

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännanden för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Efter att ha behandlat PRAC-rekommendationen daterad 13 juni 2013 för läkemedel som innehåller diklofenak (systemiska formuleringar), instämmer samordningsgruppen för ömsesidigt erkännande och decentraliserade förfaranden, CMDh, i denna rekommendation som anges nedan:

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av läkemedel som innehåller diklofenak (systemiska formuleringar) (se bilaga I)

Diklofenak tillhör gruppen icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID). NSAID-läkemedel, som diklofenak, är indicerade för att lindra alla grader av smärta och inflammation vid flera olika tillstånd, inklusive ledinflammationer, akuta muskuloskeletala sjukdomar och andra smärtsamma tillstånd som orsakats av trauma. Läkemedel som innehåller diklofenak (systemiska formuleringar) finns som tabletter, kapslar för oral administrering, suppositorier för rektal administrering och lösningar för intravenös eller intramuskulär injektion.

Epidemiologiska uppgifter och uppgifter från kliniska prövningar om de kardiovaskulära riskerna med NSAID-läkemedel, inklusive diklofenak, har tidigare granskats av kommittén för humanläkemedel (CHMP).

År 2006 drogs slutsatsen att en liten ökning av den absoluta risken för tromboser inte kunde uteslutas för NSAID-läkemedel som klass, i synnerhet när de används i höga doser och under lång tid, även om risken ansågs vara högre för de selektiva cyklooxygenas-2 (COX-2)-hämmarna (även kallade koxiber) jämfört med NSAID-läkemedel. Riskminimeringsåtgärder (i form av kontraindikationer och varningar i produktinformationen) genomfördes då för COX-2-hämmare. Tillgängliga uppgifter (i synnerhet uppgifter från MEDAL¹-programmet) tydde på att risken för arteriella tromboser med diklofenak var likartade med riskerna för koxiber, men det gick inte att dra några bestämda slutsatser och ytterligare epidemiologiska studier behövdes för att få fram fler uppgifter.

I en annan utvärdering som utfördes av CHMP under 2012² beaktades all tillgänglig dittills publicerad evidens från metaanalys av kliniska prövningar och observationsstudier, och även epidemiologiska studier. Resultat från forskningsprojektet SOS ("safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs") som finansierades av Europeiska kommissionen i sjunde ramprogrammet beaktades i granskningen där man drog slutsatsen att tillgänglig evidens om diklofenak föreföll konsekvent peka mot en mindre gynnsam kardiovaskulär riskprofil jämfört med andra NSAID-läkemedel, och likartade risker som för COX-2-hämmare.

En ny granskning ansågs vara nödvändig och inleddes för att åtgärda de kardiovaskulära säkerhetsproblemen med diklofenak och deras påverkan på nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller diklofenak (systemiska formuleringar). Denna granskning utfördes av kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC).

PRAC bekräftade slutsatserna från tidigare granskningar när det gällde den kardiovaskulära säkerheten för diklofenak. Man beaktade även uppgifter som tillhandahållits, dels skriftligt och dels som en muntlig förklaring, av innehavaren av godkännandet för försäljning, och relevanta uppgifter som gjorts tillgängliga av oberoende forskare.

PRAC drog slutsatsen att diklofenak är effektivt när det gäller att minska inflammation och smärta. Erkända risker som är förenade med NSAID-behandling i allmänhet, och med diklofenakbehandling i synnerhet, innefattar allvarliga effekter i mag-tarmkanalen, däribland PUB (perforation, ulcus, blödning), kardiorenala effekter, levereffekter och hudreaktioner (däribland Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys). Dessa behandlas på relevant sätt i produktinformationen.

När det gäller kardiovaskulära risker noterade PRAC att den inledande signalen från MEDAL-programmet bekräftades av metaanalyserna av randomiserade kliniska prövningar som utfördes av *Trelle et al* (2011) och *Chen and Ashcroft* (2007). Metaanalyser av observationsdata och enskilda observationsstudier indicerade också konsekvent att diklofenak är förenat med en likartad risknivå som COX-2-hämmare. En ökad risk med diklofenak sågs även i SOS "nested-case control studies" (fallkontrollstudier som utfördes "inuti" huvudstudien) i samtliga databaser och för både hjärtinfarkt och ischemisk stroke. *Schjerning Olsen et al* (2011) tillhandahöll uppgifter om risker i relation till längden på exponeringen och fann att riskerna som var förenade med diklofenak var mycket likartade med riskerna för koxiber vid alla tidpunkter.

¹ För fler uppgifter om MEDAL-programmet, inklusive dess komponenter, se utredningsprotokollet för granskningen som utfördes 2006 på http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500054344.pdf.

² För mer information om granskningen som utfördes 2012, se utredningsprotokollet för förfarandet på http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/11/WC500134717.pdf

Den nya evidens som tillhandahölls av innehavarna av godkännandet för försäljning inklusive evidens från nya fallkontrollstudier och retrospektiva studier förstärker evidensen för en ökad risk med diklofenak jämfört med andra NSAID-läkemedel och att risken med diklofenak är likartad med risken för koxiber. Studien av *Krum et al* 2012, en post hoc-analys av MEDAL-prövningen, visade att det inte fanns någon betydande differentiell effekt mellan etorikoxib och diklofenak när det gällde kardiovaskulära händelser, utom beträffande bekräftad kronisk hjärtsvikt.

Evidens som var tillgänglig från en ny metaanalys av randomiserade kliniska prövningar utförda av en fristående forskningsgrupp ingick i granskningen. I studien, där man undersökte mer än 600 randomiserade kliniska prövningar, drogs slutsatsen att de vaskulära riskerna med diklofenak i hög dos är jämförbara med COX-2-hämmare. Betydande vaskulära händelser ökade med ungefär en tredjedel med en koxib (rate ratio [RR] 1,37, 95 % konfidensintervall [KI] 1,14–1,66; $p=0,0009$) eller diklofenak (1,41, 1,12–1,78; $p=0,0036$), främst beroende på en ökning av betydande koronara händelser (koxiber: 1,76, 1,31–2,37; $p=0,0001$; diklofenak: 1,70, 1,19–2,41; $p=0,0032$).

Uppgifterna som är tillgängliga idag medger inga slutsatser om de specifika mekanismerna bakom de kardiovaskulära trombosriskerna med diklofenak, även om man i flera studier har utforskat olika alternativ och det kan noteras att det är osannolikt att en enskild mekanism skulle kunna förklara risken.

Med tanke på att en ökad kardiovaskulär risk med diklofenak har observerats, och att denna förefaller vara likartad med den för selektiva COX-2-hämmare, följer därför att all riskminimering som har satts in för COX-2-hämmare när det gäller kardiovaskulär risk även bör gälla för diklofenak. Därför rekommenderade PRAC en ändring i produktinformationen för diklofenak, så att denna ska innefatta en uppdaterad kontraindikation för patienter med bekräftad kronisk hjärtsvikt (NYHA II-IV), ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom. Dessutom bör patienter med vissa kardiovaskulära riskfaktorer (t.ex. hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus eller rökning) använda diklofenak endast efter noggrant övervägande och därför bör även varningarna uppdateras för att återge detta. Dessutom bör den allmänna regeln att NSAID-läkemedel bör användas vid lägsta möjliga dos under kortast möjliga tid genomföras konsekvent i doseringsavsnittet i produktinformationen. Vidare rekommenderades förutseende information om dessa nya åtgärder via ett brev till hälso- och sjukvården (DHPC).

PRAC ansåg att rekommendationen om uppdatering av produktinformationen skulle gälla alla läkemedel som innehåller diklofenak (systemiska formuleringar), oavsett dos. Den tillgängliga informationen om doseffekten av diklofenak är begränsad. Även om uppgifterna pekar mot en dosberoende effekt på trombosrisken som är förenad med användningen av diklofenak, särskilt vid hög dos, är det svårt att fastställa en tydlig dosgräns över vilken riskerna ökar betydligt. I vissa studier rapporteras dessutom en association med lägre doser. Baserat på hittills tillgängliga uppgifter drog PRAC därför slutsatsen att den kardiovaskulära trombosrisken inte kan uteslutas för alla doser av diklofenak, särskilt när det gäller patienter med befintliga sjukdomar.

Nytta-riskförhållande

Efter att ha noterat alla ovanstående uppgifter drog PRAC slutsatsen att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller diklofenak (systemiska formuleringar) fortfarande är gynnsamt förutsatt överenskomna restriktioner, varningar, övriga ändringar i produktinformationen och ytterligare riskminimeringsåtgärder, i form av ett brev till hälso- och sjukvården.

Grunder för PRAC-rekommendation

Eftersom

- PRAC beaktade förfarandet under artikel 31 i direktivet 2001/83/EG som var följden av farmakovigilansuppgifter, för läkemedel som innehåller diklofenak (systemiska formuleringar).
- PRAC beaktade helheten av de uppgifter som är tillgängliga i relation till den kardiovaskulära säkerheten för läkemedel som innehåller diklofenak, och bekräftade slutsatserna från tidigare granskningar av CHMP, uppgifter som lämnades in, dels skriftligt och dels som en muntlig förklaring, av innehavarna av godkännandet för försäljning, och nya uppgifter från oberoende forskare.

- PRAC ansåg att med hänsyn till riskerna för arteriell trombos för diklofenak, medger de hittills tillgängliga uppgifterna från randomiserade kliniska prövningar, observationsstudier och enskilda epidemiologiska studier, inklusive metaanalysstudier, slutsatsen att diklofenak är förenat med ökade kardiovaskulära risker. Det observerades att dessa är likartade med riskerna för selektiva COX-2-hämmare.
- PRAC beaktade att läkemedel som innehåller diklofenak är effektiva i sina godkända indikationer.
- PRAC drog slutsatsen, att om läkemedel som innehåller diklofenak, med tanke på för närvarande tillgängliga säkerhetsuppgifter, ska kunna behålla ett gynnsamt nytta-riskförhållande, bör dessa läkemedel kontraindiceras till patienter med bekräftad kronisk hjärtsvikt (NYHA II-IV), ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom. Dessutom bör patienter med vissa kardiovaskulära riskfaktorer (hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus och rökning) endast använda diklofenak efter noggrant övervägande och därför bör varningarna uppdateras för att återge detta. Dessutom bör den allmänna regeln att NSAID-läkemedel bör användas vid lägsta möjliga dos under kortast möjliga tid genomföras konsekvent i doseringsavsnittet i produktinformationen.
- PRAC drog även slutsatsen att det fanns ett behov av ytterligare riskminimeringsåtgärder, t.ex. information till hälso- och sjukvårdspersonal. Viktiga komponenter i ett brev till hälso- och sjukvården avtalades, tillsammans med tidpunkterna för distribution.

PRAC drog slutsatsen att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller diklofenak (systemiska formuleringar) fortfarande är gynnsamt förutsatt överenskomna restriktioner, varningar, övriga ändringar i produktinformationen och ytterligare riskminimeringsåtgärder, i form av ett brev till hälso- och sjukvården.

I enlighet med artikel 31 och 32 i direktiv 2001/83/EG rekommenderar därför PRAC ändringen i godkännandet för försäljning för alla läkemedel som hänvisas till i bilaga I och för vilka ändringarna i produktinformationen beskrivs i bilaga III i rekommendationen.

Ståndpunkt för CMDh

Efter att ha beaktat PRAC-rekommendationen daterad 13 juni 2013 enligt artikel 107k.1 och 107k.2 i direktiv 2001/83/EG, kom CMDh fram till en ståndpunkt om ändringen av godkännandena för försäljning av läkemedel som innehåller diklofenak för vilka ändringarna i produktinformationen beskrivs i bilaga III.