne til besvarelse af PRAC's spørgsmål, tyder dog på, at også dexibuprofen nedsætter antitrombocytvirkningen af acetylsalicylsyre *ex vivo*. PRAC fandt, at enhver ajourføring af produktinformationen for ibuprofen også burde gælde produktinformationen for dexibuprofen under hensyntagen til specifikke detaljer vedrørende dexibuprofen, f.eks. ækvipotent dosis.

Anbefalingen om at ajourføre produktinformationen burde gælde alle lægemidler indeholdende ibuprofen eller dexibuprofen, uanset den maksimale anbefalede daglige dosis.

På baggrund af alt det ovenstående konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende ibuprofen og dexibuprofen (systemiske formuleringer) fortsat er positivt under forudsætning af de vedtagne ændringer af produktinformationen.

Samlet konklusion og begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne

Ud fra følgende betragtninger:

- PRAC fulgte proceduren i overensstemmelse med artikel 31 i direktiv 2001/83/EF foranlediget af lægemiddelovervågningsdata for lægemidler indeholdende ibuprofen og dexibuprofen (systemiske formuleringer).
- PRAC gennemgik samtlige data vedrørende den kardiovaskulære risiko for produkter indeholdende ibuprofen og dexibuprofen og vedrørende de potentielle interaktioner mellem ibuprofen/dexibuprofen og acetylsalicylsyre, idet udvalget tog hensyn til konklusionerne fra de foregående gennemgange, materiale forelagt af markedsføringstilladelsesindehaverne og supplerende data fra uafhængige forskere.
- Vedrørende risikoen for arterielle tromboser i forbindelse med ibuprofen fandt PRAC, at ibuprofen i høje doser (2 400 mg eller derover dagligt) er forbundet med en øget risiko for arterielle trombotiske hændelser, hvilket underbygges af de foreliggende data fra randomiserede kliniske undersøgelser, observationsundersøgelser og individuelle epidemiologiske undersøgelser samt metaanalyse heraf. Det bemærkedes, at denne risiko kan svare til risikoen ved selektive COX-2-hæmmere. De foreliggende data tyder ikke på, at ibuprofen i lave doser (op til 1 200 mg dagligt) er forbundet med en øget risiko for arterielle trombotiske hændelser.
- Skønt der ikke foreligger specifikke data om den kardiovaskulære risiko ved dexibuprofen, fandt PRAC, at ækvipotente doser af dexibuprofen må forventes at medføre samme kardiovaskulære risiko som ibuprofen i høje doser.
- Vedrørende interaktioner mellem ibuprofen/dexibuprofen og acetylsalicylsyre tog PRAC i betragtning, at ibuprofen/dexibuprofen hæmmer antitrombocytvirkningen af samtidigt administreret acetylsalicylsyre i henhold til de hidtil foreliggende farmakodynamiske undersøgelser. De hidtil foreliggende epidemiologiske data viser dog ikke klinisk betydningsfuld interaktion, men det kan ikke udelukkes, at regelmæssig langvarig brug af ibuprofen kan nedsætte den kardioprotektive virkning af acetylsalicylsyre i lave doser.
- PRAC fandt, at den nuværende produktinformation for lægemidler indeholdende ibuprofen og dexibuprofen generelt allerede indeholder meningsfuld information om de kardiovaskulære risici og den farmakodynamiske interaktion med acetylsalicylsyre. PRAC konkluderede imidlertid, at oplysningerne om risiciene ved høje doser ibuprofen/dexibuprofen hos visse populationer med præeksisterende kardiovaskulær sygdom og/eller risikofaktorer for arterielle trombotiske hændelser behøver yderligere præcisering. Dette gælder også visse supplerende oplysninger om den potentielle kliniske virkning af den farmakodynamiske interaktion ved samtidig anvendelse af acetylsalicylsyre.

konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende ibuprofen og dexibuprofen (systemiske formuleringer) fortsat er positivt under forudsætning af de vedtagne ændringer af produktinformationen.

Derfor anbefalede PRAC ændring af markedsføringstilladelsen for alle lægemidler omhandlet i bilag I, for hvilke ændringerne af de relevante afsnit af produktresuméet og indlægssedlen fremgår af bilag III til PRAC's anbefaling.

CMDh-aftale

CMDh gennemgik PRAC's anbefaling af 10. april 2015 i henhold til artikel 107k, stk. 1 og stk. 2, i direktiv 2001/83/EF og tilslutter sig PRAC's overordnede videnskabelige konklusioner og ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelserne for lægemidler indeholdende ibuprofen eller dexibuprofen (systemiske formuleringer), således som de fremgår af bilag III.

Tidsplanen for gennemførelsen af aftalen fremgår af bilag IV.