

## **Allegato II**

**Conclusioni scientifiche e motivi della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

## Conclusioni scientifiche

Il CMDh, vista la raccomandazione del PRAC del 13 giugno 2013 con riferimento ai medicinali contenenti diclofenac (formulazioni sistemiche), concorda con tale raccomandazione, come di seguito indicato:

### **Riassunto complessivo della valutazione scientifica dei medicinali contenenti diclofenac (formulazioni sistemiche)** (v. Allegato I)

Diclofenac è un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS). I FANS, come diclofenac, sono indicati per il sollievo di tutti i gradi di dolore e dell'infiammazione associati a un'ampia gamma di condizioni cliniche, tra cui affezioni artritiche, disturbi muscoloscheletrici acuti e altre affezioni dolorose conseguenti a trauma. I medicinali contenenti diclofenac (formulazioni sistemiche) sono disponibili in forma di compresse, capsule per somministrazione orale, supposte per somministrazione rettale e soluzioni iniettabili per uso endovenoso o intramuscolare.

I dati epidemiologici e derivanti dalle sperimentazioni cliniche sui rischi cardiovascolari dei FANS, incluso diclofenac, erano stati riesaminati in precedenza dal comitato per i medicinali per uso umano (CHMP).

Nel 2006 si è giunti alla conclusione che un piccolo aumento del rischio assoluto di eventi trombotici non potesse essere escluso per i FANS come classe, in particolare se utilizzati a dosi elevate e nella terapia a lungo termine, sebbene il rischio fosse ritenuto più alto per gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2 (COX-2) (noti anche come coxib), rispetto ai FANS. All'epoca, per i COX-2 inibitori erano state attuate misure di minimizzazione del rischio (sotto forma di controindicazioni e avvertenze nelle informazioni sul prodotto). I dati disponibili (in particolare i dati derivanti dal programma MEDAL<sup>1</sup>) suggerivano un rischio di eventi trombotici arteriosi con diclofenac simile a quello previsto per i coxib; tuttavia, non era stato possibile trarre conclusioni certe, da qui la necessità di ulteriori studi epidemiologici per ottenere dati supplementari.

Un'altra valutazione condotta dal CHMP nel 2012<sup>2</sup> ha preso in esame tutte le evidenze pubblicate finora disponibili, derivanti dalla meta-analisi di sperimentazioni cliniche studi osservazionali, nonché da studi epidemiologici. I risultati del progetto di ricerca "safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs" (sicurezza dei farmaci antinfiammatori non steroidei) (SOS), finanziato dalla Commissione europea nell'ambito del settimo programma quadro, sono stati presi in esame nella revisione, che ha concluso che le prove disponibili riguardo a diclofenac sembravano indicare costantemente un profilo di rischio cardiovascolare meno favorevole, rispetto ad altri FANS, e rischi analoghi a quelli dei COX-2 inibitori. Si è ritenuto necessario avviare una nuova revisione, per affrontare i timori per la sicurezza cardiovascolare per diclofenac e il loro impatto sul rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti diclofenac (formulazioni sistemiche). Questa revisione è stata condotta dal comitato consultivo di valutazione di rischi per la farmacovigilanza (PRAC).

Il PRAC ha riconosciuto la validità delle conclusioni delle precedenti revisioni, con riferimento alla sicurezza cardiovascolare di diclofenac. Sono stati considerati anche i dati presentati per iscritto e in occasione di una spiegazione orale dai titolari dell'AIC, e i dati pertinenti forniti da ricercatori indipendenti.

Il PRAC ha concluso che diclofenac è efficace nel ridurre l'infiammazione e il dolore. I rischi riconosciuti associati al trattamento con FANS in generale, e al trattamento con diclofenac in particolare, comprendono effetti gastrointestinali gravi, tra cui PUB (perforazione, ulcera, sanguinamento), effetti cardiorenali, effetti epatici e reazioni cutanee (incluse sindrome di Stevens Johnson e necrosi epidermica tossica). Tali rischi sono opportunamente riportati nelle informazioni sul prodotto.

Con riferimento ai rischi cardiovascolari, il PRAC ha osservato che il segnale iniziale emerso dal programma MEDAL è stato confermato dalle meta-analisi delle sperimentazioni cliniche randomizzate condotte da *Trelle et al* (2011) e *Chen and Ashcroft* (2007). Anche le meta-analisi dei dati osservazionali e degli studi osservazionali individuali hanno costantemente indicato che diclofenac è associato a un livello di rischio simile a quello dei COX-2 inibitori. Un aumento del rischio con diclofenac è stato osservato inoltre negli studi caso-controllo nidificati SOS, tra tutti i database e sia per infarto del miocardio sia per ictus ischemico. *Schjerning Olsen et al* (2011) hanno fornito dati sui rischi in

<sup>1</sup> Per maggiori dettagli sul programma MEDAL, inclusi i relativi componenti, consultare la relazione di valutazione per la revisione condotta nel 2006 all'indirizzo

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2010/01/WC500054344.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500054344.pdf).

<sup>2</sup> Per maggiori dettagli sulla revisione condotta nel 2012, consultare la relazione di valutazione per la procedura all'indirizzo [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2012/11/WC500134717.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/11/WC500134717.pdf).

relazione alla durata dell'esposizione, riscontrando che i rischi associati a diclofenac erano molto simili a quelli dei coxib in tutti i punti di rilevazione.

Le nuove prove fornite dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, comprendenti prove derivanti da nuovi studi caso-controllo e studi retrospettivi, corroborano le evidenze di un aumento del rischio con diclofenac, rispetto ad altri FANS, e del fatto che il rischio con diclofenac è simile a quello previsto per i coxib. Lo studio di *Krum et al* 2012, un'analisi post-hoc dello studio MEDAL, ha dimostrato l'assenza di effetti differenziali significativi tra etoricoxib e diclofenac in relazione agli eventi cardiovascolari, eccetto per insufficienza cardiaca congestizia confermata.

Nella revisione sono state incluse le evidenze fornite da una nuova meta-analisi di sperimentazioni cliniche randomizzate condotte da un gruppo di ricerca indipendente. Lo studio, che ha preso in esame più di 600 studi clinici randomizzati, ha concluso che i rischi vascolari di diclofenac ad alto dosaggio sono paragonabili a quelli dei COX-2 inibitori. Gli eventi vascolari maggiori sono risultati aumentati di circa un terzo con un coxib (rapporto tra tassi [RR] 1,37, intervallo di confidenza [IC] al 95% 1,14-1,66;  $p=0,0009$ ) o diclofenac (1,41, 1,12-1,78;  $p=0,0036$ ), principalmente a causa di un aumento degli eventi coronarici maggiori (coxib: 1,76, 1,31-2,37;  $p=0,0001$ ; diclofenac: 1,70, 1,19-2,41;  $p=0,0032$ ).

I dati oggi disponibili non consentono di trarre conclusioni sui meccanismi specifici alla base dei rischi trombotici cardiovascolari di diclofenac, sebbene numerosi studi abbiano esplorato diverse opzioni e ne sia emersa l'improbabilità che un singolo meccanismo possa spiegare il rischio.

Considerato che si osserva un aumento del rischio cardiovascolare con diclofenac, e che questo appare simile a quello degli inibitori selettivi della COX-2, ne consegue che qualsiasi attività di minimizzazione del rischio in atto per i COX-2 inibitori, con riferimento al rischio cardiovascolare, debba applicarsi anche a diclofenac. Il PRAC ha pertanto raccomandato una modifica alle informazioni sul prodotto per diclofenac, per inserire una controindicazione aggiornata nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia accertata (NYHA II-IV), cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica e/o malattia cerebrovascolare. Inoltre, i pazienti con certi fattori di rischio cardiovascolare (quali ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito o fumo) devono usare diclofenac solo dopo attenta considerazione e, pertanto, le avvertenze devono essere aggiornate a tale riguardo. Inoltre, la regola generale secondo cui i FANS devono essere usati alla dose più bassa per il più breve tempo possibile deve essere sistematicamente recepita nel paragrafo delle informazioni sul prodotto relativo alla posologia. Inoltre, è stata raccomandata una comunicazione proattiva di queste nuove misure, attraverso una comunicazione diretta agli operatori sanitari (DHPC).

Il PRAC ha ritenuto che la raccomandazione di un aggiornamento delle informazioni sul prodotto dovesse essere applicabile a tutti i medicinali contenenti diclofenac (formulazioni sistemiche), indipendentemente dalla dose. Le informazioni disponibili sul rapporto dose-effetto di diclofenac sono limitate. Sebbene i dati indichino un effetto dose-dipendente sul rischio trombotico associato all'uso di diclofenac, in particolare a dosi elevate, è difficile stabilire una chiara dose limite, oltre la quale i rischi aumentano in modo significativo. Alcuni studi riportano un'associazione anche a dosi più basse. Sulla base dei dati finora disponibili, il PRAC ha quindi concluso che non è possibile escludere il rischio trombotico cardiovascolare tra tutte le dosi di diclofenac, soprattutto nei pazienti con co-morbilità preesistenti.

### **Rapporto rischi/benefici**

Considerati tutti gli elementi sopra riportati, il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici per i medicinali contenenti diclofenac (formulazioni sistemiche) rimane favorevole, fatte salve le limitazioni, le avvertenze e le altre modifiche alle informazioni sul prodotto concordate, e le misure supplementari di minimizzazione del rischio, sotto forma di comunicazione diretta agli operatori sanitari.

### **Motivi della raccomandazione del PRAC**

Considerato che

- Il PRAC ha preso in esame la procedura di cui all'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE derivante dai dati di farmacovigilanza, per i medicinali contenenti diclofenac (formulazioni sistemiche).
- Il PRAC ha esaminato la totalità dei dati disponibili in relazione alla sicurezza cardiovascolare dei medicinali contenenti diclofenac, confermando la validità delle conclusioni delle precedenti revisioni del CHMP, della documentazione presentata per iscritto e delle spiegazioni orali fornite dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio e dei dati emergenti da ricercatori indipendenti.

- Il PRAC ha ritenuto che, con riferimento ai rischi trombotici arteriosi di diclofenac, i dati a oggi disponibili tratti da sperimentazioni cliniche randomizzate, studi osservazionali e studi epidemiologici individuali, inclusa la meta-analisi degli stessi, giustificassero la conclusione secondo cui diclofenac è associato a un aumento dei rischi cardiovascolari. È stato osservato che tali rischi sono simili a quelli degli inibitori selettivi della COX-2.
- Il PRAC ha ritenuto i medicinali contenenti diclofenac efficaci nelle indicazioni approvate.
- Il PRAC ha concluso che, in considerazione dei dati sulla sicurezza attualmente disponibili, al fine di mantenere un rapporto rischi/benefici favorevole, i medicinali contenenti diclofenac devono essere controindicati nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia accertata (NYHA II-IV), cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica e/o malattia cerebrovascolare. Inoltre, i pazienti con certi fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito e fumo) devono usare diclofenac solo dopo attenta considerazione e, pertanto, le avvertenze devono essere aggiornate a tale riguardo. Inoltre, la regola generale secondo cui i FANS devono essere usati alla dose più bassa per il più breve tempo possibile deve essere sistematicamente recepita nel paragrafo delle informazioni sul prodotto relativo alla posologia.
- Il PRAC ha concluso inoltre che vi fosse la necessità di ulteriori misure di minimizzazione del rischio, quali informazioni agli operatori sanitari. Sono stati concordati gli elementi essenziali di una comunicazione diretta agli operatori sanitari, unitamente alla tempistica di distribuzione.

Il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici per i medicinali contenenti diclofenac (formulazioni sistemiche) rimane favorevole, fatte salve le limitazioni, le avvertenze e le altre modifiche alle informazioni sul prodotto concordate, e le misure supplementari di minimizzazione del rischio, sotto forma di una comunicazione mediante lettera.

Pertanto, in conformità agli articoli 31 e 32 della direttiva 2001/83/CE, il PRAC raccomanda la variazione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per tutti i medicinali citati nell'allegato I e per i quali le modifiche alle informazioni sul prodotto sono riportate nell'allegato III della raccomandazione.

### **Posizione del CMDh**

Il CMDh, vista la raccomandazione del PRAC del 13 luglio 2013 ai sensi dell'articolo 107k, paragrafi 1 e 2 della direttiva 2001/83/CE, ha raggiunto una posizione sulla variazione delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti diclofenac, per i quali le modifiche alle informazioni sul prodotto sono indicate nell'allegato III.