

Londra 18 Ottobre 2006

PARERE DEL COMITATO SCIENTIFICO PER LE SPECIALITÀ MEDICINALI PER USO UMANO CONFORMEMENTE ALL'ARTICOLO 5 (3) DEL REGOLAMENTO (EC) N° 726/2004, PER I FARMACI ANTI-INFIAMMATORI NON STEROIDEI NON SELETTIVI (FANS)

Basi della valutazione

Il 21 Settembre 2006, la Francia ha presentato una richiesta al CHMP per un parere in base all'articolo 5(3) del Regolamento (ec) N° 726/2004 sul rischio cardiovascolare dei farmaci antinfiammatori non steroidei non selettivi (FANS) nel quadro del loro profilo beneficio-rischio complessivo.

Questo era dovuto ai dati recentemente disponibili sulla sicurezza cardiovascolare dei FANS non selettivi provenienti dagli studi clinici ed epidemiologici sull'effetto del rapporto beneficio-rischio di questi prodotti. I motivi per questa richiesta sono allegati a questo parere (allegato 1).

In base alla richiesta fatta dalla Francia, il CHMP ha considerato che c'erano motivi sufficienti per iniziare la procedura.

La procedura è iniziata il 21 Settembre 2006.

Il parere

IL CHMP, in considerazione del problema descritto nel documento di valutazione, è del parere che nessuna problematica di sicurezza è stata identificata come di interesse per la Comunità, che giustificerebbe una procedura di referral in base all'articolo 31. Tuttavia, il CHMP concorda che le raccomandazioni per l'uso dei FANS non selettivi devono riflettere in modo adeguato l'attuale livello di conoscenza del rischio trombotico. Pertanto, il CHMP ha raccomandato che il suo gruppo di lavoro sulla Farmacovigilanza (Pharmacovigilance Working Party - PhVWP) consideri se c'è la necessità di modificare gli elementi chiave¹ precedentemente concordati in merito alla sicurezza cardiovascolare. Inoltre, il CHMP raccomanda che i risultati dello studio MEDAL² debbano essere analizzati approfonditamente una volta resi disponibili i risultati completi.

Verrà valutata la possibilità di ulteriori studi epidemiologici per ottenere dati supplementari sugli aspetti di sicurezza dei FANS non selettivi.

Il CHMP concorda che le raccomandazioni generali ai prescrittori e quelle ai pazienti per i FANS rimangono le seguenti:

- I medici prescrittori e i pazienti devono continuare ad usare i FANS alla più bassa dose efficace per il più breve tempo possibile per il controllo dei sintomi.
- I medici prescrittori devono continuare a scegliere i FANS in base al profilo complessivo di sicurezza del singolo prodotto, come specificato nelle informazioni del prodotto, e secondo i fattori di rischio individuali del paziente.
- I medici prescrittori non devono passare da un FANS a un altro senza una attenta considerazione del profilo complessivo di sicurezza del prodotto e dei fattori di rischio individuali del paziente, come anche delle preferenze del paziente stesso.

1. Gli elementi chiave adottati per le informazioni sulla prescrizione dei FANS non selettivi sono stati pubblicati ad Ottobre 2005 e gli elementi chiave adottati per le informazioni sulla prescrizione dei FANS non selettivi piroxicam, ketoprofene e ketorolac sono stati pubblicati a Settembre 2006

2. Multinational Etoricoxib versus Diclofenac Arthritis Long-term

Questo parere non pregiudica l'esito della procedura di Referral, in base all'articolo 31, in corso per il piroxicam.

I membri del CHMP dell'Islanda e della Norvegia concordano con le raccomandazioni sopramenzionate del CHMP.

Le conclusioni scientifiche sono specificate nell'Allegato 1.

Questo parere è inviato alla Francia, alla Commissione Europea, a tutti gli altri Stati Membri, all'Islanda e alla Norvegia, insieme con gli allegati.

Questo parere è pubblicato sul sito web dell'EMA con i suoi allegati.

Per il CHMP

Il Presidente Dr. Daniel Brasseur

ALLEGATO 1

Il motivo di questo riesame sotto l'articolo 5 (3) sono i nuovi dati ed analisi provenienti dagli studi clinici e epidemiologici, che evidenziano un rischio trombotico arterioso potenzialmente aumentato (come infarto del miocardio e stroke), per i FANS non selettivi, soprattutto quando usati ad alte dosi e per trattamenti a lungo termine. Questi nuovi dati includono

- lo studio MEDAL che confronta etoricoxib e diclofenac,
- meta-analisi aggiornata di studi clinici ed epidemiologici sui FANS e inibitori della COX-2,
- nuovi dati epidemiologici per meloxicam,
- analisi aggiornate per gli inibitori della COX-2 dagli studi APPROVe⁴, APC⁵ e PreSAP⁶.

Il CHMP ha riesaminato questi insiemi di dati considerando le revisioni precedenti sugli inibitori della COX-2 e sui FANS.

Il CHMP concorda quanto segue sul rischio trombotico arterioso:

- I dati dello studio MEDAL indicano che il rischio trombotico complessivo per diclofenac (150 mg/die) e etoricoxib (60 o 90 mg/die) è simile. Tuttavia, ci sono problematiche che devono essere ulteriormente analizzate prima che i risultati dello studio possano essere considerati conclusivi (per esempio revisione degli studi individuali, sottogruppi, rapporto dose effetto). Quando l'insieme complessivo dei dati sarà disponibile, queste problematiche saranno ulteriormente valutate.

Prendendo in considerazione tutti gli studi clinici disponibili e i dati epidemiologici, diclofenac, soprattutto ad alte dosi (150 mg/die), può essere associato ad un aumentato rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio infarto del miocardio o stroke).

- I dati degli studi clinici suggeriscono che ibuprofene ad alte dosi (2400 mg/die) può essere associato a un rischio aumentato di eventi trombotici (per esempio infarto del miocardio o stroke). Complessivamente, gli studi epidemiologici non suggeriscono che basse dosi di ibuprofene (per es \leq 1200 mg/die) siano associate ad un aumentato rischio di infarto del miocardio.
- Gli studi clinici e i dati epidemiologici suggeriscono che naprossene (1000 mg/die) può essere associato ad un minore rischio di eventi trombotici arteriosi rispetto ai COX-2, senza potere escludere un modesto rischio. Nel complesso, i dati non dimostrano un effetto cardioprotettivo.
- Per tutti gli altri FANS non selettivi, ci sono dati insufficienti per concludere un rischio trombotico. Tutta via, non può essere escluso un rischio aumentato.

⁴ Adenomatous Polyp Prevention with VIOXX

⁵ Adenoma Prevention with Celecoxib

⁶ Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps

- Nuovi dati epidemiologici e dati aggiornati degli studi clinici (APC, PreSAP, APPROVe e meta-analisi) continuano ad indicare un aumentato rischio trombotico con gli inibitori della COX-2 rispetto al non-uso (in studi epidemiologici) e rispetto al placebo (in studi clinici) con una valutazione di circa 3 eventi supplementari ogni 1000 pazienti-anno. Questo si riferisce principalmente all'infarto del miocardio, ed include in alcuni studi gli eventi cerebrovascolari e vascolari periferici. Per la maggior parte dei pazienti, l'aumento potenziale di rischio trombotico è modesto. Tuttavia, nei soggetti con pre-esistenti fattori di rischio per malattia cardiovascolare o storia di malattia cardiovascolare, il rischio può essere più elevato.

Dopo la revisione di tutti i dati disponibili al CHMP, il Comitato ha concluso:

- I FANS non selettivi sono terapie importanti per il trattamento di artriti e altre condizioni dolorose.
- Non è possibile escludere che i FANS non selettivi possano essere associati ad un modesto incremento del rischio assoluto per eventi trombotici, soprattutto quando usati ad alte dosi per un trattamento a lungo termine.
- Il rapporto complessivo beneficio-rischio per i FANS non selettivi rimane favorevole se usati secondo quanto previsto dalle informazioni sul prodotto, in particolare sulla base del profilo complessivo di sicurezza del FANS non selettivo, e tenendo in considerazione i fattori di rischio individuali del paziente (es. gastrointestinali, cardiovascolari e renali).
- Sulla base di questa l'ultima revisione, nessuna problematica di sicurezza è stata identificata come di interesse per la Comunità, tale da giustificare una procedura di Referral in base l'articolo 31.
- Il CHMP concorda che le raccomandazioni per l'uso dei composti sopramenzionati devono riflettere in modo adeguato il livello attuale di conoscenza del rischio trombotico.
- Il CHMP raccomanda che il gruppo di lavoro sulla Farmacovigilanza (Pharmacovigilance Working Party - PhVWP) consideri se c'è la necessità di modificare gli elementi chiave¹ precedentemente concordati in merito alla sicurezza cardiovascolare.
- I risultati complessivi dello studio MEDAL dovranno essere analizzati approfonditamente non appena disponibili. A seguito di queste analisi, le raccomandazioni attuali sulla sicurezza cardiovascolare degli inibitori della COX-2 possono essere riconsiderate.
- Ulteriori studi epidemiologici per ottenere dati aggiuntivi su pertinenti aspetti di sicurezza dei FANS non selettivi saranno esaminate da un gruppo ad-hoc formato da membri del CHMP e del PhVWP.

Il CHMP concorda che le raccomandazioni generali ai prescrittori e quelle ai pazienti per i FANS rimangono le seguenti:

- I medici prescrittori e i pazienti devono continuare ad usare i FANS alla più bassa dose efficace per il più breve tempo possibile per il controllo dei sintomi.

- I medici prescrittori devono continuare a scegliere i FANS in base al profilo complessivo di sicurezza del singolo prodotto, come specificato nelle informazioni del prodotto, e secondo i fattori di rischio individuali del paziente.
- I medici prescrittori non devono passare da un FANS a un altro senza una attenta considerazione del profilo complessivo di sicurezza del prodotto e dei fattori di rischio individuali del paziente, come anche delle preferenze del paziente stesso.