

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

L'ibuprofène est un médicament anti-inflammatoire non-stéroïdien (AINS) utilisé pour la réduction de l'inflammation, de la douleur et de la fièvre. Il est couramment utilisé et largement disponible sans ordonnance, généralement à des doses $\leq 1\ 200$ mg par jour, pour traiter un éventail d'affections, y compris la douleur, la fièvre, les affections rhumatismales et des affections mineures. L'ibuprofène est également prescrit pour la prise en charge chronique des affections rhumatismales comme l'ostéoarthrite (généralement à des doses supérieures à 1 200 mg par jour).

L'ibuprofène contient des quantités égales de R(-)-ibuprofène et de S(+)-ibuprofène. Étant donné que c'est l'énantiomère S(+)- qui confère l'activité anti-inflammatoire et analgésique et non pas l'énantiomère R(-)-, le dexibuprofène qui ne contient que le S(+)-ibuprofène est également disponible en tant que médicament. Les indications approuvées pour le dexibuprofène sont semblables à celles de l'ibuprofène.

Le risque cardiovasculaire (CV) des AINS, y compris l'ibuprofène, a été étroitement surveillé au cours des dernières années. Une précédente revue menée en 2006 a conclu que les AINS, en tant que classe de médicaments, étaient associés à un risque accru d'événements thrombotiques artériels, bien que le risque ait été considéré plus élevé pour les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2, également appelés coxibs). Les données d'essais cliniques à l'époque ont suggéré que l'ibuprofène, à une dose élevée (2 400 mg par jour), peut être associé à un risque accru d'événements thrombotiques artériels (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Globalement, les études épidémiologiques n'ont pas démontré que l'ibuprofène, à faibles doses ($\leq 1\ 200$ mg par jour), est associé à un risque accru d'événements thrombotiques artériels, en particulier l'infarctus du myocarde (IM)¹.

Une autre évaluation, menée par le CHMP en 2012, a pris en compte toutes les preuves publiées alors disponibles provenant des études épidémiologiques et aussi des méta-analyses d'essais cliniques et des études observationnelles ainsi que les résultats du projet de recherche sur la «sécurité des médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens» (SOS), financé par la Commission européenne au titre du septième programme-cadre. Sur la base des preuves disponibles, la revue a conclu, conformément aux conclusions précédentes, que l'ibuprofène, à doses élevées, peut être associé à un risque accru d'événements thrombotiques artériels, et que l'ibuprofène à faibles doses n'est pas toujours associé à un risque accru d'événements thrombotiques artériels².

Depuis la revue de 2012, le groupe de travail «Coxib et AINS traditionnels» (CNT) a publié les résultats d'une vaste méta-analyse de plus de 600 essais cliniques randomisés. Les résultats suggèrent que le risque cardiovasculaire avec l'ibuprofène à des doses élevées (2 400 mg) peut également être similaire à celui des inhibiteurs de la COX-2³.

À la lumière de ce qui précède, et compte tenu de l'utilisation répandue de l'ibuprofène, le Royaume-Uni a estimé qu'il est dans l'intérêt de l'Union de soumettre les médicaments contenant de l'ibuprofène et du dexibuprofène à usage systémique au PRAC et a demandé qu'il donne ses recommandations au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, pour déterminer si la nouvelle preuve du risque

1 Des informations sur la revue réalisée en 2006 sont disponibles à l'adresse suivante

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500054344.pdf

2 Des informations sur la revue réalisée en 2012 sont disponibles à l'adresse suivante

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500054344.pdf

3 Effets vasculaires et gastro-intestinaux supérieurs des anti-inflammatoires non-stéroïdiens: méta-analyses des données sur les participants individuels des essais randomisés. Groupe de travail «Coxib et AINS traditionnels» (CNT). The Lancet - 30 mai 2013.

d'événements thrombotiques lorsqu'ils sont utilisés chez les adultes à des doses élevées ou à des doses égales ou supérieures à 2 400 mg par jour, et si la nouvelle preuve d'interaction avec l'acide acétylsalicylique à faible dose nécessitent des mises à jour auprès des professionnels de santé et des patients, y compris des mises en gardes ou des contre-indications telles que celles mentionnées dans les informations sur le produit actuelles de l'ibuprofène, ou si une autre mesure réglementaire serait nécessaire.

Le champ d'application de la procédure comprend les médicaments contenant de l'ibuprofène (racémique) et du dexibuprofène (S(+)-ibuprofène). Bien qu'il y ait très peu de données disponibles concernant le risque thrombotique artériel du dexibuprofène ou concernant une éventuelle interaction entre le dexibuprofène et l'acide acétylsalicylique à faibles doses, il est raisonnable de supposer que le dexibuprofène et l'ibuprofène (racémique) partagent des risques similaires, d'où son inclusion dans le champ d'application de cette procédure de saisine.

Le champ d'application de la procédure de saisine a inclus les formulations systémiques uniquement (par exemple, formulations orales, formulations rectales) mais n'a pas inclus les produits autorisés uniquement pour les enfants ou les préparations topiques destinées à des effets locaux avec une faible absorption systémique (par exemple, crèmes, gels, sprays, préparations vaginales et ophtalmiques).

Dans les résultats de la méta-analyse en réseau du groupe CNT, qui ont en partie déclenché cet examen, des doses élevées d'ibuprofène (2 400 mg/jour) ont augmenté de manière significative les événements coronariens majeurs (ECM) (IM or décès par coronaropathie) mais pas les événements vasculaires majeurs (EVM) (IM non mortel, décès d'origine coronarienne, IM ou décès par coronaropathie, accident vasculaire cérébral non mortel, décès par un accident vasculaire cérébral, tout accident vasculaire cérébral et autres décès d'origine vasculaire). Les ratios des taux ajustés pour l'ibuprofène contre placebo pour les ECM et pour les EVM étaient de 2,22 (1,10-4,48) et 1,44 (0,89-2,33), respectivement. Dans les comparaisons des coxibs contre l'ibuprofène, les ratios des taux ont favorisé les coxibs pour les ECM et les EVM (à savoir un risque légèrement accru dans le groupe de l'ibuprofène par rapport au groupe des coxibs) mais ils n'étaient pas statistiquement significatifs.

Lors de l'examen initial du PRAC de la méta-analyse en réseaux du groupe CNT, un certain nombre de questions importantes concernant la méthodologie statistique ont été soulevées et ont été considérées comme limitant l'interprétation des résultats, en particulier pour les AINS traditionnels (AINSt), y compris l'ibuprofène. Par conséquent, des précisions supplémentaires ont été demandées au groupe CNT concernant l'utilisation de comparaisons indirectes pour les AINSt, la manipulation des essais sans événement et le suivi plus court que la moyenne des essais portant sur l'ibuprofène qui pourrait biaiser à la hausse les résultats pour l'ibuprofène.

Les réponses du groupe CNT aux questions de PRAC ont confirmé qu'il est peu probable que les essais sans événement et la randomisation éventuellement inégale aient introduit un biais significatif aux résultats de la méta-analyse en réseau pour l'ibuprofène. Les réponses ont également confirmé qu'il y a très peu de preuves randomisées comparant l'ibuprofène directement à un placebo et que les résultats de la méta-analyse en réseau provenaient principalement d'études qui ont comparé les coxibs à l'ibuprofène. Le PRAC était d'avis que cela rend difficile l'estimation de la taille de tous les biais qui auraient pu avoir été introduits par les différences des populations de l'étude et de la durée de l'étude.

Les réponses du groupe CNT ont également confirmé que les essais cliniques qui comparaient l'ibuprofène à un placebo étaient de plus courte durée que les essais cliniques qui comparaient l'ibuprofène aux coxibs. Par conséquent, il est probable que l'inclusion des essais qui comparaient l'ibuprofène à un placebo dans la méta-analyse en réseau puisse amplifier l'effet du traitement. Les données issues des essais sur l'ibuprofène contre un placebo sont trop limitées pour permettre de tirer des conclusions sur le risque.

Compte tenu des grandes incertitudes concernant la taille des biais possibles dans la méta-analyse en réseaux et la rareté des informations disponibles comparant directement l'ibuprofène à un placebo, le PRAC était d'avis que les conclusions sur l'ampleur du risque CV de l'ibuprofène tiré de cette méta-analyse devraient se baser sur les résultats des études ayant comparé l'ibuprofène aux coxibs et non sur les comparaisons indirectes issues de la méta-analyse en réseaux.

Globalement, le PRAC était d'avis que les données des essais portant sur les coxibs contre l'ibuprofène indiquent que les risques CV de l'ibuprofène à doses élevées peuvent être similaires à ceux des coxibs.

Plusieurs autres sources de données ont étayé la recommandation du PRAC, y compris les données disponibles des revues antérieures, des études cliniques, de la littérature publiée ainsi que des données soumises par les titulaires des autorisations de mise sur le marché (TAMM) des médicaments contenant de l'ibuprofène ou du dexibuprofène.

Le PRAC a été d'avis que les données d'essais cliniques suggèrent que les doses quotidiennes élevées d'ibuprofène (2 400 mg/jour) sont associées à un risque accru d'événements cardiovasculaires (IM, accident vasculaire cérébral), qui peut être similaire à celui observé avec les coxibs ou le diclofénac. L'examen des données épidémiologiques actualisées confirme les résultats des examens antérieurs de l'UE et ne suggère pas que l'ibuprofène à faibles doses ($\leq 1\ 200$ mg/jour) soit associé à un risque accru d'événements cardiovasculaires.

Le PRAC a noté qu'il n'y a pas ou qu'il y a des données limitées concernant le risque thrombotique artériel de l'ibuprofène à des doses entre 2 400 mg et 1 200 mg/jour et donc qu'il ne peut pas être déterminé exactement comment le risque change avec toutes les posologies. Cependant, le PRAC a envisagé la possibilité d'une augmentation dose-dépendante du risque avec l'augmentation des doses, entre 1 200 mg et 2 400 mg/jour.

L'effet de la durée du traitement par l'ibuprofène sur le risque cardiovasculaire n'a pas été suffisamment étudié et est donc incertain.

Le risque cardiovasculaire peut être plus élevé chez les patients souffrant de maladies cardiovasculaires, et les doses élevées d'ibuprofène devraient être évitées dans cette population. De même, des doses quotidiennes élevées ne devraient pas être recommandées chez les patients présentant des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires.

Le PRAC a considéré que, de manière générale, les informations sur le produit actuelles des médicaments contenant de l'ibuprofène contiennent déjà des informations suffisantes sur les risques cardiovasculaires. Cependant, les informations sur l'utilisation de doses élevées d'ibuprofène chez certaines populations présentant des maladies cardiovasculaires préexistantes et/ou des facteurs de risque pour des événements thrombotiques artériels méritent de plus amples clarifications, et des mises à jour doivent ainsi être apportées aux rubriques 4.4 et 4.8.

Bien qu'aucune donnée spécifique portant sur le risque cardiovasculaire du dexibuprofène ne soit disponible, un risque cardiovasculaire similaire à celui de l'ibuprofène à des doses élevées est attendu lorsque le dexibuprofène est utilisé à des doses équivalentes. Les données soumises par les titulaires des AMM ont largement étayé la définition des doses élevées dexibuprofène comme étant 50 % de la dose élevée d'ibuprofène. Le PRAC a conclu que les informations sur le produit pour le dexibuprofène doivent être modifiées de la même façon que les informations sur le produit pour l'ibuprofène.

Concernant l'interaction entre l'ibuprofène et l'acide acétylsalicylique, le PRAC est d'avis que les nouvelles données pharmacodynamiques et épidémiologiques étudiant une éventuelle interaction entre l'ibuprofène et l'acide acétylsalicylique sont compatibles avec les conclusions de la précédente vaste revue de l'UE à ce sujet – même si les études pharmacodynamiques montrent que l'ibuprofène inhibe l'effet antiplaquettaire de l'acide acétylsalicylique lors d'une administration simultanée, les implications

cliniques d'une telle interaction restent incertaines. Le PRAC a en outre conclu que la possibilité qu'une utilisation régulière à long terme de l'ibuprofène puisse réduire l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique à faible dose ne peut être exclue.

Le PRAC était d'avis que des mises à jour devraient être apportées aux rubriques 4.5 et 5.1 pour refléter les données actuelles sur l'éventuel effet clinique de l'interaction pharmacodynamique lorsque l'ibuprofène est pris avec l'acide acétylsalicylique.

Les données disponibles sur une éventuelle interaction entre le dexibuprofène et l'acide acétylsalicylique sont limitées. Cependant, les résultats d'une seule étude pharmacodynamique soumis par l'un des titulaires d'AMM en réponse aux questions du PRAC suggèrent que le dexibuprofène réduit également, *ex vivo*, l'effet antiplaquettaire de l'acide acétylsalicylique. Le PRAC a estimé que toute mise à jour apportée aux informations sur le produit pour l'ibuprofène doit également s'appliquer aux informations sur le produit pour le dexibuprofène, en prenant en considération tous les détails spécifiques au dexibuprofène, par exemple, la dose équipotente.

La recommandation de mise à jour des informations sur le produit doit s'appliquer à tous les médicaments contenant de l'ibuprofène et du dexibuprofène, quelle que soit la dose quotidienne maximale recommandée.

Compte tenu de tout ce qui précède, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de l'ibuprofène et du dexibuprofène (formulations systémiques) demeure favorable, sous réserve des modifications convenues des informations sur le produit.

Conclusions générales et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Considérant que:

- le PRAC a examiné la procédure au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE lancée au vu des données de pharmacovigilance, pour les médicaments contenant de l'ibuprofène et du dexibuprofène (formulations systémiques).
- le PRAC a pris en compte la totalité des données disponibles concernant le risque cardiovasculaire des médicaments contenant de l'ibuprofène et du dexibuprofène et concernant l'éventuelle interaction entre l'ibuprofène/dexibuprofène et l'acide acétylsalicylique, en prenant acte des conclusions des examens antérieurs, des éléments soumis par les titulaires des AMM et des données émergentes mises à disposition par des chercheurs indépendants.
- le PRAC a considéré qu'en ce qui concerne les risques thrombotiques artériels de l'ibuprofène, les données disponibles à ce jour, issues d'essais cliniques randomisés, d'études observationnelles et d'études épidémiologiques individuelles, y compris d'une méta-analyse de ces études, permettent de conclure que l'ibuprofène à doses élevées (2 400 mg par jour ou plus) est associé à un risque accru d'événements thrombotiques artériels. Il a été observé que le risque peut être similaire à celui des inhibiteurs sélectifs de la Cox-2. Les données disponibles ne suggèrent pas que l'ibuprofène à faibles doses (égales ou inférieures à 1 200 mg par jour) soit associé à un risque accru d'événements thrombotiques artériels.
- le PRAC a considéré que, bien qu'on ne dispose pas de données spécifiques sur le risque cardiovasculaire du dexibuprofène, un risque cardiovasculaire similaire à celui de l'ibuprofène à doses élevées est attendu lorsque le dexibuprofène est utilisé à des doses équipotentes.
- le PRAC a considéré qu'au vu de l'interaction entre l'ibuprofène/dexibuprofène et l'acide acétylsalicylique, les études pharmacodynamiques disponibles à ce jour montrent que

l'ibuprofène/dexibuprofène inhibe l'effet antiplaquettaire de l'acide acétylsalicylique lors d'une administration concomitante. Cependant, les données épidémiologiques disponibles à ce jour ne démontrent pas une interaction cliniquement significative, mais la possibilité qu'une utilisation régulière à long terme de l'ibuprofène puisse réduire l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique à faible dose ne peut être exclue.

- le PRAC a considéré que, en termes généraux, les informations sur le produit actuelles des médicaments contenant de l'ibuprofène et du dexibuprofène contiennent déjà des informations suffisantes concernant les risques cardiovasculaires et concernant l'interaction pharmacodynamique avec l'acide acétylsalicylique. Cependant, le PRAC a conclu que les informations sur les risques associés à l'utilisation de doses élevées d'ibuprofène/dexibuprofène chez certaines populations présentant des maladies cardiovasculaires préexistantes et/ou des facteurs de risque pour des événements thrombotiques artériels méritent de plus amples clarifications, ainsi que des informations supplémentaires sur l'éventuel effet clinique de l'interaction pharmacodynamique lorsqu'ils sont pris avec l'acide acétylsalicylique.

Le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de l'ibuprofène et du dexibuprofène (formulations systémiques) demeure favorable, sous réserve de modifications convenues des informations sur le produit.

Par conséquent, le PRAC a recommandé la modification des termes des autorisations de mise sur le marché de tous les médicaments mentionnés à l'annexe I et pour lesquelles les modifications des rubriques concernées des résumés des caractéristiques du produit et des notices sont exposées à l'annexe III des recommandations du PRAC.

Accord du CMDh

Le CMDh, après avoir examiné la recommandation du PRAC datée du 10 avril 2015, conformément à l'article 107 duodecies, paragraphes 1 et 2, de la directive 2001/83/CE, a adopté la totalité des conclusions scientifiques du PRAC et la modification des termes des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant de l'ibuprofène ou du dexibuprofène (formulations systémiques), exposée à l'annexe III.

Le calendrier de mise en œuvre de l'accord figure à l'annexe IV.