

## **BIJLAGE II**

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE INTREKKING VAN DE  
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN, OPGESTELD DOOR HET EMEA**

## **WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES**

### **ALGEMENE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN GENEESMIDDELEN DIE LUMIRACOXIB BEVATTEN (zie bijlage I)**

Lumiracoxib is een niet-steroïde ontstekingsremmend geneesmiddel (NSAID) dat behoort tot de groep selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers (COX-2), geïndiceerd bij symptomatische verlichting bij de behandeling van artrose van de knie en heup.

Geneesmiddelen die 100 mg lumiracoxib bevatten zijn in 2003 goedgekeurd in het Verenigd Koninkrijk (VK) en zijn in een aantal EU-lidstaten via wederzijdse erkenning goedgekeurd (zie bijlage I voor een overzicht van lumiracoxib-bevattende geneesmiddelen die in de EU zijn goedgekeurd). Ze zijn verkrijgbaar onder de fantasienamen Frexocel, Hirzia, Prexige en Stellige, in de vorm van filmomhulde tabletten voor orale toediening.

Op 9 november 2007 gaf de Britse bevoegde instantie (MHRA) een snelle waarschuwing af waarin zij de lidstaten, het EMEA en de Europese Commissie in overeenstemming met artikel 107 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, informeerde over de intentie om de vergunningen voor het in de handel brengen van lumiracoxib-bevattende geneesmiddelen in de lidstaat vrijwillig terug te trekken. In haar beoordeling kwam het MHRA tot de conclusie dat lumiracoxib in de dosis van 100 mg gepaard ging met een verhoogd risico van hepatotoxiciteit.

Het CHMP heeft de kwestie besproken tijdens zijn plenaire bijeenkomst van november 2007 en de procedure is in overeenstemming met artikel 107, lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, gestart.

#### **Veiligheid**

Uit klinische proeven is bewijs naar voren gekomen dat lumiracoxib gepaard gaat met een hoger risico voor ongewenste voorvallen met betrekking tot de lever in vergelijking met naproxen, ibuprofen en celecoxib. Daarnaast is een aantal spontane meldingen van leverstoornissen ontvangen, geassocieerd met het gebruik van lumiracoxib (tot 15 november 2007, in totaal 181), waaronder 74 meldingen waarvan werd geoordeeld dat ze gerelateerd waren aan lumiracoxib en dat ze ernstig waren. Hoewel de meeste van deze voorvallen werden gemeld bij doses van 200 of 400 mg, zijn er ook meldingen geweest met betrekking tot de dosis van 100 mg, de in de EU goedgekeurde dosis. Het is niet mogelijk om op basis van aantallen spontane meldingen een betrouwbare schatting te doen van de grootte van het risico. De beschikbare gegevens (resultaten van klinische proeven en spontane meldingen) duiden op een dosisafhankelijk en mogelijk tijdsduurafhankelijk effect, hoewel sommige gevallen (zelfs bij de dosis van 100 mg) zijn waargenomen na een kortdurende behandeling.

Erkend wordt dat lumiracoxib 100 mg eenmaal daags op gastro-intestinaal gebied een veiligheidsvoordeel biedt in vergelijking met naproxen 1 000 mg en ibuprofen 2 400 mg. Het is echter onbekend en twijfelachtig of deze voordelen gehandhaafd blijven als de NSAID gelijktijdig toegediend wordt met een protonpompremmer of aan patiënten die tegelijkertijd een lage dosis acetylsalicylzuur innemen. Er is geen gastro-intestinaal voordeel van lumiracoxib aangetoond ten opzichte van celecoxib, een andere COX-2-remmer.

Er zijn reeds diverse maatregelen getroffen om het risico te minimaliseren, waaronder een contra-indicatie bij patiënten met huidige of vroegere leverdisfunctie of patiënten die behandeld worden met andere geneesmiddelen die toxisch zijn voor de lever; en aanbevelingen voor controle van de leverfunctie bij baseline en tijdens de behandeling. Het beschikbare bewijs (gebaseerd op de laatste analyse van meldingen van ongewenste reacties) duidt er echter op dat de bestaande controle-eisen en

andere maatregelen ter minimalisering van het risico wellicht niet volstaan om de veiligheid van de patiënt voldoende te waarborgen.

Aanvullende maatregelen ter minimalisering van het risico die zijn voorgesteld door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, omvatten beperking van de verpakkingsgrootte tot een behandeling van twee weken, het invoeren van een behandelregister en een langetermijn epidemiologisch cohortonderzoek. Een dergelijke korte behandelduur past echter niet bij een werkzame behandeling van een chronische ziekte (artrose van de knie en heup) en rekening houdend met de kenmerken van de aandoening zou hernieuwde toediening van lumiracoxib noodzakelijk zijn. En wat belangrijk is: het interval tussen de behandelperiodes en de frequentie van de leverfunctiecontrole die benodigd zouden zijn om het veilig gebruik te waarborgen, zijn onbekend. Bovendien ontstond extra bezorgdheid over het risico voor 'off-label'-gebruik van hogere doses dan goedgekeurd, voor langere periodes dan aanbevolen, vanwege de mogelijk dosis- en tijdsduurafhankelijke toename van het risico. Samenvattend worden de reeds aanwezige en onlangs voorgestelde beperkingen niet als voldoende geruststellend beschouwd om het risico van ongewenste reacties van de lever te voorkomen, zoals de reacties die spontaan zijn gemeld.

### **Baten/risicoverhouding**

Lumiracoxib is geïndiceerd bij de behandeling van artrose van de knie en heup, een chronische maar niet levensbedreigende aandoening waarbij meestal een langetermijnbehandeling noodzakelijk is. Lumiracoxib heeft een gastro-intestinaal voordeel getoond in vergelijking met hoge doses NSAID's. Er zijn echter alternatieven met een vergelijkbaar gastro-intestinaal veiligheidsprofiel, waaronder andere COX-2-remmers of NSAID's, mits gegeven in combinatie met maagbescherming. Er is bij lumiracoxib een verhoogd risico vastgesteld van ernstige hepatotoxische geneesmiddelreacties, waarvan een vroegtijdig optreden niet kan worden uitgesloten. De voorgestelde maatregelen ter minimalisering van het risico worden niet geacht de veiligheid van de patiënten voldoende te waarborgen en evenmin worden ze als realistisch beschouwd, gezien de goedgekeurde klinische indicatie.

Rekening houdend met al deze factoren heeft het CHMP besloten dat de baten/risicoverhouding voor lumiracoxib niet als positief wordt beschouwd en heeft het comité intrekking aanbevolen van de handelsvergunningen voor de in bijlage I genoemde geneesmiddelen.

## **REDENEN VOOR DE INTREKKING VAN DE VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Overwegende dat

het CHMP de procedure krachtens artikel 107 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, voor geneesmiddelen die lumiracoxib in de 100 mg dosis bevatten heeft bestudeerd;

het CHMP van mening was dat lumiracoxib geïndiceerd is bij symptomatische verlichting bij de behandeling van artrose van de knie en heup en dat dit geen levensbedreigende aandoening is, en dat het CHMP bovendien heeft opgemerkt dat er alternatieve behandelingen beschikbaar zijn;

het CHMP heeft geconcludeerd dat er toenemend bewijs is van het met lumiracoxib gepaard gaande risico van hepatotoxiciteit in een dosis van 100 mg en dat in sommige gevallen niet kan worden uitgesloten dat deze hepatotoxiciteit al na korte tijd optreedt;

het CHMP van mening was dat de voorgestelde maatregelen ter minimalisering van het risico de veiligheid van de patiënt niet voldoende kunnen waarborgen en dat ze niet realistisch zijn, gezien de goedgekeurde klinische indicatie,

heeft het CHMP, op grond van bovengenoemde bevindingen, geconcludeerd dat de baten/risicoverhouding van lumiracoxib-bevattende geneesmiddelen bij een dosis van 100 mg niet positief is.

In overeenstemming met de bepalingen uit artikel 107, lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) op 13 december 2007 een advies opgesteld waarin de intrekking wordt aanbevolen van de vergunningen voor het in de handel brengen voor alle lumiracoxib-bevattende geneesmiddelen in bijlage I. Het CHMP beval ook aan dat tijdelijke maatregelen noodzakelijk zijn om de volksgezondheid te beschermen en beveelt daarom de Europese Commissie aan dat het in de handel brengen en gebruik van lumiracoxib-bevattende geneesmiddelen onmiddellijk wordt opgeschort in alle betreffende EU-lidstaten, in afwachting van uiteindelijke maatregelen.