

[PDF udgave \(150 KB\)](#)

Medlemmerne af Folketingets Europaudvalg  
og deres stedfortrædere

Bilag

Journalnummer

Kontor

1

400.C.2-0

EUK

20. april 2004

## **KOMITÉSAG**

Til underretning for Folketingets Europaudvalg vedlægges Indenrigs- og Sundhedsministeriets notat samt grundnotat om forslag til kommissionsbeslutning om markedsføring i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF af humanmedicinske lægemidler, som indeholder det virksomme stof "Celecoxib".

Kommissionen har oplyst, at medlemsstaternes stillingtagen skal være formanden for forskriftskomiteén i hænde senest den 23. april 2004.

**Notat til Folketingets Europaudvalg om forslag til kommissionsbeslutning om markedsføring i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF af humanmedicinske lægemidler, som indeholder det virksomme stof "Celecoxib"**

./.

Ovennævnte forslag er beskrevet i vedlagte grundnotat.

Forslaget behandles i skriftlig procedure, og Kommissionen har oplyst, at medlemsstaternes stillingtagen skal være foranden for forskriftskomiteén i hænde senest den 23. april 2004.

Der er allerede i dag udstedt nationale markedsføringstilladelser til lægemidler, som indeholder stoffet celecoxib i samtlige medlemsstater.

Artikel 31 i direktiv 2001/83/EF kan imidlertid i særlige tilfælde anvendes af medlemsstaterne, Kommissionen eller indehaveren af en markedsføringstilladelse til at rejse en sag vedrørende en markedsføringstilladelse, såfremt en sag har interesse for Fællesskabet. Spørgsmålet indbringes for agenturets ekspertudvalg CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products) for at få det behandlet med en begrundet udtalelse efter proceduren i artikel 32, inden der træffes afgørelse om en markedsføringstilladelse bør opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages.

I juli 2002 anmodede Frankrig CPMP om at fremsætte en udtalelse om hvorvidt markedsføringstilladelserne for lægemidler indeholdende COX-2-hæmmere (celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, valdecoxib og parecoxib) burde opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages, i forbindelse med en revurdering af benefit/risk-forholdet for denne klasse af produkter.

De specifikke spørgsmål vedrørte sikkerheden for mavearmkanalen og hjertekarsystemet. I oktober 2002 fremsatte CPMP yderligere spørgsmål vedrørende alvorlige overfølsomhedsreaktioner og alvorlige hudreaktioner under behandling med COX-2 hæmmere.

CPMP afgav en udtalelse den 20. november 2003.

Efter vurderingen af de fremlagte oplysninger om celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, valdecoxib og parecoxib vedtog CPMP en harmoniseret ordlyd til indsættelse i produktresuméet for alle COX-2-hæmmere, som er omfattet af den indbragte sag eller omfattet af den faglige vurdering. I sin begrundelse for ændringerne i produktresuméet

Udvalget fandt ikke, at der burde tilføjes nye kontraindikationer i nogen af de pågældende produktresuméer.

Udvalget konkluderede, at der skulle tilføjes en advarsel om den gastrointestinale sikkerhed af lægemidler indeholdende celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib og valdecoxib, hovedsagelig vedrørende samtidig anvendelse af acetylsalicylsyre.

Udvalget konkluderede, at der skulle tilføjes en advarsel om den kardiovaskulære sikkerhed af lægemidler indeholdende celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib og valdecoxib, hovedsagelig vedrørende risikoen for blodprop i hjertet.

Udvalget konkluderede, at der skulle tilføjes/ændres en advarsel om mulige alvorlige hudreaktioner og hypersensitivitetsreaktioner fremkaldt af lægemidler indeholdende celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib og valdecoxib.

Udvalget fandt som følge heraf, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib og valdecoxib fortsat er gunstigt.

Det er Lægemiddelstyrelsens opfattelse, at forslaget udgør en forbedring af sundhedsbeskyttelsen, idet nogle vigtige informationer om lægemidlernes sikkerhed for mavetarmkanal, hjertekarsystem og hud nu er præciseret i produktinformationen.

Det er Lægemiddelstyrelsens vurdering, at de pågældende lægemidler fortsat fuldt ud lever op til de krav, der stilles til lægemidlers effekt, sikkerhed og kvalitet. Det er Lægemiddelstyrelsens opfattelse, at ændringerne i markedsføringstilladelserne til de pågældende lægemidler vil indebære behandlingsmæssige fordele.

Regeringen kan på denne baggrund støtte Kommissionens forslag.

# Grundnotat til Folketingets Europaudvalg om forslag til kommissionsbeslutning om markedsføring i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF af humanmedicinske lægemidler som indeholder det virksomme stof "Celecoxib"

## 1. Indledning

Kommissionens forslag (EMEA/H/A-31/503) til den ovenfor nævnte beslutning er fremsendt til medlemsstaterne den 23. marts 2004.

Forslaget har som retsgrundlag artikel 10, stk. 2, i Rådets forordning 2309/93 om fastlæggelse af fællesskabsprocedurer for godkendelse og overvågning af human- og veterinærmedicinske lægemidler og om oprettelse af et europæisk agentur for lægemiddelvurdering.

Forslaget behandles i skriftlig procedure, og Kommissionen har oplyst, at medlemsstaternes stillingtagen til forslaget skal være foranden for forskriftskomiteén i hænde senest den 23. april 2004.

Der er allerede udstedt nationale markedsføringstilladelser til lægemidler indeholdende celecoxib i samtlige medlemsstater.

Artikel 31 i direktiv 2001/83/EF kan imidlertid i særlige tilfælde anvendes af medlemsstaterne, Kommissionen eller indehaveren af en markedsføringstilladelse til at rejse en sag vedrørende en markedsføringstilladelse, såfremt en sag har interesse for Fællesskabet. Spørgsmålet indbringes for agenturets ekspertudvalg CPMP (Comittee for Proprietary Medicinal Products) for at få det behandlet med en begrundet udtalelse efter proceduren i artikel 32, inden der træffes afgørelse om en markedsføringstilladelse bør opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages.

I juli 2002 anmodede Frankrig CPMP om at fremsætte en udtalelse om hvorvidt markedsføringstilladelserne for lægemidler indeholdende COX-2-hæmmere (celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, valdecoxib og parecoxib) burde opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages, i forbindelse med en revurdering af benefit/risk-forholdet for denne klasse af produkter.

4

De specifikke spørgsmål vedrørte sikkerheden for mavearmkanalen og hjertekarsystemet. I oktober 2002 fremsatte CPMP yderligere spørgsmål vedrørende alvorlige overfølsomhedsreaktioner og alvorlige hudreaktioner under behandling med COX-2 hæmmere.

CPMP afgav en udtalelse den 20. November 2003. Indholdet er nærmere beskrevet i afsnit 2 i dette notat.

Kommissionens beslutning træffes efter forvaltningsproceduren i Det Stående Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler. Hvis der er kvalificeret flertal for forslaget, vedtager Kommissionen forslaget. Opnås der ikke kvalificeret flertal, forelægger

Kommissionen foreslår for Rådet, der træffer afgørelse med kvalificeret flertal. Rådet kan forkaste forslaget ved simpelt flertal.

Har Rådet ikke inden for en frist på 3 måneder truffet nogen afgørelse, vedtager Kommissionen forslaget.

## 2. Forslagets formål og indhold

Vedtagelse af kommissionens forslag til beslutning indebærer, at de 15 medlemslande, her i blandt Danmark, som er omfattet af artikel 31 proceduren, efterkommer denne beslutning senest 30 dage efter meddelelsen heraf. Medlemsstaterne underretter straks Kommissionen og CPMP herom.

### *Beskrivelse af proceduren og CPMP's udtalelse*

COX-2 hæmmerne celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, parecoxib og valdecoxib er en forholdsvis ny gruppe stoffer, hvis fælles farmakologiske virkning er selektiv hæmning af enzymet cyclooxygenase-2. Lægemidlerne er dermed en videreudvikling af de ældre "gigtmidler" (NSAIDs), som både hæmmer cyclooxygenase 1 (COX-1) og 2 (COX-2).

COX-2 hæmmere anvendes især til behandling af patienter med kroniske inflammatoriske degenerative ledsygdomme som leddegigt og slidgigt. Nogle COX-2 hæmmere er desuden godkendt til akutte smerter og menstruationssmerter. Valdecoxib er godkendt efter, at artikel 31 proceduren blev indledt. Parecoxib, der er et prodrug til valdecoxib, er godkendt til korttidsbehandling af postoperative smerter ved intravenøs eller intramuskulær indgift. Anvendelsesområdet er dermed næsten sammenfaldende med de ældre NSAIDs.

På grund af COX-2 hæmmernes bedre sikkerhedsprofil med hensyn til risiko for blødning, sår og perforation i mavesækken har forbruget været meget stort, og der foreligger en omfattende mængde toksikologiske, farmakologiske, kliniske og epidemiologiske data.

Ved den første godkendelse forelå der ikke tilstrækkelige data til dokumentation af lægemidlernes virkning og sikkerhed på længere sigt ved behandling af kroniske ledsygdomme sammenlignet med de ældre NSAIDs. Desuden havde man kun begrænset kendskab til sikkerheden af COX-2-hæmmere under normal brug, dvs. uden

5

for kliniske undersøgelser, som det er tilfældet med alle nye lægemidler, der indføres i klinisk praksis. Der er udført store kliniske undersøgelser (VIGOR: rofecoxib versus naproxen, CLASS: celecoxib versus diclofenac eller ibuprofen) med anvendelse af høje doser, og resultaterne er publiceret og omhandler specielt sikkerheden for mavesækken.

I sin vurdering udtaler CPMP, at virkningen ved kroniske ledsygdomme er større end placebos og svarer til virkningen af klassiske NSAIDs (diclofenac, naproxen, ibuprofen) i sammenlignende kliniske undersøgelser med ækvipotent dosering og samme behandlingsvarighed.

Hvad angår lægemidlets sikkerhed, finder CPMP ikke, at der er blevet påvist væsentlige og vedvarende fordele med hensyn til bivirkninger for mavetarmkanalen af COX-2 hæmmere sammenlignet med konventionelle NSAIDs. Det er almindeligt kendt, at forskellige NSAIDs ikke har kvantitative risiko for maveblødning. De kliniske oplysninger, der blev forelagt specielt for celecoxib, var forenelige med, at stoffet har fordele sammenlignet med naproxen med hensyn til gastrointestinal påvirkning. Hvad

angår gastrointestinal sikkerhed i forbindelse med udvikling af komplicerede mavesår svarede stoffet til de ældre NSAIDs ibuprofen og diclofenac, som også normalt opfattes som de mest "sikre" i klassen.

CPMP besluttede derfor, at der for alle COX-2-hæmmere tilføjes en generel udtalelse om patienter med risiko for at udvikle gastrointestinale komplikationer i forbindelse med NSAIDs i produktresuméets afsnit 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen" og 5.1 "Farmakodynamiske egenskaber".

CPMP vurderede også sikkerheden af kombinationen af COX-2 hæmmere og acetylsalicylsyre (ASA). ASA anvendes i en lille dosis hyppigt til at forebygge blodpropper, idet stoffet hæmmer blodpladernes evne til at klumpe sammen. Klassiske NSAIDs hæmmer COX-1, som findes i blodplader, og har dermed en vis om end mindre virkning end ASA mod dannelse af blodprop. COX-2 findes ikke i blodplader, og derfor har COX-2 hæmmere ingen forebyggende virkning mod blodpropper. COX-2 hæmmernes fordele, at bevirke mindre risiko for mavesår og mindre risiko for blødning, har været et argument for især at anvende disse midler til ældre personer, som synes at have størst risiko for komplikationer fra mavesækken. Til gengæld har ældre personer hyppigere hjertekarsygdomme med risiko for blodprop og bruger hyppigere "hjertemagnyl".

CPMP konkluderede, at det er uvist om den gastrointestinale toksicitetsprofil af COX-2-hæmmere anvendt sammen med ASA er ringere end af konventionelle NSAIDs anvendt sammen med ASA, men intet tyder på, at den skulle være bedre. På grundlag af den nuværende viden om celecoxib er produktresuméet blevet ajourført med tilføjelse af muligheden for større gastrointestinal toksicitet end af COX-2-hæmmere eller acetylsalicylsyre anvendt hver for sig.

Som beskrevet ovenfor har COX-2-hæmmere, herunder celecoxib, ingen hæmmende virkning på blodplader i terapeutisk dosering. Forskellen i virkning på blodplader mellem COX-1-hæmmende NSAIDs og selektive COX-2-hæmmere kan have klinisk betydning for patienter med risiko for udvikling af blodpropper. Der foreligger en

6

tendens til større risiko for blodprop i hjertet i forbindelse med celecoxib end med naproxen og diclofenac, og COX-2-hæmmere kan anses at have lidt større kardiovaskulær risiko end konventionelle NSAIDs.

Derfor skal produktresuméet for alle COX-2-hæmmere, herunder celecoxib, ændres, i afsnit 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen" ved tilføjelse af en advarsel for patienter med tidligere hjertekarsygdom og patienter, som anvender ASA i lav dosering til forebyggelse af blodpropper.

I forhold til klassiske NSAIDs, især diclofenac, var hyppigheden af hudreaktioner, specielt udslæt, betydeligt højere med celecoxib i de tre undersøgelser MAA, CLASS og SUCCESS. Resultaterne giver grundlag for at konkludere, at patienter i behandling med celecoxib har større risiko for at få udslæt end patienter som får diclofenac, og måske også større risiko for at udvikle nældefeber end patienter som får andre NSAIDs. Der er endvidere indberettet enkeltstående tilfælde af mere alvorlige hudreaktioner (Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse) i forbindelse med celecoxib. Hyppigheden ser ikke ud til at være anderledes end for konventionelle NSAIDs.

Derfor besluttede CPMP, at der for samtlige COX-2-hæmmere indsættes/ændres en generel redegørelse om hypersensitivitet og alvorlige hudreaktioner i produktresuméets afsnit 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen".

Efter vurderingen af de fremlagte oplysninger om celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, valdecoxib og parecoxib vedtog CPMP en harmoniseret ordlyd til indsættelse i produktresuméet for alle COX-2-hæmmere, som er omfattet af den indbragte sag eller omfattet af den faglige vurdering.

I sin begrundelse for ændringerne i produktresuméet anfører CPMP følgende betragtninger:

Udvalget fandt ikke, at der burde tilføjes nye kontraindikationer i nogen af de pågældende produktresuméer.

Udvalget konkluderede, at der skulle tilføjes en advarsel om den gastrointestinale sikkerhed af lægemidler indeholdende celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib og valdecoxib, hovedsagelig vedrørende samtidig anvendelse af acetylsalicylsyre.

Udvalget konkluderede, at der skulle tilføjes en advarsel om den kardiovaskulære sikkerhed af lægemidler indeholdende celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib og valdecoxib, hovedsagelig vedrørende risikoen for blodprop i hjertet.

Udvalget konkluderede, at der skulle tilføjes/ændres en advarsel om mulige alvorlige hudreaktioner og hypersensitivitetsreaktioner fremkaldt af lægemidler indeholdende celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib og valdecoxib.

Udvalget fandt som følge heraf, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib og valdecoxib fortsat er gunstigt.

### **3. Nærheds- og proportionalitetsprincippet**

7

Der er tale om en gennemførelsesforanstaltning for en allerede vedtagen retsakt.

### **4. Udtalelser**

Europaparlamentet skal ikke udtale sig om forslaget.

### **5. Forslagets konsekvenser for Danmark**

COX-2 hæmmerne har efter den oprindelige godkendelse fået en meget stor markedsandel, selv om de klassiske NSAIDs fortsat udgør over 70% af det samlede forbrug af "gigtmidler" i Danmark. CPMP's samlede faglige vurdering ændrer ikke på de godkendte indikationsområder, idet udvalget finder, at virkningen er ligeværdig med de ældre NSAIDs. Udvalget finder heller ikke grund til specifikt at udelukke nye patientpopulationer fra at blive behandlet med de i forslaget nævnte lægemidler ud fra de nævnte sikkerhedsoplysninger.

Alligevel indeholder CPMP's samlede faglige vurdering en række betragtninger. For det første synes der ikke at være væsentlige og vedvarende fordele med hensyn til at undgå bivirkninger for mavearmkanalen af COX-2 hæmmere sammenlignet med konventionelle NSAIDs, det gælder især, når man sammenligner med de mest sikre NSAIDs, ibuprofen og diclofenac.

For det andet foreligger der en tendens til større risiko for blodprop i hjertet i forbindelse med celecoxib end med NSAIDs. COX-2-hæmmere kan anses at have lidt større kardiovaskulær risiko end konventionelle NSAIDs.

I betragtning af at COX-2 hæmmere især er markedsført og anvendt som førstevalgspræparater til ældre mennesker, som er i særlig risiko for komplikationer fra mavetarmkanalen, men som også hyppigst har behov for behandling med acetylsalicylsyre pga. risiko for blodprop, er det spørgsmålet om de to kontrasterende udsagn i produktresumeeet vedrørende kombinationen af acetylsalicylsyre og COX-2 hæmmere, hvor et fravalg af acetylsalicylsyre betyder øget risiko for blodprop og et tilvalg øget risiko for blødning, sår eller perforation i mavesækken, i fremtiden kan begrunde at COX-2 hæmmere skulle foretrækkes frem for klassiske NSAIDs til behandling af ældre patienter.

Forslaget udgør en forbedring af sundhedsbeskyttelsen, idet visse vigtige informationer om lægemidlernes sikkerhed for mavetarmkanal, hjertekarsystem og hud nu er præciseret i produktinformationen.

Det er Lægemiddelstyrelsens vurdering, at de pågældende lægemidler fortsat fuldt ud lever op til de krav, der stilles til lægemidlers effekt, sikkerhed og kvalitet. Det er Lægemiddelstyrelsens opfattelse, at ændringerne i markedsføringstilladelserne til de pågældende lægemidler vil indebære behandlingsmæssige fordele.

Forslaget vil ikke have statsfinansielle konsekvenser.

En vedtagelse af Kommissionens forslag vil ikke kræve lovgivning, men indebærer pligt

8

for administrationen til at anerkende den pågældende beslutning som bindende for Danmark.

## **6. Høring**

Ansøgninger om markedsføringstilladelser til lægemidler foreligger Lægemiddelstyrelsen ikke for andre myndigheder eller organisationer, da disse sager med ledsagende dokumentationsmateriale indeholder oplysninger om forretningshemmeligheder af sensitiv karakter.

## **7. Tidligere forelæggelse for Folketingets Europaudvalg**

Forslaget har ikke tidligere været forelagt Folketingets Europaudvalg.



