

## **II. MELLÉKLET**

### **TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK VALAMINT A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY VISSZAVONÁSÁNAK EMEA ÁLTALI INDOKLÁSA**

## TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

### A LUMIRACOXIB TARTALMÚ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK TUDOMÁNYOS ÉRTÉKELÉSÉNEK (lásd I. melléklet) ÁLTALÁNOS ÖSSZEFOGLALÁSA

A lumiraxocib a szelektív ciklooxygenáz-2 (COX-2) gátlók csoportjába tartozó, a térd és a csípő osteoarthritisének tüneti kezelésére javallt nem szteroid gyulladásgátló gyógyszer (NSAID).

A 100 mg lumiraxocibot tartalmazó gyógyszerkészítményeket 2003-ban engedélyezték az Egyesült Királyságban, és kölcsönös elismerési eljárás keretében számos EU tagállamban engedélyezettek (Az EU-ban engedélyezett lumiraxocib tartalmú gyógyszerkészítmények listáját lásd az I. mellékletben). Frexocel, Hirzia, Prexige és Stellige találmányi néven, szájon át alkalmazandó filmbevonatú tableta formában kaphatók.

2007. november 9-én az Egyesült Királyság illetékes hatósága (MHRA) a módosított 2001/83/EK irányelv 107. cikke szerinti gyors riasztást tett közzé, melyben arról a szándékáról értesítette a tagállamokat, az EMEÁ-t és az Európai Közösséget, hogy tagállamaiban felfüggeszti a lumiraxocib tartalmú gyógyszerkészítmények forgalomba hozatalai engedélyét. Értékelésében az MHRA azt a következtetést volta le, hogy a lumiraxocib 100 mg-os adagban alkalmazva a hepatotoxicitás megnövekedett kockázatával jár.

A CHMP az ügyet a 2007. novemberi plenáris ülésén vitatta meg, és megindították a módosított 2001/83/EK irányelv 107. cikk (2) bekezdése szerinti eljárást.

#### **Biztonságosság**

Klinikai vizsgálatokból származó bizonyíték áll rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy a lumiraxocib a naproxenhez, az ibuprofenhez és a celecoxibhoz viszonyítva a májat érintő nem kívánt hatások nagyobb kockázatával jár. Ezen túlmenően a lumiraxocib alkalmazásához társuló májbetegségre vonatkozó számos (2007. november 15-ig összesen 181) spontán bejelentés történt, beleértve azt a 74 esetet is, melyet a lumiraxocibbal összefüggésben lévőnek és súlyosnak ítélték. Jóllehet ezeknek az eseteknek a többsége 200 és 400 mg-os adagokkal volt összefüggésben, a 100 mg-os adagokkal kapcsolatban is történtek bejelentések, ami az a lumiraxocib EU-ban engedélyezett adagja. A spontán bejelentések aránya alapján nem lehet megbízható becslést adni a kockázat nagyságrendjére. A rendelkezésre álló adatok (klinikai vizsgálati eredmények és spontán bejelentések) a dózistól és valószínűleg az alkalmazás időtartamtól függő hatásokat sugalmazzak, jóllehet néhány eset rövid időtartamú (ráadásul 100 mg-os adaggal végzett) kezelést követően figyeltek meg.

Elfogadott tény, hogy a lumiraxocib naponta egyszer 100 mg adagban alkalmazva gastrointestinalis biztonságossági előnyöket kínál az 1000 mg naproxennel és a 2400 mg ibuprofennal szemben. Nem ismert és kérdéses azonban, hogy ezek az előnyök akkor is fennállnának-e, ha a NSAID-t egy protonpumpa inhibitorral együtt, vagy egyidejűleg kis dózisu acetilszalicilsavval kezelt betegnél alkalmazzák. A lumiraxocib gastrointestinalis előnyei nem igazoltak a celecoxibbal, egy másik COX-2 inhibitorral szemben.

Jelenleg több kockázatcsökkentő intézkedés van érvényben, beleértve a korábban vagy jelenleg májműködési zavarban szenvedő, vagy a más hepatotoxikus gyógyszerrel folyamatban lévő kezelés alatt álló betegekben történő alkalmazás kontraindikációját, valamint a kezelés megkezdése előtti és a kezelés alatti májfunkció vizsgálatra vonatkozó ajánlást. A (nem kívánt hatásokra vonatkozó bejelentések legutóbbi elemzése alapján) rendelkezésre álló bizonyítékok azonban azt sugalmazzák, hogy a jelenlegi monitorozási kívánalmak és kockázatcsökkentő intézkedések valószínűleg nem elegendőek a beteg biztonságának kielégítő garantálásához.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja további kockázatcsökkentő intézkedéseket javasolt, így például a csomagolási méret korlátozását a kétheti kezeléshez szükséges mennyiségre, egy kezelési nyilvántartás bevezetését és egy hosszú távú epidemiológiai kohort vizsgálat lefolytatását. Egy ilyen

rövid kezelési időtartam azonban nem egyeztethető össze egy krónikus betegség (a térd és a csípő osteoarthrosisa) hatásos kezelésével, és figyelembe véve a betegség jellemzőit a lumiracoxib ismételt alkalmazását tenné szükségessé. A kezelési periódusok közötti intervallum és a májfunkció vizsgálatok kielégítően biztonságos alkalmazást nyújtó gyakorisága lényegében ismeretlen. Ezen túlmenően az engedélyezetttnél magasabb adagoknak az ajánlottnál hosszabb ideig történő alkalmazásának („off-label” use) a kockázata további aggályokat vetett fel a kockázatoknak a dózistól és a kezelés időtartamától függő lehetséges növekedése miatt. Végezetül, a jelenlegi és az újonnan javasolt korlátozások nem tekinthetők kielégítően megnyugtatónak az olyan nemkívánatos máj mellékhatások megelőzésére, mint amilyenek a spontán bejelentésekben szerepelnek.

### **Előny/kockázat arány**

A lumiracoxib a térd és a csípő osteoarthritisének kezelésére javallt, ami egy olyan krónikus, de az életet nem fenyegető betegség, ami rendszerint hosszú távú kezelést igényel. A lumiracoxib, a nagy dózisu NSAID szerekkel összehasonlítva, igazolt gastrointestinalis előnyökkel rendelkezik. Léteznek azonban összehasonlítható gastrointestinalis biztonságossági profillal rendelkező alternatívák, beleértve a más COX-2 inhibitorokat vagy a gyomor megfelelő védelme mellett alkalmazott NSAID-eket. A lumiracoxib alkalmazása során a májat érintő súlyos nem kívánt gyógyszerhatás megnövekedett kockázatát azonosították, aminek a korai megjelenését sem lehet kizárni. A javasolt kockázatcsökkentő intézkedések nem tekinthetők sem a beteg megfelelő biztonságát garantálónak sem pedig megvalósíthatónak, figyelembe véve a jóváhagyott klinikai javallatot.

Mindezeket az elemeket figyelembe véve a CHMP azt a következtetést vonta le, hogy a lumiracoxib előny/kockázat aránya nem tekinthető kedvezőnek, és az I. mellékletben felsorolt gyógyszerkészítmények forgalomba hozatali engedélyének visszavonását javasolta.

## A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY VISSZAVONÁSÁNAK INDOKLÁSA

Tekintettel arra, hogy

A bizottság figyelembe vette a 100 mg adagban alkalmazott lumiracoxib tartalmú gyógyszerkészítményekre vonatkozó módosított 2001/83/EK irányelv 107. cikke szerinti eljárást;

A bizottság figyelembe vette, hogy a lumiracoxib javallata a térd és a csípő osteoarthritisének tüneti kezelése, és hogy ez nem az életet veszélyeztető betegség. Ezen túlmenően a bizottság megjegyezte, hogy léteznek alternatív kezelési lehetőségek is;

A bizottság azt a következtetést vonta le, hogy egyre több, a 100 mg-os adagban alkalmazott lumiracoxibbal járó hepatoxicitás megnövekedett kockázatára vonatkozó bizonyíték áll rendelkezésre, és néhány esetben nem zárható ki a hepatotoxicitás rövid távon történő megjelenése;

A bizottság úgy ítélte meg, hogy a javasolt kockázatcsökkentő intézkedések nem tekinthetők sem a beteg megfelelő biztonságát garantálónak sem pedig megvalósíthatónak, figyelembe véve a jóváhagyott klinikai javallatot.

A bizottság, tekintettel a fenti megállapításokra, azt a következtetést vonta le, hogy a 100 mg adagban alkalmazott lumiracoxib tartalmú gyógyszerkészítmények előny/kockázat aránya nem kedvező.

A módosított 2001/83/EK irányelv 107. cikk (2) bekezdésének rendelkezéseit követve az ügynökség emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) 2007. december 13-án az I. mellékletben felsorolt valamennyi lumiracoxib tartalmú gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélyének visszavonását javasoló szakvéleményt készített. A CHMP ajánlásában az is szerepel, hogy a közegészségügy védelmében ideiglenes intézkedésekre van szükség, és ezért azt javasolja, hogy az Európai Bizottság haladéktalanul függessze fel a lumiracoxib tartalmú gyógyszerkészítmények forgalmazását és alkalmazását a végleges intézkedések elfogadására váró valamennyi érintett EU tagállamban.