

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

După analiza recomandărilor PRAC din data de 13 iunie 2013 cu privire la medicamentele care conțin diclofenac (formule sistemice), CMDh este de acord cu recomandarea acestuia, astfel cum este redată mai jos:

Rezumat general al evaluării științifice pentru medicamentele care conțin diclofenac (formule sistemice) (vezi Anexa I)

Diclofenac este un medicament antiinflamator nesteroidian (AINS). AINS, cum este diclofenacul, sunt indicate în ameliorarea tuturor gradelor de durere și de inflamație asociate cu un mare număr de afecțiuni, inclusiv afecțiuni artritice, afecțiuni musculo-scheletice acute și alte afecțiuni dureroase rezultate din traume. Medicamentele care conțin diclofenac (formule sistemice) sunt disponibile sub formă de comprimate, capsule cu administrare orală, supozitoare cu administrare rectală și soluții injectabile intravenos sau intramuscular.

Datele privind riscurile cardiovasculare ale AINS, inclusiv ale diclofenacului, obținute din studiile epidemiologice și clinice, au fost evaluate anterior de către Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP).

În 2006 s-a concluzionat că nu putea fi exclusă o ușoară creștere a riscului absolut de evenimente trombotice pentru clasa AINS, în special când sunt utilizate în doze mari și în tratamentul de lungă durată, deși riscul a fost considerat a fi mai mare pentru inhibitorii selectivi ai ciclooxigenazei-2 (Cox-2) (cunoscuți și sub numele de coxibi) comparativ cu AINS. La acel moment, au fost puse în aplicare măsuri de reducere la minimum a riscurilor (sub forma contraindicațiilor și avertizărilor în informațiile referitoare la produs) pentru inhibitorii de Cox-2. Datele disponibile (în special datele obținute din programul MEDAL¹) au sugerat că riscul de evenimente trombotice arteriale asociate cu diclofenac a fost similar cu cel asociat coxibilor, însă nu au putut fi trase concluzii ferme și au fost necesare studii epidemiologice ulterioare pentru a se obține date suplimentare.

O altă evaluare efectuată de CHMP în 2012² a analizat toate dovezile publicate disponibile din metaanaliza studiilor clinice și a studiilor observaționale, precum și a studiilor epidemiologice. Rezultatele proiectului de cercetare „siguranța medicamentelor antiinflamatorii nesteroidiene” (SOS), finanțat de Comisia Europeană prin intermediul celui de-al șaptelea program-cadru, au fost analizate în evaluarea prin care s-a concluzionat că dovezile existente privind diclofenacul au părut să indice cu consecvență un profil al riscului cardiovascular mai puțin favorabil în comparație cu alte AINS și cu riscuri similare celor asociate inhibitorilor de Cox-2.

S-a considerat a fi necesară o nouă evaluare, iar aceasta a fost inițiată pentru a aborda motivele de îngrijorare privind siguranța cardiovasculară pentru diclofenac și impactul acestora asupra raportului beneficiu-risc al medicamentelor care conțin diclofenac (formule sistemice). Această evaluare a fost efectuată de către Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigență (PRAC).

PRAC a confirmat concluziile evaluărilor anterioare cu privire la siguranța cardiovasculară a diclofenacului. De asemenea, au fost analizate datele furnizate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, în scris și în cursul unei explicații orale, și datele relevante puse la dispoziție de cercetători independenți.

PRAC a concluzionat că diclofenacul este eficace în reducerea inflamației și a durerii. Riscurile recunoscute asociate tratamentului cu AINS, în general, și tratamentului cu diclofenac, în special, cuprind efecte gastrointestinale grave, inclusiv perforație, ulcer, sângerare, efecte cardio-renale, efecte hepatice și reacții cutanate (inclusiv sindrom Stevens Johnson și necroliză epidermică toxică). Acestea sunt semnalate în mod adecvat în informațiile referitoare la produs.

În ceea ce privește riscurile cardiovasculare, PRAC a remarcat că semnalul inițial rezultat din programul MEDAL a fost confirmat de metaanalizele studiilor clinice randomizate efectuate de *Trelle et al* (2011) și de *Chen și Ashcroft* (2007). De asemenea, metaanalizele datelor observaționale și ale studiilor observaționale individuale au indicat constant faptul că diclofenac este asociat cu un nivel al riscului similar cu cel asociat inhibitorilor de Cox-2. O creștere a riscului asociat cu diclofenac a fost observată, de asemenea, în studiile de caz-control SOS din cadrul unei cohorte, în toate bazele de date, atât pentru infarctul miocardic, cât și pentru accidentul vascular cerebral ischemic. *Schjerning Olsen et al* (2011) au furnizat date privind riscurile în legătură cu durata expunerii și au stabilit că riscurile asociate cu diclofenac au fost foarte asemănătoare cu cele asociate coxibilor la toate momentele evaluate.

¹ Pentru mai multe detalii privind programul MEDAL, inclusiv componentele acestuia, consultați raportul de evaluare al analizei realizate în 2006 la http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500054344.pdf.

² Pentru informații suplimentare privind analiza efectuată în 2012, consultați raportul de evaluare al procedurii la http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/11/WC500134717.pdf.

Noile dovezi furnizate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, inclusiv dovezi din noile studii de caz-control din cadrul unei cohorte și din studii retrospective, s-au adăugat la dovezile privind creșterea riscului asociat cu diclofenac în comparație cu alte AINS și la cele privind faptul că riscul asociat cu diclofenac este similar celui asociat coxibilor. Studiul lui *Krum et al* 2012, o analiză *post-hoc* a studiului MEDAL, a demonstrat că nu au existat efecte diferențiale semnificative între etoricoxib și diclofenac în legătură cu evenimentele cardiovasculare, cu excepția insuficienței cardiace congestive confirmate. În evaluare au fost incluse dovezile disponibile dintr-o nouă metaanaliză a studiilor clinice randomizate efectuată de un grup de cercetare independent. Studiul, care a urmărit mai mult de 600 de studii clinice randomizate, a concluzionat că riscurile vasculare ale dozei mari de diclofenac sunt comparabile cu cele ale inhibitorilor de Cox-2. Evenimentele vasculare majore au crescut cu aproximativ o treime cu un coxib [risc relativ (RR) 1,37, 95% interval de încredere (IÎ) 1,14-1,66; p=0,0009] sau cu diclofenac (1,41, 1,12-1,78; p=0,0036), în principal datorită unei creșteri a evenimentelor coronariene majore (coxibi: 1,76, 1,31-2,37; p=0,0001; diclofenac: 1,70, 1,19-2,41; p=0,0032).

Datele disponibile astăzi nu permit formularea unei concluzii privind mecanismele specifice care stau la baza riscurilor cardiovasculare trombotice asociate cu diclofenacul, deși o serie de studii au explorat diferite posibilități și poate fi remarcat faptul că este puțin probabil ca un singur mecanism să poată explica riscul.

Având în vedere că s-a observat o creștere a riscului cardiovascular asociat cu diclofenacul și că aceasta pare a fi similară celei asociate inhibitorilor selectivi de Cox-2, trebuie, prin urmare, să se aplice și pentru diclofenac orice măsuri de reducere la minimum a riscurilor în vigoare pentru inhibitorii de Cox-2 cu privire la riscul cardiovascular. Așadar, PRAC a recomandat o modificare a informațiilor referitoare la produs pentru diclofenac, în vederea includerii unei contraindicații actualizate la pacienții care prezintă insuficiență cardiacă congestivă (NYHA clasele II-IV), boală cardiacă ischemică, boală arterială periferică și/sau boală cerebrovasculară. În plus, pacienții cu anumiți factori de risc cardiovascular (cum ar fi hipertensiune, hiperlipidemie, diabet zaharat sau fumat) trebuie să utilizeze diclofenac numai după o analiză atentă și, prin urmare, atenționările trebuie, de asemenea, actualizate pentru a reflecta aceasta. În plus, regula generală conform căreia AINS trebuie utilizate la doza cea mai mică și cu durata cea mai scurtă posibil trebuie aplicată consecvent la punctul „Doze” din informațiile referitoare la produs. Mai mult, a fost recomandată o comunicare proactivă a acestor măsuri noi prin intermediul unei comunicări directe către profesioniștii din domeniul sănătății.

PRAC a considerat că recomandarea unei actualizări a informațiilor referitoare la produs trebuie să fie aplicabilă tuturor medicamentelor care conțin diclofenac (formule sistemice), indiferent de doză. Informațiile disponibile privind efectul dozei de diclofenac sunt limitate. Deși datele indică un efect dependent de doză pentru riscul trombotic asociat cu utilizarea diclofenacului, în special la doze mari, este dificil de stabilit o doză de referință clară peste care riscul crește semnificativ. Unele studii raportează, de asemenea, o asociere cu doze mai mici. Prin urmare, pe baza datelor disponibile în prezent, PRAC a concluzionat că riscul trombotic cardiovascular nu poate fi exclus, indiferent de doza de diclofenac, în special la pacienții cu comorbidități preexistente.

Raportul beneficiu-risc

După ce a remarcat toate cele de mai sus, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin diclofenac (formule sistemice) se menține favorabil sub rezerva restricțiilor, atenționărilor și a altor modificări aprobate pentru informațiile referitoare la produs și a măsurilor de reducere la minimum a riscurilor sub forma unei comunicări directe către profesioniștii din domeniul sănătății.

Motivele recomandării PRAC

Întrucât

- PRAC a analizat procedura în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, care a rezultat din datele legate de farmacovigilență, pentru produsele care conțin diclofenac (formule sistemice).
- PRAC a analizat toate datele disponibile în legătură cu siguranța cardiovasculară a medicamentelor care conțin diclofenac, confirmând concluziile evaluărilor anterioare efectuate de către CHMP, propunerile deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață, prezentate în scris și în cursul unei explicații orale, și datele provenite de la cercetători independenți.

- PRAC a considerat că, în ceea ce privește riscurile trombotice arteriale asociate cu diclofenacul, datele disponibile în prezent din studiile clinice randomizate, din studiile observaționale și din studiile epidemiologice individuale, inclusiv din metaanaliza acestora, permit formularea unei concluzii cu privire la faptul că diclofenacul este asociat cu riscuri cardiovasculare crescute. S-a observat că acestea sunt similare celor asociate inhibitorilor selectivi de Cox-2.
- PRAC a considerat că medicamentele care conțin diclofenac sunt eficiente în indicațiile aprobate.
- Ținând seama de datele privind siguranța, disponibile în prezent, PRAC a concluzionat că, pentru a se menține un raport beneficiu-risc favorabil, medicamentele care conțin diclofenac trebuie contraindicate la pacienții care prezintă insuficiență cardiacă congestivă (NYHA clasele II-IV), boală cardiacă ischemică, boală arterială periferică și/sau boală cerebrovasculară. În plus, pacienții cu anumiți factori de risc cardiovascular (hipertensiune, hiperlipidemie, diabet zaharat și fumat) trebuie să utilizeze diclofenac numai după o analiză atentă și, prin urmare, atenționările trebuie actualizate pentru a reflecta aceasta. În plus, regula generală conform căreia AINS trebuie utilizate la doza cea mai mică și cu durata cea mai scurtă posibil trebuie aplicată consecvent la punctul „Doze” din informațiile referitoare la produs.
- De asemenea, PRAC a concluzionat că au fost necesare măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor, cum ar fi informarea personalului medical. Au fost aprobate elementele cheie pentru comunicarea directă către profesioniștii din domeniul sănătății, împreună cu planificarea distribuției.

PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin diclofenac (formule sistemice) se menține favorabil sub rezerva restricțiilor, atenționărilor și a altor modificări aprobate pentru informațiile referitoare la produs și a măsurilor de reducere la minimum a riscurilor sub forma unei comunicări scrise.

Prin urmare, în conformitate cu articolele 31 și 32 din Directiva 2001/83/CE, PRAC recomandă modificarea autorizațiilor de punere pe piață pentru toate medicamentele menționate în Anexa I și pentru care modificările informațiilor referitoare la produs sunt stabilite în Anexa III a recomandării.

Poziția CMDh

După ce a analizat recomandarea PRAC din data de 13 iunie 2013, în temeiul articolului 107k alineatele (1) și (2) din Directiva 2001/83/CE, CMDh a adoptat o poziție privind modificarea autorizațiilor de punere pe piață ale medicamentelor care conțin diclofenac pentru care modificările informațiilor referitoare la produs sunt stabilite în Anexa III.