

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelse

Videnskabelige konklusioner

CMDh (koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentraliserede procedurer (human)) har gennemgået PRAC's (Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning) anbefaling af 13. juni 2013 for systemiske lægemidler indeholdende diclofenac. CMDh tilslutter sig anbefalingen, således som det fremgår af følgende:

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af systemiske lægemidler indeholdende diclofenac (se bilag I)

Diclofenac er et non-steroidt antiinflammatorisk lægemiddel (NSAID). NSAID såsom diclofenac anvendes til lindring af alle grader af smerter og inflammation ved en lang række lidelser, herunder arthritis, akutte muskuloskeletale sygdomme og andre smertefulde traumeforårsagede tilstande. Systemiske lægemidler indeholdende diclofenac findes som tabletter og kapsler til oral administration, suppositorier til rektal administration og injektionsvæsker (opløsning) til intravenøs og intramuskulær injektion.

Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP) har tidligere gennemgået de kardiovaskulære risici ved NSAID, herunder diclofenac, på grundlag af data fra epidemiologiske og kliniske undersøgelser. I 2006 konkluderedes det, at det ikke kunne udelukkes, at klassen af NSAID som helhed medfører en let forhøjelse af den absolutte risiko for trombotiske hændelser, navnlig i høje doser ved langvarig behandling. Denne risiko blev dog anset for at være større med selektive cyclooxygenase-2-hæmmere (COX-2-hæmmere) (også benævnt coxib-præparater) end med NSAID. Der blev dengang indført risikominimeringsforanstaltninger for COX-2-hæmmere (i form af kontraindikationer og advarsler i produktinformationen). De daværende foreliggende data (navnlig fra MEDAL-programmet¹) tydede på, at risikoen for arterielle trombotiske hændelser med diclofenac var den samme som for coxib-præparater, men der kunne ikke drages endelige konklusioner, og der behøvedes flere epidemiologiske undersøgelser for at tilvejebringe yderligere data.

I 2012 foretog CHMP endnu en gennemgang² af al foreliggende evidens fra metaanalyse af kliniske undersøgelser og observationsundersøgelser samt fra epidemiologiske undersøgelser. I denne gennemgang indgik resultaterne fra forskningsprojektet "sikkerheden af non-steroide antiinflammatoriske lægemidler" (SOS), der er finansieret af Europa-Kommissionen under det syvende rammeprogram. Ved gennemgangen konkluderedes, at de foreliggende data samstemmende tyder på en mindre fordelagtig kardiovaskulær risikoprofil af diclofenac end af andre NSAID, og at risiciene svarer til risiciene ved COX-2-hæmmere.

Der blev indledt en ny gennemgang med henblik på de kardiovaskulære sikkerhedsproblemer ved diclofenac og betydningen heraf for benefit/risk-forholdet for systemiske lægemidler indeholdende diclofenac. Denne gennemgang blev foretaget af Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning (PRAC).

PRAC anerkendte konklusionerne af de foregående gennemgange vedrørende den kardiovaskulære sikkerhed af diclofenac. Udvalget tog ligeledes i betragtning de oplysninger, som indehaverne af markedsføringstilladelse havde forelagt skriftligt og ved en mundtlig forklaring, samt relevante data stillet til rådighed af uafhængige forskere.

PRAC konkluderede, at diclofenac er effektivt til at reducere inflammation og smerter. De kendte risici ved behandling med NSAID i almindelighed, og med diclofenac i særdeleshed, er alvorlige gastrointestinale virkninger i form af perforation, ulcus og blødning, kardio-renale effekter, hepatiske effekter og hudreaktioner i form af Stevens Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse. Disse er på passende måde afspejlet i produktinformationen.

Vedrørende kardiovaskulære risici bemærkede PRAC, at det indledende signal fra MEDAL-programmet bekræftedes af metaanalyser af randomiserede kliniske undersøgelser foretaget af *Trelle et al* (2011) og *Chen og Ashcroft* (2007). Metaanalyser af observationsdata og individuelle observationsundersøgelser tydede ligeledes samstemmende på, at risikoen ved diclofenac er af samme grad som ved COX-2-hæmmere. Der blev også fundet forhøjet risiko ved diclofenac i de undersøgelser med indlejlrede kontroller, der var en del af SOS-projektet, og som blev udført på tværs af alle databaser for både myokardieinfarkt og iskæmisk apopleksi. *Schjerning Olsen et al*

¹ Nærmere oplysninger om MEDAL-programmet og dets komponenter findes i vurderingsrapporten fra 2006-gennemgangen: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500054344.pdf.

² Nærmere oplysninger om 2012-gennemgangen findes i vurderingsrapporten for proceduren: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/11/WC500134717.pdf

(2011) undersøgte data om risici i relation til eksponeringsvarighed og fandt, at risiciene ved diclofenac på alle tidspunkter nøje svarede til risiciene ved coxib-præparater.

Den nye dokumentation, der blev fremlagt af indehaverne af markedsføringstilladelse, herunder data fra nye case-kontrolundersøgelser og retrospektive undersøgelser, giver yderligere evidens for, at der er større risiko med diclofenac end med andre NSAID, og at risikoen med diclofenac svarer til risikoen med coxib-præparater. *Krum et al* 2012 foretog en post hoc-analyse af MEDAL-undersøgelsen og viste, at der ikke var nævneværdig forskel mellem etoricoxib og diclofenac hvad angår kardiovaskulære hændelser bortset fra bekræftet kronisk venstresidig hjerteinsufficiens. I gennemgangen indgik data fra en ny metaanalyse af randomiserede kliniske undersøgelser, der var udført af en uafhængig forskningsgruppe. Analysen gennemgik mere end 600 randomiserede kliniske undersøgelser og konkluderede, at de vaskulære risici med diclofenac i høje doser svarer til risiciene med COX-2-hæmmerne. Risikoen for større vaskulære hændelser var ca. 1/3 forhøjet med et coxib-præparat, (hyppighedsratio [RR] 1,37, 95 % sikkerhedsinterval [1,14; 1,66]; p=0,0009) og med diclofenac (1,41, [1,12; 1,78]; p=0,0036), hovedsagelig som følge af forhøjet forekomst af større koronare hændelser (for coxib-præparater: 1,76, [1,31; 2,37]; p=0,0001; for diclofenac: 1,70, [1,19; 2,37], p=0,0032).

Af de foreliggende data kan der ikke drages konklusioner om de konkrete mekanismer bag de kardiovaskulære trombotiske risici ved diclofenac, skønt de er forsøgt nærmere udredt i flere undersøgelser. Det kan konstateres, at risikoen næppe kan forklares ved én enkelt mekanisme.

I betragtning af, at der iagttages samme forhøjelse af den kardiovaskulære risiko med diclofenac som med selektive COX-2-hæmmere, bør enhver foranstaltning til minimering af kardiovaskulær risiko, der finder anvendelse for COX-2-hæmmere, også finde anvendelse for diclofenac. PRAC anbefalede derfor en ændring af produktinformationen for diclofenac med en opdateret kontraindikation hos patienter med manifesteret venstresidig hjerteinsufficiens (NYHA II-IV), iskæmisk hjertesygdom, perifer arteriel sygdom og/eller cerebrovaskulær sygdom. Desuden bør diclofenac kun efter nøje overvejelse ordineres til patienter med visse kardiovaskulære risikofaktorer (såsom hypertension, hyperlipidæmi, diabetes mellitus eller rygning). Advarslerne bør opdateres, så de afspejler dette. Afsnittet om dosering i produktinformationen bør derudover konsekvent nævne den generelle regel om, at NSAID bør anvendes i lavest mulige dosering i kortest mulig tid. Derudover anbefales proaktiv formidling af disse nye foranstaltninger gennem en direkte meddelelse til sundhedspersoner (DHPC).

PRAC fandt, at anbefalingen om opdatering af produktinformationen bør gælde alle systemiske lægemidler indeholdende diclofenac, uanset dosis. De foreliggende oplysninger om dosiseffekten af diclofenac er begrænsede. Skønt dataene tyder på, at den trombotiske risiko ved diclofenac er dosisafhængig, navnlig ved høje doser, er det vanskeligt at angive en klar skæringsdosis, ved hvilken risiciene stiger væsentligt. Nogle undersøgelser viser således også årsagssammenhæng ved lavere doser. På grundlag af de foreliggende data konkluderede PRAC derfor, at der ikke kan udelukkes kardiovaskulær tromboiserisiko ved nogen dosis af diclofenac, navnlig ikke hos patienter med præeksisterende komorbiditet.

Benefit/risk-forhold

På baggrund af alt det ovennævnte konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet for systemiske lægemidler indeholdende diclofenac fortsat er positivt under forudsætning af de vedtagne begrænsninger, advarsler, andre ændringer i produktinformationen og supplerende risikominimeringsforanstaltninger i form af en direkte meddelelse til sundhedspersoner.

Begrundelse for PRAC's anbefaling

Ud fra følgende betragtninger:

- PRAC fulgte proceduren i overensstemmelse med artikel 31 i direktiv 2001/83/EF på foranledning af lægemiddelovervågningsdata for systemiske lægemidler indeholdende diclofenac
- PRAC tog hensyn til alle foreliggende data vedrørende den kardiovaskulære sikkerhed af lægemidler indeholdende diclofenac, idet udvalget anerkendte konklusionerne af tidligere gennemgange foretaget af CHMP, markedsføringstilladelsesindehavernes skriftlige oplysninger og mundtlige forklaring samt nye data fra uafhængige forskere

- vedrørende risikoen for arterielle tromboser fandt PRAC, at det kan konkluderes, at diclofenac er forbundet med øgede kardiovaskulære risici, hvilket er baseret på de foreliggende data fra randomiserede kliniske undersøgelser, observationsundersøgelser og individuelle epidemiologiske undersøgelser samt metaanalyse heraf. Det konstateredes, at disse risici svarer til risiciene ved selektive COX-2-hæmmere
- PRAC fandt, at lægemidler indeholdende diclofenac er effektive til de godkendte indikationer
- PRAC konkluderede, at på baggrund af de foreliggende sikkerhedsdata og med henblik på opretholdelse af et positivt benefit/risk-forhold bør lægemidler indeholdende diclofenac være kontraindiceret hos patienter med manifest venstresidig hjerteinsufficiens (NYHA II-IV), iskæmisk hjertesygdom, perifer arteriel sygdom og/eller cerebrovaskulær sygdom. Til patienter med visse kardiovaskulære risikofaktorer (såsom hypertension, hyperlipidæmi, diabetes mellitus eller rygning) bør diclofenac desuden kun ordineres efter nøje overvejelse, hvorfor advarslerne skal opdateres, så de afspejler dette. Afsnittet om dosering i produktinformationen bør derudover konsekvent nævne den generelle regel om, at NSAID bør anvendes i lavest mulige dosering i kortest mulig tid
- PRAC konkluderede endvidere, at der er behov for yderligere risikominimeringsforanstaltninger såsom information til sundhedspersoner. Hovedelementerne i en direkte meddelelse til sundhedspersoner blev vedtaget tillige med en tidsplan for udsendelsen

konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet for systemiske lægemidler indeholdende diclofenac fortsat er positivt under forudsætning af de vedtagne begrænsninger, advarsler, andre ændringer i produktinformationen og supplerende risikominimeringsforanstaltninger i form af en direkte meddelelse til sundhedspersoner.

I henhold til bestemmelserne i artikel 31 og 32 i direktiv 2001/83/EF anbefaler PRAC derfor ændring af markedsføringstilladelse for alle lægemidler omhandlet i bilag I, for hvilke ændringerne i produktinformationen fremgår af bilag III til anbefalingen.

CMDh's standpunkt

Efter at have gennemgået PRAC's anbefaling af 13. juni 2013 i medfør af artikel 107, stk. 1 og 2, i direktiv 2001/83/EF till sluttede CMDh sig ændring af markedsføringstilladelse for lægemidler indeholdende diclofenac, for hvilke ændringerne af produktinformationen fremgår af bilag III.