

Приложение II
Научни заключения

Научни заключения

Първоначалното заявление от 2000 г. съгласно член 4, параграф 8, буква а), точка II от Директива 65/65/ЕИО — библиографска справка за нова фармацевтична форма и концентрация — се подкрепя с данни от публикувана литература относно ефикасността при локално приложение на диклофенак, както и с данни от фармакокинетично и клинично проучване (9702 SUV) на предложената формула за 4 % дермален спрей.

Mika Pharma GmbH заявява, че иска разрешението за употреба на Диклофенак натрий спрей гел 4 %, предоставено от Обединеното кралство през 2001 г. и впоследствие предоставено от Австрия, Естония, Ирландия, Латвия, Литва, Словения и Унгария, да бъде признато и в Германия, Испания и Италия като част от „втора вълна“ на процедура за взаимно признаване (MRP).

Поради това заявлението, предмет на настоящото сезиране, се отнася до повторно прилагане на процедура за взаимно признаване (UK-H-0563—001-E-002) за Диклофенак натрий 4 % дермален спрей, разтвор (PL 18017/0006) с Обединеното кралство като референтна държава членка, като процедурата включва Германия, Испания и Италия като заинтересовани държави членки.

Ден 60 от процедурата на CMDh беше на 29 март 2018 г. и след като две държави членки изразиха опасения по отношение на потенциалния сериозен риск за общественото здраве (PSRPH), свързан с липсата на ефикасност за специфичния продукт под формата на 4 % спрей гел и недостатъчното позоваване на литература, по-специално на други формули за локално приложение на диклофенак (включително Voltarol Emulgel), за които е признато, че са налице достатъчно доказателства за ефикасност и безопасност, на 5 април 2018 г. референтната държава членка (Обединеното кралство) започна процедура по сезиране съгласно член 29, параграф 4 от Директива 2001/83/ЕО, като поиска CHMP да оцени въздействието на повдигнатите възражения, които представляват потенциален сериозен риск за общественото здраве.

Подадените от заявителя документи като част от процедурата по сезиране включват данни от литературата и дискусии по въпросите, свързани с качеството, клиничната фармакология, ефикасността и клиничната безопасност.

Качество

Качественото сравнение се основава на състава, степента на йонизация и пълната разтворимост на активното вещество. Въпреки че концентрацията на предложения дермален спрей е 4 % в сравнение с емулгел, в който е 1 % или 2 %, тази разлика в дермалния спрей е разработена така, че да доставя сходно количество диклофенак в местните тъкани като емулгел.

Клинична фармакология

Фармакокинетичните (ФК) данни на спрей гел в плазмата и тъканите при здрави доброволци и при пациенти с остро възпаление се сравняват с тези на Волтарен натрий гел и Волтарен емулгел. Повечето от данните се отнасят за сравнения между различни проучвания, които се влияят от различни дози и методи, и поради това от тези кръстосани сравнения не могат да се направят надеждни заключения. Независимо от това в проучванията последователно се демонстрира, че след прилагане на спрей гел се съобщават измерими нива на диклофенак при системна експозиция и локална експозиция (подкожна тъкан и мускулна тъкан) на мястото на действие. Единствените налични сравнителни данни от вътрешно проучване са от проучването Martin et al. 1997, в което се показва, че системната абсорбция е сравнима за спрей гел и емулгел, но не може да се направи заключение относно еквивалентността и клиничната значимост на системната абсорбция. В цифрово изражение експозицията на спрей гел е по-ниска от тази на емулгел и нейното въздействие върху ефикасността не може да бъде установено точно. Въпреки това

системната експозиция е достатъчно ниска, за да няма проблеми в профила на нежелани събития, наблюдаван при други НСПВС, приложени перорално или системно.

Клинична ефикасност

Заявителят е включил преглед на проучването Predel 2013 [известно преди предварителното публикуване като проучване 9702SUV] относно ефикасността на спрей гел при остра травма на глезена. Определеното повлияване на първичната крайна точка, изразено като намаляване на отока с поне 50 % по време на 10-дневно лечение за „Пълен набор от анализи“ (FAS), се постига при 87/97 пациенти, лекувани с диклофенак спрей-гел (89,7 %) в сравнение със 74/94, лекувани с плацебо (78,7 %); $p = 0,0292$ (едностранно) и $p = 0,0467$ (двустранно). Проучването е проектирано, за да се докаже превъзходство със значително едностранно ниво от 5 %, но настоящото изискване сега е за ниво на значимост от 2,5 % едностранно, което проучването не би могло да достигне.

Наблюдава се ефект върху критичната вторична крайна точка за спонтанна болка по визуалната аналогова скала (VAS). Разликата в средната оценка на VAS е 8 mm в ден 3–4 и 4,6 mm в ден 7–8. Особено за крайната точка от основен интерес, която е болка. Това проучване обаче не може да се разглежда като предоставящо потвърждаващи доказателства за ефикасността на спрей гел, тъй като първичната крайна точка не е потвърдена, а статистическият анализ не отговаря на регулаторните изисквания. Проучването обаче може да се счита за подкрепящо ефикасността, за да се заключи, че спрей гел има полезна активност в контекста на това библиографско заявление.

Заявителят също така направи преглед на наличната публикувана литература за клинични изпитвания на локално приложение на диклофенак, който включва проучване на ефектите на емулгел върху ставна болка (Predel 2012), проучване относно DHEP (диклофенак хидроксиетилпирилодин пластир), хепаринов пластир или пластир с плацебо (Constantino C et al. 2011) и неконтролирано проучване на гел DHEP. Всички тези проучвания предоставят доказателства за умерена ефикасност на разрешените локални форми на диклофенак, най-надеждните от които са от проучването Predel 2012 с емулгел. Тъй като има налични данни за системна и локална експозиция на емулгел за сравняване със спрей-гел, притежателят на разрешението за употреба прави връзка между ефикасността на емулгел и спрей гел въз основа на сравнение на крайните точки за ефикасност в различни проучвания, които обаче се разграничават предвид разликите в методите на проучване и популациите. Независимо от това, въпреки че се признава, че ефикасността на емулгел не може да се припише директно на Диклофенак натрий спрей гел 4 %, логично е също така да се заключи, че Диклофенак натрий спрей гел 4 % има благоприятен ефект, въз основа на подкрепящото проучване Predel 2013, ФК сравненията и кръстосаните сравнения в рамките на подобен диапазон, какъвто се наблюдава за други продукти с локално приложение на диклофенак.

Клинична безопасност

CHMP се съгласява, че НСПВС за локално приложение, включително диклофенак натрий спрей гел 4 %, имат доказани резултати по отношение на безопасността в продължение на много повече от 10 години, които се подкрепят от ниската им системна бионаличност в сравнение например с пероралните фармацевтични форми. По-специално тяхното използване като заместители на перорални и други системно прилагани НСПВС допринася значително за благосъстоянието на пациентите с оглед на наличните данни за безопасността, които подкрепят тезата за значително по-нисък риск от потенциално сериозни нежелани събития в сравнение със системно прилаганите продукти, съдържащи диклофенак.

Цялостно обобщение на научната оценка на СНМР

В обобщение, всички научни доказателства, взети заедно, са в подкрепа на това, че Диклофенак натрий спрей гел 4 % има приемлив профил на безопасност и ефикасност. Поради това СНМР приема с мнозинство, че съотношението полза/риск на Диклофенак натрий спрей гел 4 % е благоприятно.

Основания за становището на СНМР

Като се има предвид, че:

- Комитетът взе предвид сезирането по член 29, параграф 4 на Директива 2001/83/ЕО,
- Комитетът разглежда всички представени от заявителя данни във връзка с възраженията, повдигнати като потенциален сериозен риск за общественото здраве. Комитетът разглежда наличните данни, предоставени в подкрепа на употребата на Диклофенак натрий спрей гел 4 % дермален спрей, разтвор и свързаните с него имена, които включват сравняване на аспектите на качеството във връзка с разрешени продукти за локално приложение, съдържащи диклофенак, данни от литературата във връзка с фармакокинетиката (локална и системна), както и данни за ефикасността и безопасността.
- Комитетът е на мнение, че всички предоставени данни обосновават ефикасността на лекарствен продукт, за който е подадено заявление, както и позоваването на литературата, по-специално на съществуващите данни за формулите за локално приложение на диклофенак, включително формули на Voltarol Emulgel.

В резултат на това Комитетът счита, че съотношението полза/риск на Диклофенак натрий спрей гел 4 % дермален спрей, разтвор и свързаните с него имена е благоприятно, и поради това препоръчва да се предостави(ят) разрешение(я) за употреба за лекарствените продукти, посочени в Приложение I към становището на СНМР. Продуктовата информация остава *съгласно* окончателната версия, постигната по време на процедурата на координационната група, както е посочено в Приложение III към становището на СНМР.