

Annexe II

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

Conclusions scientifiques

Le groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée - médicaments à usage humain [CMD(h)], après examen de la recommandation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC), datée du 13 juin 2013, concernant les médicaments contenant du diclofénac (formulations systémiques), souscrit à la recommandation formulée dans les présentes comme suit:

Résumé général de l'évaluation scientifique des médicaments contenant du diclofénac (formulations systémiques) (voir Annexe I).

Le diclofénac est un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Les AINS, tels que le diclofénac, sont indiqués pour soulager les douleurs et l'inflammation de tous grades associées à une large variété de maladies, notamment des affections arthritiques, des troubles musculo-squelettiques aigus et d'autres états douloureux d'origine traumatique. Les médicaments contenant du diclofénac (formulations systémiques) sont disponibles sous forme de comprimés, de gélules pour administration orale, de suppositoires pour administration par voie rectale et de solutions pour injection intraveineuse ou intramusculaire.

Des données épidémiologiques et les résultats d'essais cliniques concernant les risques cardiovasculaires des AINS, notamment du diclofénac, ont été passés en revue antérieurement par le comité des médicaments à usage humain (CHMP).

En 2006, il a été conclu qu'une légère augmentation du risque absolu d'événements thrombotiques ne pouvait être exclue pour les AINS en tant que classe de médicaments, en particulier lorsqu'ils sont utilisés pour des traitements à fortes doses et de longue durée, bien que le risque ait été considéré comme étant plus élevé pour les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (Cox-2) (également appelés coxibs) que pour les AINS. Des mesures de minimisation des risques (sous forme de contre-indications et de mises en garde dans les informations sur le produit) ont alors été mises en œuvre pour les inhibiteurs de la Cox-2. Les données disponibles (en particulier des données provenant du programme MEDAL¹) ont suggéré que le risque d'événements thrombotiques artériels observé pour le diclofénac était similaire à celui des coxibs, mais aucune conclusion ferme n'a pu être tirée et d'autres études épidémiologiques étaient nécessaires pour obtenir des données supplémentaires.

Dans une autre évaluation, le CHMP a examiné, en 2012², toutes les preuves publiées alors disponibles, provenant d'une méta-analyse d'essais cliniques et d'études observationnelles, ainsi que d'études épidémiologiques. 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, ont été pris en compte lors de l'examen, dont la conclusion était que les preuves disponibles concernant le diclofénac semblaient indiquer de façon constante un profil de risques cardiovasculaires moins favorable par rapport à celui d'autres AINS et des risques similaires à ceux des inhibiteurs de la Cox-2.

Un nouvel examen a été jugé nécessaire et a été effectué pour étudier les problèmes de sécurité cardiovasculaires posés par le diclofénac et leur impact sur le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du diclofénac (formulations systémiques). Cet examen a été réalisé par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC).

Le PRAC a pris acte des conclusions des examens antérieurs concernant la sécurité cardiovasculaire du diclofénac. Les données présentées par les titulaires des AMM par écrit et lors d'une explication orale, ainsi que des données pertinentes mises à disposition par des chercheurs indépendants, ont également été prises en compte.

Le PRAC a conclu que le diclofénac est efficace pour réduire l'inflammation et la douleur. Les risques reconnus associés au traitement par des AINS en général et au traitement par le diclofénac en particulier comprennent des effets gastro-intestinaux graves, notamment des PUH (perforation, ulcère, hémorragie), des effets cardiorénaux, des effets hépatiques et des réactions cutanées (y compris le syndrome de Stevens-Johnson et une nécrolyse épidermique toxique). Ces événements sont correctement mentionnés dans les informations sur le produit.

Concernant les risques cardiovasculaires, le PRAC a noté que le signal initial du programme MEDAL a été confirmé par les méta-analyses des essais cliniques randomisés de *Trelle et al.* (2011) et de *Chen*

¹ Pour plus de détails sur le programme MEDAL, notamment ses composants, veuillez consulter le rapport d'évaluation de l'examen réalisé en 2006 à l'adresse: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500054344.pdf.

² Pour plus d'informations sur l'examen réalisé en 2012, veuillez consulter le rapport d'évaluation de la procédure à l'adresse: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/11/WC500134717.pdf

et Ashcroft (2007). Des méta-analyses de données observationnelles et d'études observationnelles individuelles indiquaient également de façon constante que le diclofénac est associé à un niveau de risque similaire à celui des inhibiteurs de la Cox-2. Un risque accru avec le diclofénac a également été observé dans les études cas-témoins SOS au sein d'une cohorte, et ce dans l'ensemble des bases de données et aussi bien pour l'infarctus du myocarde que pour l'accident ischémique. Schjerning Olsen et al. (2011) ont fourni des données sur les risques en fonction de la durée d'exposition et constaté que les risques associés au diclofénac étaient très similaires à ceux que présentent les coxibs pour tous les points de mesure.

Les nouvelles preuves présentées par les titulaires des AMM comprenant des éléments issus de nouvelles études cas-témoins et d'études rétrospectives viennent s'ajouter aux preuves indiquant que le diclofénac présente un risque accru par rapport à d'autres AINS, et un risque similaire à celui des coxibs. L'étude de Krum et al. 2012, une analyse *post hoc* de l'essai MEDAL, a montré qu'il n'y avait pas d'effet différentiel significatif entre l'étoricoxib et le diclofénac par rapport aux événements cardiovasculaires, sauf pour l'insuffisance cardiaque congestive confirmée.

Les preuves disponibles provenant d'une nouvelle méta-analyse d'essais cliniques randomisés menés par un groupe de recherche indépendant ont été incluses dans l'examen. L'étude, qui portait sur plus de 600 essais cliniques randomisés, a conclu que les risques vasculaires du diclofénac à haute dose sont comparables à ceux des inhibiteurs de la Cox-2. Les événements vasculaires majeurs étaient augmentés d'environ un tiers par un coxib (risque relatif [RR] 1,37, intervalle de confiance [IC] à 95 % 1,14 - 1,66; $p = 0,0009$) ou par le diclofénac (1,41, 1,12 - 1,78; $p = 0,0036$), principalement en raison d'une augmentation des événements coronaires majeurs (coxibs: 1,76, 1,31 - 2,37; $p = 0,0001$; diclofénac: 1,70, 1,19 - 2,41; $p = 0,0032$).

Les données disponibles à ce jour ne permettent pas de tirer de conclusion quant aux mécanismes spécifiques sous-jacents aux risques thrombotiques cardiovasculaires du diclofénac, bien que plusieurs études aient exploré différentes options, et il convient de noter qu'il est peu probable qu'un mécanisme unique explique le risque.

Compte tenu du fait qu'un risque cardiovasculaire accru est observé avec le diclofénac et qu'il s'avère similaire à celui que présentent les inhibiteurs sélectifs de la Cox-2, il s'ensuit que toute mesure de minimisation des risques mise en place pour les inhibiteurs de la Cox-2 en ce qui concerne le risque cardiovasculaire doit être appliquée également au diclofénac. Le PRAC a par conséquent recommandé une modification des informations sur le produit pour le diclofénac, pour y inclure une contre-indication actualisée chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive établie (NYHA II - IV), de cardiopathie ischémique, de maladie artérielle périphérique et/ou de maladie cérébrovasculaire. De plus, les patients présentant certains facteurs de risque cardiovasculaire (tels que hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré ou tabagisme) ne doivent utiliser le diclofénac qu'après un examen minutieux. Par conséquent, les mises en garde doivent également être mises à jour pour mentionner ce fait. En outre, la règle générale selon laquelle les AINS doivent être utilisés à la dose la plus faible et pendant une durée la plus courte possible doit être appliquée de façon cohérente dans la rubrique posologie des informations sur le produit. De plus, une communication proactive de ces nouvelles mesures a été recommandée, par diffusion d'une communication directe aux professionnels de santé (*Direct Healthcare Professional Communication, DHPC*).

Le PRAC a considéré que la recommandation de mise à jour des informations sur le produit doit s'appliquer à tous les médicaments contenant du diclofénac (formulations systémiques), quelle que soit la dose. Les informations disponibles sur l'effet de la dose de diclofénac sont limitées. Bien que les données indiquent un effet dose-dépendant sur le risque thrombotique associé à l'utilisation du diclofénac, en particulier à haute dose, il est difficile d'établir une dose limite claire, au-delà de laquelle les risques sont considérablement augmentés. Certaines études indiquent également une association pour des doses plus faibles. Sur la base des données disponibles à ce jour, le PRAC a par conséquent conclu que le risque thrombotique cardiovasculaire ne peut être exclu pour l'ensemble des doses de diclofénac, en particulier chez les patients présentant des comorbidités préexistantes.

Rapport bénéfice/risque

Compte tenu de tous les éléments ci-dessus, le PRAC a estimé que le rapport bénéfice/risque pour les médicaments contenant du diclofénac (formulations systémiques) reste favorable, sous réserve des restrictions, mises en garde, autres modifications des informations sur le produit convenues et de mesures supplémentaires de minimisation des risques, diffusées sous la forme d'une DHPC.

Motifs de la recommandation du PRAC

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 du diclofénac (formulations systémiques);
- le PRAC a tenu compte de la totalité des données disponibles concernant la sécurité cardiovasculaire des médicaments contenant du diclofénac, prenant acte des conclusions des examens antérieurs du CHMP, des éléments soumis par les titulaires des AMM par écrit et lors d'une explication orale, et des données émergentes de chercheurs indépendants;
- le PRAC a considéré qu'en ce qui concerne les risques thrombotiques artériels du diclofénac, 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 le diclofénac est associé à des risques cardiovasculaires accrus. Il a été observé que ces risques sont similaires à ceux des inhibiteurs sélectifs de la Cox-2;
- le PRAC a jugé que les médicaments contenant du diclofénac sont efficaces dans leurs indications approuvées;
- le PRAC a conclu qu'au vu des données de sécurité actuellement disponibles, pour maintenir un rapport bénéfice/risque favorable, les médicaments contenant du diclofénac doivent être contre-indiqués chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive établie (NYHA II-IV), de cardiopathie ischémique, de maladie artérielle périphérique et/ou de maladie cérébrovasculaire. De plus, les patients présentant certains facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré et tabagisme) ne doivent utiliser le diclofénac qu'après un examen minutieux. Par conséquent, les mises en garde doivent être mises à jour pour mentionner ce fait. En outre, la règle générale selon laquelle les AINS doivent être utilisés à la dose la plus faible et pendant une durée la plus courte possible doit être appliquée de façon cohérente dans la rubrique posologie des informations sur le produit;
- le PRAC a également conclu qu'il était nécessaire de prendre des mesures supplémentaires de minimisation des risques, telles que des informations adressées aux professionnels de santé. Des éléments clés à inclure dans une communication directe aux professionnels de santé ont été approuvés, ainsi que le calendrier de la diffusion,

le PRAC a estimé que le rapport bénéfice/risque pour les médicaments contenant du diclofénac (formulations systémiques) reste favorable sous réserve des restrictions, mises en garde, autres modifications des informations sur le produit convenues et de mesures supplémentaires de minimisation des risques, diffusées sous la forme d'une DHPC.

Par conséquent, conformément aux articles 31 et 32 de la directive 2001/83/CE, le PRAC recommande la modification des autorisations de mise sur le marché pour tous les médicaments mentionnés à l'Annexe I et pour lesquels les modifications des informations sur le produit sont exposées à l'annexe III de la recommandation.

Position du CMDh

Le CMDh, après examen de la recommandation du PRAC, datée du 13 juin 2013, conformément à l'article 107 *duodecies*, paragraphes 1 et 2, de la directive 2001/83/CE, a adopté un avis sur la modification des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant du diclofénac, pour lesquels les modifications des informations sur le produit sont exposées à l'annexe III.