

## **Bijlage II**

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging in de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen**

## Wetenschappelijke conclusies

Gezien de aanbeveling van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van 13 juni 2013 met betrekking tot diclofenacbevattende geneesmiddelen (systemische preparaten), stemt de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik) (CMD(h)) als volgt in met genoemde aanbeveling:

### **Algemene samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van diclofenacbevattende geneesmiddelen (systemische preparaten) (zie bijlage I)**

Diclofenac is een niet-steroïdaal anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID). NSAID's, zoals diclofenac, worden geïndiceerd voor de verlichting van alle maten van pijn en ontsteking die geassocieerd zijn met een breed scala aan aandoeningen, waaronder artritische aandoeningen, acute musculoskeletale aandoeningen en andere pijnlijke aandoeningen die het gevolg zijn van een trauma. Diclofenacbevattende geneesmiddelen (systemische preparaten) zijn beschikbaar als tabletten, capsules voor orale toediening, zetabletten voor rectale toediening en oplossingen voor intraveneuze of intramusculaire injectie.

Epidemiologische gegevens en gegevens uit klinische proeven over de cardiovasculaire risico's van NSAID's, waaronder diclofenac, werden in het verleden beoordeeld door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP).

In 2006 werd geconcludeerd dat voor NSAID's als groep, een kleine toename in het absolute risico op trombotische voorvallen niet kon worden uitgesloten, vooral wanneer ze werden gebruikt bij hoge doses en als therapie op lange termijn. Vergeleken met NSAID's werd het risico van de selectieve cyclo-oxygenase-2 (COX-2)-remmers (ook bekendstaand als coxibs) echter hoger geacht. Destijds werden voor COX-2-remmers risicobeperkende maatregelen (in de vorm van contra-indicaties en waarschuwingen in de productinformatie) ingevoerd. De beschikbare gegevens (in het bijzonder gegevens uit het MEDAL-<sup>1</sup> programma) suggereerden dat het risico op arteriële trombotische voorvallen met diclofenac vergelijkbaar was met dat voor coxibs, maar er konden geen overtuigende conclusies worden getrokken en er was verder epidemiologisch onderzoek nodig om aanvullende gegevens te verkrijgen.

In een andere, in 2012 door het CHMP uitgevoerde evaluatie<sup>2</sup> werd rekening gehouden met alle beschikbare, tot op heden gepubliceerde aanwijzingen uit een meta-analyse van klinische proeven en observationele onderzoeken, alsook epidemiologische onderzoeken. De resultaten van het SOS-onderzoeksproject 'veiligheid van niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen' dat werd gefinancierd door de Europese Commissie onder het zevende kaderprogramma, werden bij de beoordeling in aanmerking genomen. In deze beoordeling werd geconcludeerd dat het beschikbare bewijsmateriaal over diclofenac steeds leek te wijzen op een minder gunstig cardiovasculair risicoprofiel, vergeleken met andere NSAID's, en op vergelijkbare risico's als die van COX-2-remmers. Men vond dat een nieuwe beoordeling nodig was, en hiermee werd begonnen om de zorgen inzake de cardiovasculaire veiligheid van diclofenac en de invloed hiervan op de baten/risicoverhouding van diclofenacbevattende geneesmiddelen (systemische preparaten) aan de orde te stellen. Deze beoordeling werd uitgevoerd door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC).

Het PRAC erkende de conclusies van eerdere beoordelingen met betrekking tot de cardiovasculaire veiligheid van diclofenac. Er werd ook rekening gehouden met gegevens die door de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen (MAH's) schriftelijk of mondeling werden verstrekt, alsook met relevante gegevens die beschikbaar werden gemaakt door onafhankelijke onderzoekers.

Het PRAC concludeerde dat diclofenac effectief is bij het verminderen van pijn en ontstekingen. Erkende risico's die in verband worden gebracht met NSAID-behandeling in het algemeen en met diclofenacbehandeling in het bijzonder, zijn onder meer ernstige gastro-intestinale effecten (waaronder perforatie, maagzweer, bloeding), cardiorenale effecten, hepatische effecten en huidreacties (waaronder syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse). Deze komen op de juiste manier tot uiting in de productinformatie.

Met betrekking tot de cardiovasculaire risico's vermeldde het PRAC dat het eerste signaal uit het MEDAL-programma werd bevestigd door de meta-analyses van gerandomiseerde klinische proeven die

<sup>1</sup> Voor meer details over het MEDAL-programma, inclusief de onderdelen ervan, kunt u het beoordelingsrapport van de in 2006 uitgevoerde beoordeling raadplegen op [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> Voor meer informatie over de in 2012 uitgevoerde beoordeling kunt u het beoordelingsrapport voor de procedure raadplegen op [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).

werden uitgevoerd door *Trelle et al.* (2011) en *Chen en Ashcroft* (2007). Meta-analyses van observationele gegevens en afzonderlijke observationele onderzoeken hebben ook steeds aangegeven dat diclofenac verband houdt met een risiconiveau dat vergelijkbaar is met dat van COX-2-remmers. Een verhoogd risico met diclofenac werd ook waargenomen bij de SOS-controleonderzoeken naar ingebedde gevallen in alle databases en voor zowel myocardinfarct als ischemische beroerte. *Schjerning Olsen et al.* (2011) verstrekten gegevens over risico's met betrekking tot de blootstellingsduur en ontdekten dat de met diclofenac geassocieerde risico's op alle tijdpunten zeer vergelijkbaar waren met die van coxibs.

Het nieuwe bewijsmateriaal dat wordt aangedragen door de MAH's, waaronder bewijsmateriaal uit nieuwe 'case-control'-onderzoeken en retrospectieve onderzoeken, draagt bij aan het bewijs voor een verhoogd risico met diclofenac, vergeleken met andere NSAID's, en dat het risico met diclofenac vergelijkbaar is met dat van coxibs. Het onderzoek door *Krum et al.*, 2012, een post-hocanalyse van het MEDAL-onderzoek, toonde aan dat er geen significant verschil was tussen het effect van etoricoxib en diclofenac met betrekking tot cardiovasculaire voorvallen, behalve bevestigd congestief hartfalen. In de beoordeling werd bewijsmateriaal opgenomen op basis van een nieuwe meta-analyse van gerandomiseerde klinische proeven die werd uitgevoerd door een onafhankelijke onderzoeksgroep. Op basis van dat onderzoek, waarbij meer dan 600 gerandomiseerde klinische proeven werden bekeken, werd geconcludeerd dat de vasculaire risico's van een hoge dosis diclofenac vergelijkbaar zijn met die van COX-2-remmers. Het optreden van grote vasculaire incidenten werd met ongeveer een derde verhoogd door een coxib ('rate ratio' [RR] 1,37, 95% betrouwbaarheidsinterval [BI] 1,14-1,66;  $p=0,0009$ ) of diclofenac (1,41, 1,12-1,78;  $p=0,0036$ ), voornamelijk door een toename in grote coronaire voorvallen (coxibs: 1,76, 1,31-2,37;  $p=0,0001$ ; diclofenac: 1,70, 1,19-2,41;  $p=0,0032$ ).

Op basis van de gegevens die thans beschikbaar zijn kan geen conclusie worden getrokken over de specifieke mechanismen die ten grondslag liggen aan de cardiovasculaire trombotische risico's van diclofenac, hoewel in verscheidene studies verschillende opties zijn onderzocht en kan worden vermeld dat het onwaarschijnlijk is dat één enkel mechanisme het risico zou kunnen verklaren.

Omdat een verhoogd cardiovasculair risico met diclofenac wordt waargenomen en dit risico vergelijkbaar lijkt te zijn met dat van selectieve COX-2-remmers, volgt hieruit dus dat de risicobeperking met betrekking tot cardiovasculaire risico's die wordt toegepast voor COX-2-remmers, ook zou moeten gelden voor diclofenac. Het PRAC deed daarom de aanbeveling om de productinformatie voor diclofenac te wijzigen en een bijgewerkte contra-indicatie op te nemen voor patiënten met vastgesteld congestief hartfalen (NYHA II-IV), ischemische hartziekte, perifere arteriële ziekte en/of cerebrovasculaire ziekte. Bovendien zouden patiënten met bepaalde cardiovasculaire risicofactoren (zoals hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus of roken) alleen diclofenac mogen gebruiken na zorgvuldige overweging, en daarom moeten de waarschuwingen ook worden bijgewerkt om dit weer te geven. Voorts dient de algemene regel dat NSAID's zouden moeten worden gebruikt bij de laagste dosis voor de kortst mogelijke duur consequent te worden doorgevoerd in het doseringsonderdeel van de productinformatie. Verder werd een proactieve communicatie van deze nieuwe maatregelen door middel van een rechtstreeks schrijven aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg (DHPC) aanbevolen.

Het PRAC was van mening dat de aanbeveling voor bijwerking van de productinformatie zou moeten gelden voor alle geneesmiddelen die diclofenac bevatten (systemische preparaten), ongeacht de dosis. De beschikbare informatie over het dosiseffect van diclofenac is beperkt. Hoewel de gegevens wijzen op een met het gebruik van diclofenac geassocieerd dosisafhankelijk effect op trombotisch risico, in het bijzonder bij een hoge dosis, is het moeilijk om een duidelijke drempel vast te stellen waarboven de risico's significant verhoogd worden. In sommige studies wordt ook een associatie met lagere doses vermeld. Gebaseerd op de gegevens die tot op heden beschikbaar zijn, concludeerde het PRAC daarom dat het cardiovasculaire trombotische risico niet kan worden uitgesloten voor welke dosis diclofenac ook, vooral bij patiënten met reeds bestaande comorbiditeiten.

### **Baten/risicoverhouding**

Na vermelding van al het bovenstaande concludeerde het PRAC dat de baten/risicoverhouding voor diclofenacbevattende geneesmiddelen (systemische preparaten) gunstig blijft, afhankelijk van het voldoen aan de overeengekomen beperkingen, waarschuwingen, andere veranderingen in de productinformatie en bijkomende risicobeperkende maatregelen, in de vorm van een DHPC-brief.

## Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Het PRAC, overwegende dat het

- de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, voortvloeiend uit gegevens over geneesmiddelenbewaking, voor diclofenacbevattende geneesmiddelen (systemische preparaten) in aanmerking heeft genomen;
- het geheel aan beschikbare gegevens met betrekking tot de cardiovasculaire veiligheid van diclofenacbevattende geneesmiddelen in aanmerking heeft genomen, daarbij de conclusies erkennend van eerdere beoordelingen door het CHMP, de indieningen door MAH's, zowel op schrift als via mondelinge uitleg, en nieuwe gegevens van onafhankelijke onderzoekers;
- van mening was dat, met betrekking tot de arteriële trombotische risico's van diclofenac, de tot op heden beschikbare gegevens uit gerandomiseerde klinische proeven, observationele onderzoeken en afzonderlijke epidemiologische onderzoeken, inclusief meta-analyses daarvan, de conclusie ondersteunen dat diclofenac verband houdt met verhoogde cardiovasculaire risico's, en waargenomen heeft dat deze risico's vergelijkbaar zijn met die van selectieve COX-2-remmers;
- van mening was dat diclofenacbevattende geneesmiddelen effectief zijn bij hun goedgekeurde indicaties;
- concludeerde dat, met het oog op de thans beschikbare gegevens over de veiligheid en om een gunstige baten/risicoverhouding in stand te houden, diclofenacbevattende geneesmiddelen zouden moeten worden gecontra-indiceerd bij patiënten met vastgesteld congestief hartfalen (NYHA II-IV), ischemische hartziekte, perifere arteriële ziekte en/of cerebrovasculaire ziekte; dat patiënten met bepaalde cardiovasculaire risicofactoren (zoals hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus of roken) alleen diclofenac mogen gebruiken na zorgvuldige overweging, en dat daarom de waarschuwingen ook moeten worden bijgewerkt om dit weer te geven; dat bovendien de algemene regel dat NSAID's zouden moeten worden gebruikt bij de laagste dosis voor de kortst mogelijke duur consequent moet worden doorgevoerd in het doseringsonderdeel van de productinformatie;
- tevens concludeerde dat er verdere risicobeperkende maatregelen nodig zijn, zoals informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en overeenstemming bereikte over de hoofdelementen voor een rechtstreeks schrijven aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg, alsook over de tijdlijnen voor distributie,

stelde vast dat de baten/risicoverhouding voor diclofenacbevattende geneesmiddelen (systemische preparaten) gunstig blijft, op voorwaarde dat wordt voldaan aan de overeengekomen beperkingen, waarschuwingen, wijzigingen in de productinformatie en bijkomende risicobeperkende maatregelen, in de vorm van een communicatiebrief (DHPC).

Daarom doet het PRAC, in overeenstemming met artikel 31 en 32 van Richtlijn 2001/83/EG, de aanbeveling om de vergunningen voor het in de handel brengen voor alle geneesmiddelen die in bijlage I worden genoemd en waarvoor de amendementen van de productinformatie worden beschreven in bijlage III van de aanbeveling, te wijzigen.

## Standpunt van de CMD(h)

Gelet op de aanbeveling van het PRAC van 13 juni 2013 uit hoofde van artikel 107 duodecies, lid 1 en lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG, heeft het CMD(h) een standpunt bepaald over de wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen van diclofenacbevattende geneesmiddelen waarvoor de amendementen van de productinformatie worden beschreven in bijlage III.